

Udarbejdet af	Lars Erik Larsen, Anette Boklund, Yuan Liang, Ramona Trebbien, Carsten Kirkeby, Charlotte Hjulsager
Øvrige deltagere	
Kontaktperson i FVST	Sten Mortensen; Johanne Ellis-Iversen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
25-04-2024	01-05-2024	01-05-2024	1

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2024-14-81-28588	061-0393/24-3680	24/02118

Besvarelse vedr.

- Vurdering af potentiale for spredning af fugleinfluenza fra amerikansk kvæg til kvæg i Danmark

Bestilling

- Fugleinfluenza er konstateret i malkekvægsbesætninger i USA igennem foråret. Dette er en ny udvikling, da drøvtyggere aldrig har været rapporteret som modtagelige værter for virussen før. Udbruddet startede i Texas, men har nu spredt sig til mindst otte stater og der er rapporteret mindst 30 smittede besætninger. Højpatogen fugleinfluenza er anmeldeligt i alle dyrearter i Danmark.

1. Hvad er risikoen for, at det igangværende udbrud af fugleinfluenza i amerikanske kvægbesætninger spredes til danske kvægbesætninger?
2. Hvilke smitteveje (fx vilde fugle, kvæg, tyresæd, smittede eller kontaminerede personer, mælk) er relevante?

Konklusion

Da der ikke importeres kvæg, embryoner og oocytter fra USA, er sandsynligheden for at HPAIV introduceres til Danmark via disse transmissionsveje tæt på nul.

DK-VET vurderer, at det er **ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)**, at HPAIV via personer har smittet dansk kvæg. Usikkerheden forbundet med denne vurdering er moderat.

Hvis der er sket en enkelt introduktion fra vilde fugle med efterfølgende spredning mellem amerikanske malkekvægbesætninger, vurderer DK-VET, at det er **ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)**, at virus er indført med importeret tyresæd fra USA og at det er **nærmest umuligt (<0,001%)**, at kvæg i Danmark kan smittes fra vilde fugle med den amerikanske variant af fugleinfluenza. Usikkerheden forbundet med dette estimat er høj.

Hvis der har været gentagne introduktioner fra vilde fugle til amerikanske malkekvægbesætninger, vurderer DK-VET, at det er **meget usandsynligt (0,1-1%)**, at virus er indført med importeret tyresæd fra USA, og at det er **ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)**, at kvæg i Danmark kan smittes fra vilde fugle med den amerikanske variant af fugleinfluenza. Usikkerheden forbundet med dette estimat er høj.

Materialer og metoder

Bestillingen er besvaret på baggrund af aktuel viden om forløbet i USA. Mange af informationerne er indhentet via officielle amerikanske myndighedshjemmesider og pre-print videnskabelige artikler, der ikke har gennemgået peer-review, så vurderingerne bygger ikke på dokumenterede videnskabelige undersøgelser. Enkelte af analyserne, der ligger til grund for besvarelsen, er udført af skrivegruppen selv og repræsenterer derfor heller ikke *peer-reviewed* videnskabelige analyser. Grundet den meget korte tidsfrist og den stærkt begrænsede viden om HPAIV i kvæg, er denne vurdering generelt behæftet med stor usikkerhed.

Den 19. april 2024 offentliggjorde U.S. Department of Agriculture (USDA) 239 sekvenser fra virus detekteret i kvæg, katte og vilde fugle. På baggrund af disse sammen med virussekvenser uploadet til GISAID EpiFlu™ per. 26. april 2024 blev der udført fylogenetiske analyser. Der blev genereret maximum likelihood fylogenetiske træer af konkatenerede sekvenser af alle 8 gensegmenter med IQ-TREE (version 2.0.3) med modellen HKY+G.

Risikoen for introduktion via forskellige smitteveje er vurderet kvalitativt ved sandsynligheden for import og sandsynligheden for kontakt til kvæg i Danmark. Smittevejene levende kvæg, tyresæd, embryoner, oocytter, smittede eller kontaminerede personer, mælk og vilde fugle er inddraget i vurderingen.

Data for importeret kvæg, tyresæd, oocytter og embryoner fra Nordamerika for perioden 1. november 2023 til 25. april 2024 er udtrukket fra TRACES.

For tyresæd som introduktionsvej er det antaget, at risikoen fra 1. November til 24. April afspejler risikoen for det kommende halve år. For personer som introduktionsvej er data sparsomme, og der er derfor udelukkende lavet generelle betragtninger, uden et tidsrelateret estimat. For vilde fugle er sæsonvariationen af større betydning, og der er taget højde for dette i vurderingen for det kommende år.

Med udgangspunkt i EFSA's risikovurderinger har sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse, KU, udarbejdet følgende skalaer, som vi bruger i kvalitative risikovurderinger i forbindelse med myndighedsbetjeningen (tabel 1).

Tabel 1: Kvalitative estimater for sandsynlighed og usikkerhed (modificeret efter EFSA, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5123):

SANDSYNLIGHED		USIKKERHED	
Kvalitativt begreb	Kvantitativ fortolkning (%)	Kvalitativt begreb	Kvantitativ fortolkning (%)
Næsten 100% sandsynligt	>99	Ekstremt høj	95-100
Ekstremt sandsynligt	95-99		
Meget sandsynligt	90-95	Meget høj	90-95
Sandsynligt	66-90	Høj	66-90
Lige så sandsynligt som usandsynligt	33-66	Moderat	33-66
Mindre sandsynligt	10-33	Lav	10-33
Ikke sandsynligt	1-10	Ekstremt lav	0-5
Meget usandsynligt	0,1-1		
Ekstremt usandsynligt	0,001-0,1		
Næsten umuligt	<0,001		

Baggrund

Status på aktuel viden om udbruddet i kvæg i USA

Influenza A virus og drøvtyggere

Drøvtyggere har hidtil været anset for at være meget lidt modtagelige for alle influenza A virus, herunder fugleinfluenzavirus. Der har dog tidligere været rapporteret om fund af influenza A virus i køer, men det har været sporadiske og ikke specielt veldokumenterede rapporter. Et enkelt forsøg i 2007 med eksperimentel infektion af fire kalve med en høj dosis af en højpatogen fugleinfluenzavirus-stamme isoleret fra en kat viste, at kalve kunne smittes og kunne smitte videre til kontakt-kalve, men havde begrænset infektion og kun kortvarig virusudskillelse. Der er ikke tidligere beskrevet naturlig infektion af højpatogen fugleinfluenza (HPAIV) i køer. I marts 2024 blev der rapporteret om infektion af nyfødte geder i USA. Gederne gik sammen med smittede andefugle og høns, og virus påvist i gederne var meget forskellig fra de virus, der efterfølgende er fundet i køer, så udbruddene i geder og køer anses for at være separate, uafhængige hændelser.

Fund af HPAIV i flere køer fra malkekvægbesætninger i USA er derfor uventet. Pr. 25. april 2024, er HPAIV rapporteret i 34 besætninger, fordelt på 9 amerikanske stater, siden 25. marts 2024.

Kendt viden om de amerikanske udbrud i kvæg

Kliniske tegn

De kliniske tegn, der er blevet rapporteret af USDA omfatter:

- Nedsat mælkeproduktion på besætningsniveau
- Akut fald i mælkeproduktionen med nogle hårdt ramte køer, der giver tykkere, koncentreret, råmælks-lignende mælk; ofte kun i en eller to af mælkekirtlerne
- Fald i foderforbrug med et samtidigt fald i vom-mobilitet
- Unormal klæbrig eller løs afføring
- Milde respiratoriske tegn
- Systemisk påvirkning: sløvhed, dehydrering og feber
- Der er ikke set neurologiske tegn

Disse symptomer er meget ukarakteristiske for influenza og mange af dem er formodentligt sekundære, som følge af det nedsatte foderoptag. De er heller ikke patognomoniske for HPAIV infektion i køer, da en række andre infektioner og foderbetingede forhold kan udløse tilsvarende kliniske tegn. De første tilfælde indikerede, at ældre køer midt i laktationen kan være mere tilbøjelige til at blive alvorligt påvirket end yngre køer og kvier. Yderligere data indikerer dog, at yngre kvæg også kan rammes. Der er uklart om der også er set kliniske tegn i kalve og ligeledes er det ikke klart om HPAIV er påvist i kalve i de berørte besætninger.

Diagnostik

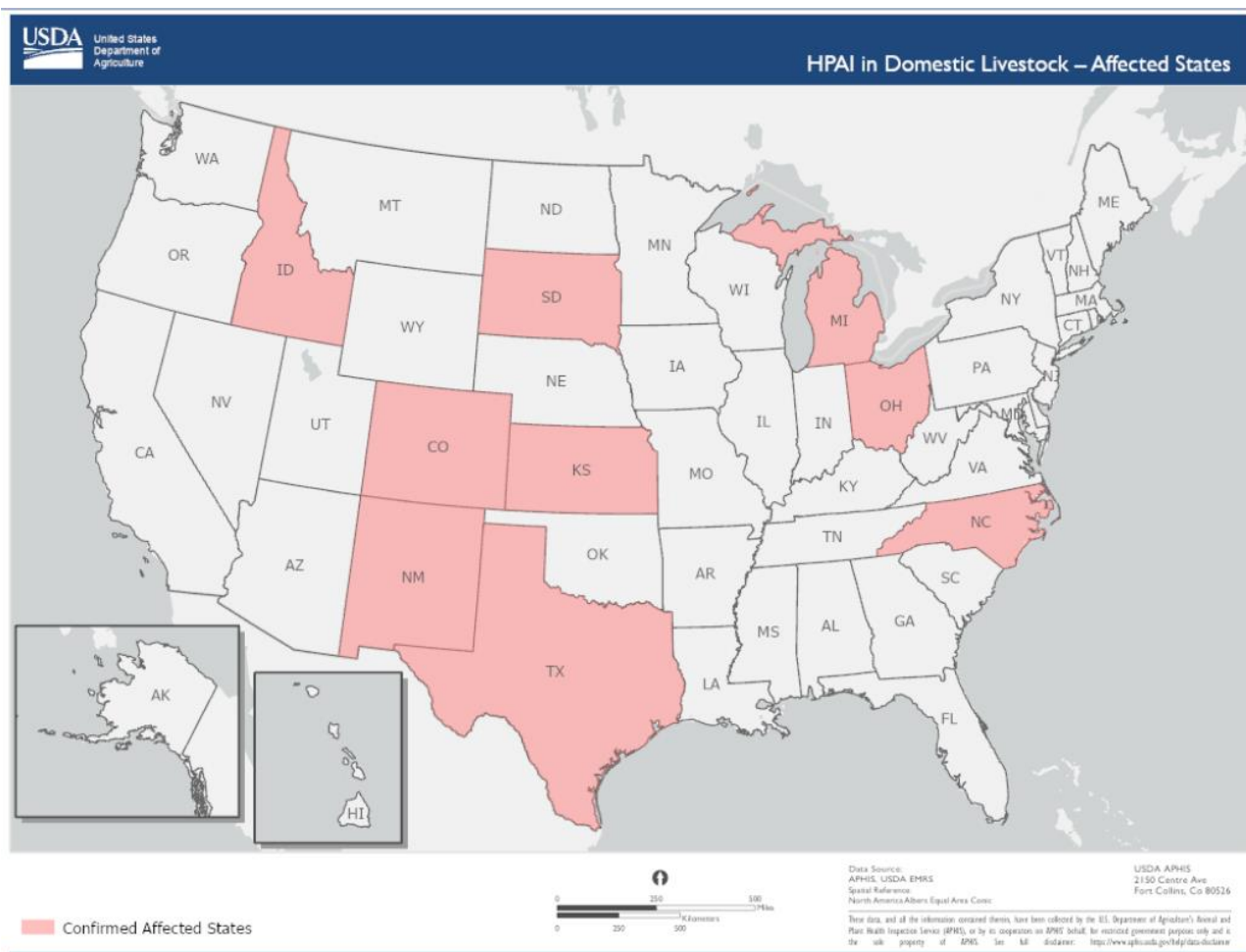
Der er ikke et overblik over hvilke prøver, der er testet i de forskellige besætninger, men ud fra det, der er kommunikeret, og på basis af uformel information, så er der store mængder virus i (Ct-værdier på 10-20), mens traditionelle næsesvaberprøver enten er negative eller er svagt positive. Der er rapporter om test af blod og væv, men det er uklart hvilke væv og mængden af virus i vævet.

Epidemiologi

USDA og CDC har rapporteret, at den første besætning i Texas blev testet den 25. marts 2024, og indtil den 26. april 2024 er der rapporteret udbrud i 34 besætninger i 9 stater, hvoraf størstedelen af udbruddene er påvist i Texas.

Tabel 2: Antal udbrud rapporteret af USDA pr. 27-04-2024, fordelt på stater.

Stat	Antal udbrud
Colorado	1
Idaho	2
Kansas	4
Michigan	6
New Mexico	6
North Carolina	1
Ohio	1
South Dakota	1
Texas	12
Total	34



Figur 1: Amerikanske stater, hvor der er påvist HPAI i kvæg pr. 26. April 2024.

Der er observeret døde fugle i en eller flere af besætningerne i Texas, men det er primært arter, der anses for at være brovæarter (solsorte, krage-fugle, duer). Omkring 10-20% af dyrene i hver besætning beskrives som ramt (American Veterinary Medical Association). Der er ikke rapporteret om høj dødelighed blandt de smittede køer. CDC har bekræftet påvisning af virus i en person i kontakt med smittede køer. De kliniske symptomer var kraftig øjenbetændelse og der var relativt meget virus (Ct 18) i prøver fra øjnene og meget lidt i næsesvaber (Ct 30). Der er også rapporteret om påvisning af virus i flere døde katte og virus med meget høj grad af lighed med det virus, der er fundet i kvæg, er også fundet i fjerkræ, hvorfor det mistænkes, at der er sket smitte fra kvæg til fjerkræ. Der er desuden uofficielt konstateret smitte af endnu en person, der arbejdede i en af de ramte besætninger. Der er modstridende udmeldinger om dokumenteret kontakt mellem alle de ramte besætninger og der er ikke offentliggjort data fra USDA, der understøtter dette. Men i forbindelse med nogle af udbruddene er der rapporteret om flytninger af kvæg.

Patogenese

Oplysninger om at det primært er ældre køer, der rammes, fravær af sædvanlige pattedyrs kliniske tegn på HPAIV infektion (neurologiske påvirkninger), ændringer i mælken, de høje virus niveauer i mælk og meget lave virus mængder i næsesvabere, tyder på at patogenesen og smitteruten mellem køer er helt anderledes end i både andre pattedyr og fugle. Det er ikke klart om de ramte køer udvikler viræmi (virus i blodet) og om der sker overførsel/opformering i andre væv og organer, herunder muskler og ovarier/fostre. Endvidere er der ikke rapporter om infektion i handyr, herunder tyre, så det vides heller ikke om smittede kvæg udskiller virus i sæden. Der mangler generelt viden om køer på mange punkter, herunder forekomst af influenza receptorer i forskellige væv inklusive mælkekirtlerne, selvom et par studier har vist at den receptor, der foretrakkes af fugleinfluenza, er udtrykt i nogle dele af det respiratoriske system. Der er meget få studier af replikation af influenza i mælkekirtler, selv hos de kendte influenzavæarter (heste, grise, mennesker), da det ikke har været opfattelsen at mælkekirtler spiller en rolle i patogenesen af influenza A virus i disse arter. Der er dog et 9 år gammelt studie i fritter, der viser at frittehvalpe, der eksperimentelt inficeres med human influenza under diegivningsperioden, kan smitte tæven og forårsage replikation i hendes mælkekirtler.

En realistisk **hypotese** er derfor, at køer kan smittes med HPAIV ved at virus kommer op i mælkekirtlen via et kontamineret miljø eller med mekaniske vektorer (fx. fluer), opformeres her og udskilles med mælken, der så kontaminerer malkekopperne, hvorved andre køer i besætningen smittes på samme måde. Dette kan forklare, hvorfor ikke alle fire mælkekirtler rammes. Det kan dog ikke udelukkes, at der er systemisk spredning via blodet. Der er ikke tvivl om, at der forekommer ko til ko smitte, men det er uafklaret om det er indirekte via kontamineret malkeudstyr mm. eller direkte via dråber (aerosoler).

BESVARELSE

Smitteruter blandt amerikansk kvæg

På baggrund af de oplysninger der er tilgængelige nu, kombineret med den viden der er om influenza A virus og køer generelt, er det *meget sandsynligt (90-95 %)* at virus stammer fra vilde fugle, at der sker smitte indenfor besætningen og at virusudskillelse primært er via mælken. Usikkerheden på vurderingen er meget lav (5-10 %).

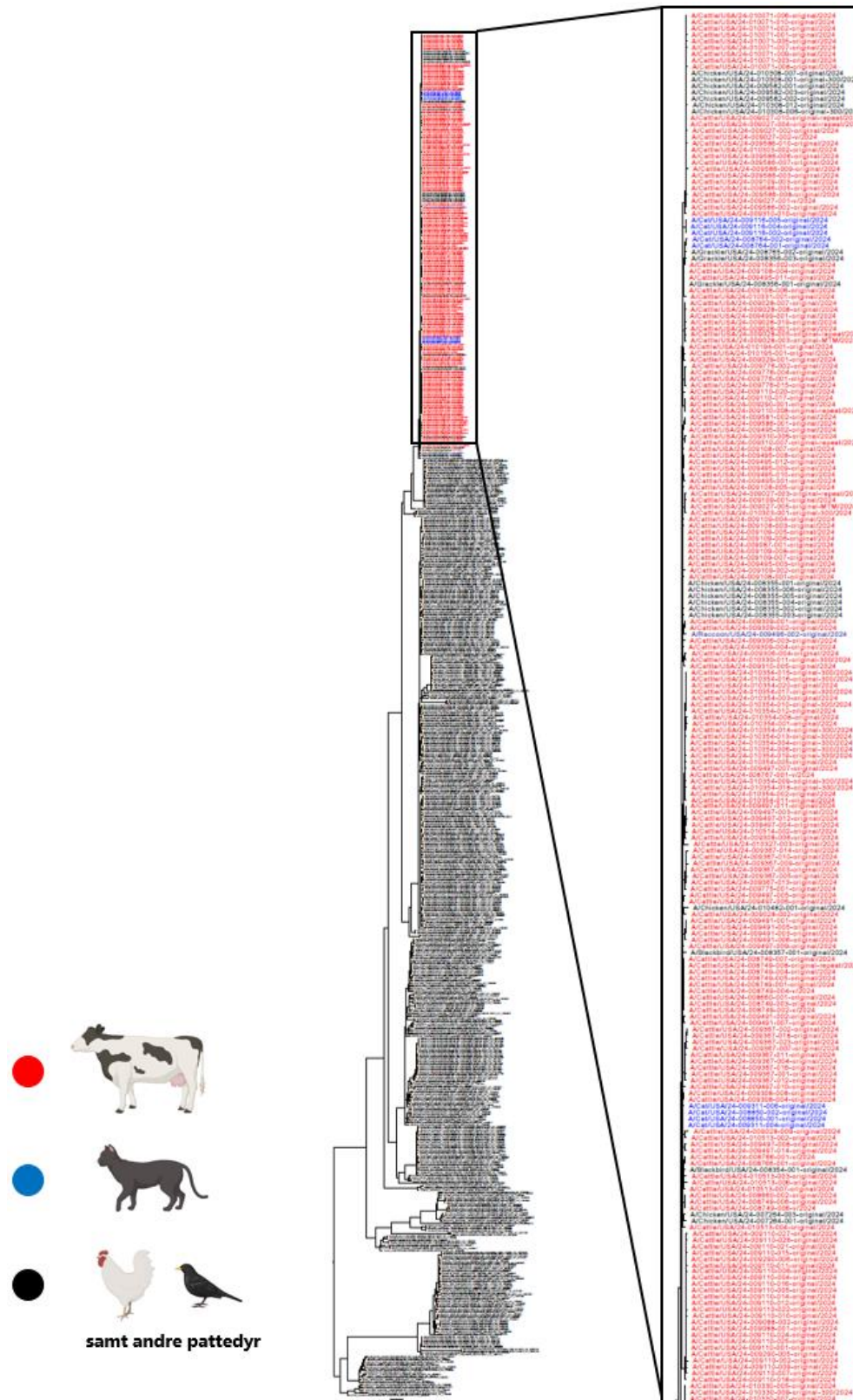
På nuværende tidspunkt er der størst usikkerhed om smitteveje for udbruddene. **Enten** er der kun sket **en enkelt introduktion** i en besætning og virus er så efterfølgende spredt til andre besætninger ved flytning af smittede dyr, **eller** der er tale om **separate, uafhængige introduktioner** fra vilde fugle i hovedparten af besætningerne. Hvis der er sket gentagne introduktioner fra vilde fugle, er det næste uafklarede spørgsmål

om evnen til at smitte og opformerer i køer er knyttet specifikt til den påviste amerikanske genotype/virusstamme, eller om alle fugleinfluenza virus kan smitte og opformerer i køer.

I denne risikovurdering er DK-VET udelukkende blevet bedt om en vurdering af risikoen for introduktion fra USA, og vi har derfor ikke taget sandsynligheden for en generel risiko for smitte fra fugle til kvæg i Danmark i betragtning.

Genetiske analyser af virus sekvenser fra kvæg

USDA har frigivet sekvensdata fra 239 påvisninger i vilde fugle, kvæg, katte og CDC har frigivet data på den ene påvisning i mennesker. De eneste metadata tilknyttet de enkelte sekvenser er dyreart, USA, 2024, hvilket vanskeliggør analysen af sekvenserne, da det ikke er klart om alle de smittede besætninger er repræsenteret i analysen. Alle virus fra kvæg er HPAIV H5N1 tilhørende clade 2.3.4.4b. Genotypen er B3.13, og indeholder fire gener (PA, HA, NA og MP) fra den europæiske genotype C, samt fire gener (PB2, PB1, NP og NS), som formodentligt stammer fra lavpatogene fugleinfluenza virus fra vilde fugle, der cirkulerer i Nordamerika. B3.13 genotypen er siden november 2023 også blevet detekteret i vilde fugle, tamfugle, et stinkdyr og en vaskebjørn i USA. Denne genotype er ikke påvist i Danmark eller andre steder i Europa. Alle sekvenserne er meget tæt beslægtede (0-33 nukleotidforskelle over hele genomet) og virus fra kvæg grupperer sig således, at det højst sandsynligt kan antages, at de sekventerede virus har den samme oprindelse og dermed skyldes én enkelt introduktion til kvæg, hvorefter virus har spredt sig videre til de andre kvægbesætninger, der er medtaget i analysen.



Figur 2: Maximum likelihood fylogenetisk træ af konkatenerede sekvenser for alle 8 gensegmenter. Alle virus detekteret i kvæg i USA 2024 per 19. april 2024 er i rød, virus fra katte i blå, og virus fra vilde fugle, tamfugle og andre pattedyr i sort.

Import af levende kvæg

USA er ikke godkendt som et land hvorfra, der kan importeres levende kvæg til Danmark. Canada er godkendt til import af kvæg, men der er ikke importeret levende kvæg derfra i den pågældende periode.

Import af tyresæd, embryoner og oocytter

Der er i alt importeret 31.699 portioner tyresæd fra Nordamerika i perioden, heraf 22.034 portioner fra én besætning i Ohio, som er blandt de 9 stater, hvor der er påvist HPAIV i malkekvæg (Tabel 2). Importerne fra Ohio i 2024 (16.820 portioner) er til det samme firma, mens 5.214 portioner importeret fra Ohio i 2023 alle er gået til et andet firma. Vi antager, at sæden derfra distribueres til kvægbesætninger. Sæd fra såvel malkekvægracer som fra kødkvægracer anvendes til insemination i malkekvæg. Der er ikke information om, hvilke kvægracer den importerede sæd stammer fra. I gennemsnit insemineres 2-3% af køerne 2 gange i samme brunst. Dermed svarer 22.034 portioner til ca. 21.400 inseminerede køer/kvier.

Der er ikke importeret embryoner eller oocytter fra Nordamerika i perioden.

Antallet af malkekvægbesætninger i Ohio er ca. 2.200. Tyre til indsættelse på tyrestationer udvælges blandt tyrekalve i såvel kød- som malkekvægbesætninger. Tyrekalve bliver typisk kønsmodne omkring 1-års-alderen og tages i brug omkring 2-års-alderen. Inden indsætning på tyrestationen, sættes dyrene i karantæne i mindst 30 dage, hvor de testes fri for forskellige patogener, men de testes formodentligt ikke for influenza virus. Da der ikke er evidens for at tyre smittes med HPAIV, og hvilke symptomer de evt. udviser, er det vanskeligt at vurdere sandsynligheden for at en eventuel infektion med HPAIV påvises i karantæneperioden eller efterfølgende. Ifølge forordningen skal sædopsamlingsstationer været lukket, således at enhver kontakt til husdyr udefra forhindres. Dette forhindrer ikke nødvendigvis kontakt til vilde fugle.

Da de rapporterede symptomer fra amerikanske malkekvægbesætninger primært er relateret til nedsat mælkeproduktion og dertil relateret ubalance i fordøjelsen, har vi ingen viden om, hvorvidt tyre kan smittes, hvilke symptomer, de eventuelt udviser, eller om der kan forekomme subklinisk infektion blandt kalve/tyre. Der er desuden ingen viden om, hvorvidt virus udskilles i -og smitter via sæd. Da tyresæd bruges direkte i koen/kvien, kan sandsynligheden for at importeret sæd kommer i kontakt med kvæg forventes at være tæt ved 100% (enkelte portioner kan gå til spilde).

Hvis der er sket en enkelt introduktion fra vilde fugle med efterfølgende spredning mellem amerikanske besætninger, vurderer DK-VET, at det er *ekstremt usandsynligt* (0,001-0,1%), at virus er indført med importeret tyresæd fra USA eller vil blive det i det kommende halve år. Usikkerheden forbundet med dette estimat er høj, og primært relateret til at vi ikke kender udbredelsen af smittede tyre, symptomer i tyre, og vi ved ikke om virus udskilles og smitter via sæd. Vi forventer at kontakten til tyrestationen fra malkekvæg primært er relateret til flytninger af tyrekalve, og da disse med stor sandsynlighed holdes adskilt fra de aktive tyre, kan risikoen for spredning fra indkøbte tyrekalve til de aktive tyre være begrænset.

Hvis der har været gentagne introduktioner fra vilde fugle til amerikanske besætninger, vurderer DK-VET, at det er *meget usandsynligt* (0,1-1%), at virus er indført med importeret tyresæd fra USA eller vil blive det i det kommende halve år. Usikkerheden forbundet med dette estimat er høj, og primært relateret til at vi ikke kender symptomer i tyre, og vi ved ikke om virus udskilles og smitter via sæd. En evt. introduktion kan ske via unge tyre i karantæne, som evt. kan have været smittet inden de indsættes i tyrestationen, eller via direkte kontakt til vilde fugle.

Introduktion via personer kontamineret med virus efter kontakt til amerikansk kvæg

Personer kan kontamineres (eller smittes) med virus, hvis de opholder sig i en amerikansk malkekvægbesætning smittet med HPAI. DK-VET vurderer at det er *meget usandsynligt (0,1-1%)*, at danskere med en relation til kvægbrug besøger de amerikanske besætninger, hvor HPAI er påvist. Dvs. at en evt. risiko er relateret til ophold i besætninger, der er smittet, men ikke påvist. Der kunne eksempelvis være tale om landbrugsstuderende eller faggrupper på studieophold i USA.

I en risikovurdering for introduktion af afrikansk svinepest fra 2019 blev det beskrevet, at 4 ud af 13 landbrugsskoler havde studerende fra udlandet, men ingen af skolerne havde studerende fra Nordamerika. Dengang blev det beskrevet for alle skolerne, at der mindst gik 48 timer fra udenlandsophold til besøg i danske besætninger, både når det gjaldt udenlandske og danske studerende. Én skole forlangte desuden brusebad inden adgang til skolebesætningen og én skole gav altid udenlandske studerende et 5 ugers skoleophold, inden de kom ud i danske besætninger. På landbrugsskoler.dk er der pr. april 2024 registreret 11 landbrugsskoler.

Det har ikke være muligt indenfor tidsrammen, at fremsøge yderligere information om studieophold for faggrupper og lignende. DK-VET antager, at der i forbindelse med sådanne ophold gøres opmærksom på de almindelige anbefalinger om 48 timers karantæne efter besøg i en udenlandsk besætning. Desuden vil hjemrejsen fra USA være de første ca. 10-14 timer (8-10 timers flyrejse plus transittid i lufthavn mv). I denne periode reduceres sandsynligheden for at medbringe levende virus betydeligt, såfremt der er tale om kontamination, mens personer smittet med virus eventuelt vil kunne udskille virus i længere tid.

DK-VET vurderer derfor, at det er *ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)*, at HPAIV via personer har smittet dansk kvæg eller vil gøre det i det kommende halve år. Usikkerheden forbundet med denne vurdering er moderat, fordi vi ikke har data på antallet af personer, der har besøgt smittede amerikanske besætninger og dernæst danske kvægbesætninger.

Mælk og mælkeprodukter

Grundet den korte tidsfrist er det ikke muligt at vurdere om der er importeret mælk eller mælkeprodukter fra USA, der er indgået i foder til køer i perioden 1. november 2023 til 24. april 2024 og risikoen for introduktion via mælk eller mælkeprodukter indgår derfor ikke i analysen.

Vilde fugle som introduktionsvej

Overlap mellem europæiske og amerikanske trækruter for vilde fugle

De største trækruter for fugle i Nordamerika går direkte Nord-Syd (American Bird Conservancy). Derfor migrerer langt de fleste fugle inden for det amerikanske kontinent. Dog kan der ske migration og kontakt mellem bestande af vilde fugle i Nordamerika og Europa, hvor fugle formentlig har størst risiko for at smitte hinanden, når de mødes i sommerhalvåret på den nordlige halvkugle. Det formodes at Nordamerika fik introduceret clade 2.3.4.4.b H5N1 virus gennem vilde fugle fra Europa (Caliendo et al. 2022), men disse virus har efterfølgende blandet sig med virus fra amerikanske vilde fugle (se sekventeringsafsnittet). Trækkene fra Europa til USA og Canada foregår i marts-maj, mens træk retur foregår i september-oktober (Caliendo et al. 2022, EURING Migration Mapping Tool 2024). DK-VET anser det dog på nuværende tidspunkt for *meget usandsynligt (0,1-1%)*, at fugle smittet med den kvægtilpassede variant af fugleinfluenza fra Nordamerika migrerer til Europa. Usikkerheden på dette estimat vurderes til at være meget høj (90-95%).

Kontakt mellem vilde fugle og malkekvæg i Danmark – niveau af ekstern smittebeskyttelse – omsætning af kvæg indenfor Danmark

Kvægbruget i USA ligner en del det danske, selvom størrelsen på besætninger generelt er større i USA. Omkring halvdelen af Danmarks kvægbestand forventes at have adgang til udearealer noget af eller hele året (DST, 2020), mens ca. 30% af malkekvægbestanden har adgang til udearealer i løbet af året. Udegående kvæg formodes at have større risiko for at have indirekte eller direkte kontakt med vilde fugle. I Danmark var der i juni 2023 1.443.500 stykker kvæg, heraf 553.300 malkekøer og 622.800 kvier (DST, 2023). Køer, som ikke har adgang til udearealer, er oftest opstaldet i åbne stalde, hvor fugle har adgang til f.eks. foderområder.

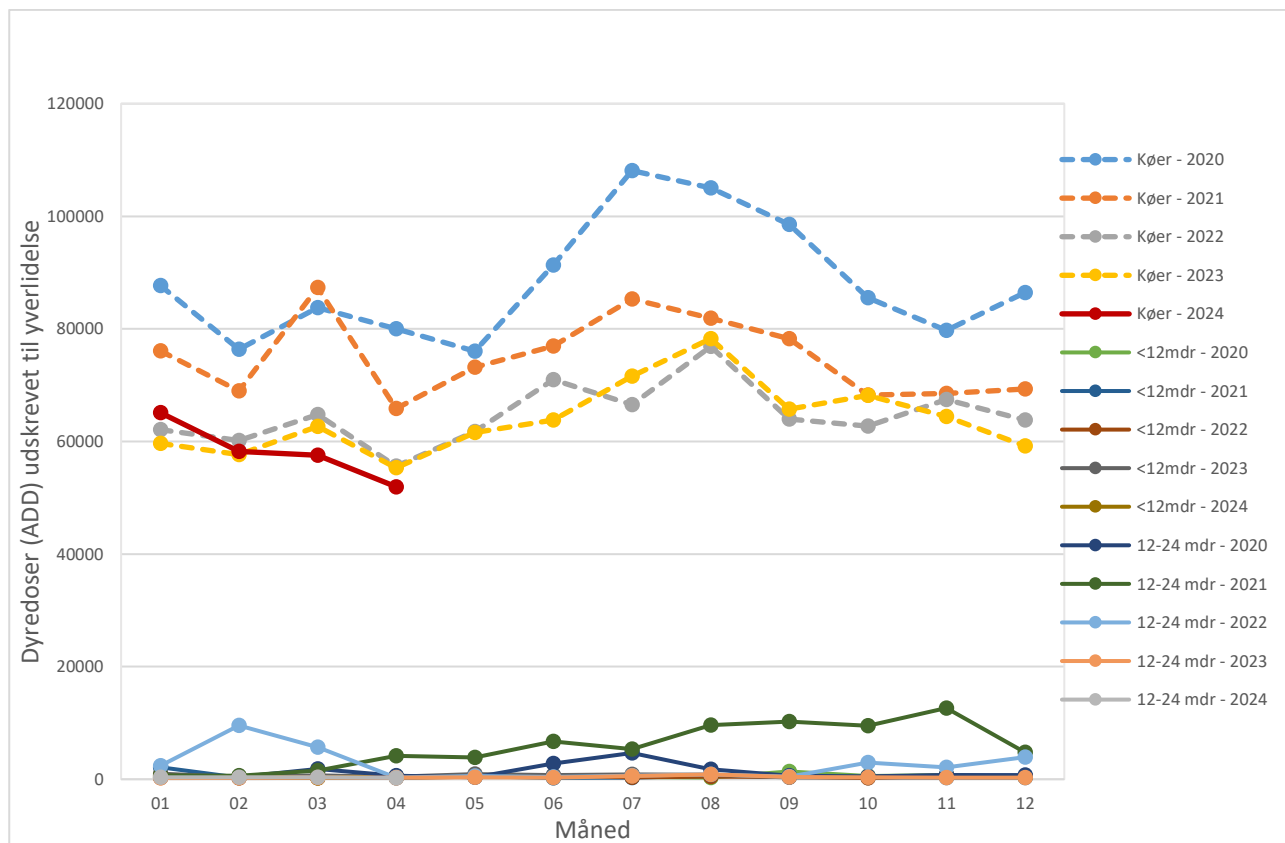
På denne baggrund vurderer DK-VET, at det er *meget sandsynligt (90-95%)*, at vilde fugle i Danmark kan eksponere kvæg for smitte. Usikkerheden på dette estimat er moderat (33-66%).

Hvis der er sket en enkelt introduktion fra vilde fugle med efterfølgende spredning mellem besætninger i USA, vurderer DK-VET således samlet, at det er *ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)*, at kvæg i Danmark kan smittes fra vilde fugle med den amerikanske variant af fugleinfluenza påvist i kvæg, inden for det næste år. Usikkerheden på dette estimat er moderat (33-66%).

Hvis der har været gentagne introduktioner fra vilde fugle til amerikanske besætninger, vurderer DK-VET, at sandsynligheden er større end ved en enkelt introduktion, men vurderer stadig at det er *ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)*, at kvæg i Danmark inden for det næste år kan smittes fra vilde fugle med den amerikanske variant af fugleinfluenza som er påvist i kvæg. Usikkerheden på dette estimat er moderat (33-66%).

Forekomst af lidelser hos malkekøer der giver kliniske tegn, der kan forveksles med de tegn, der er beskrevet for de amerikanske udbrud

Det mest udbredte symptom fra USA angives at være nedsat mælkeproduktion og tykkere, koncentreret, råmælks-lignende mælk i en eller flere mælkekirtler. Yverbetændelse (mastitis) forekommer i langt de fleste danske besætninger og giver lignende symptomer med forandring af mælken (Den Danske Dyrlegeforening, 2013). Ædelysten, som hænger sammen med mælkeproduktionen, påvirkes først i alvorlige tilfælde af mastitis. Det må antages, at mastitis vil være den nærmeste differentialdiagnose til HPAI. Udbredt smitte med HPAIV i danske malkekvæg kunne derfor forventes af afspejles i hhv. produktionsdata og antibiotikaforbrug. Der er ikke umiddelbart registreret et større forbrug af antibiotika til yverlidelser i 2024 end i de foregående år (VETSTAT-data, figur 3). Da DK-VET ikke har adgang til real-time produktionsdata, har det ikke været muligt at inddrage sådanne.



Figur 3: Antibiotikaforbrug til mastitis hos kvæg, i årene 2020-2024, udtrykt fra VETSTAT 29-04-2024 (ordinationsgruppe 11- yver, aldersgrupper 61 – Køer, tyre, kvier og stude >24 mdr., 62 – Kalve < 12mdr, 63 – Ungdyr 12-24 mdr.)

Diskussion

Udover de mere end 30 erkendte udbrud er udbredelsen af HPAIV smitte blandemalkekøer i USA på nuværende tidspunkt ukendt. Uspecificerede rapporter fra FDA melder om flere fund af virus i konsummælk over hele landet, hvilket kan indikere at smitten er mere udbredt end først antaget. Uanset, om introduktionen er sket én gang fra vilde fugle eller ved gentagne introduktioner i USA, så bidrager usikkerheden på antallet af smittede besætninger i USA betydeligt til den samlede usikkerhed i DK-VET’s vurderinger.

De seneste år har der været mange HPAIV påvisninger i danske vilde fugle og udbrud i 48 danske fjerkræbesætninger. Dette betyder, at dansk kvæg kan komme i kontakt med HPAIV, og hvis sandsynligheden for smitte fra fugle til kvæg ikke er relateret til den specifikke amerikanske virus-stamme, vil et lignende scenarie, som beskrevet i USA, kunne forekomme i Danmark. Danske køer er opstaldet under forhold, der gør, at de dels vil kunne komme direkte i kontakt med smittede vilde fugle i sommerperioden, hvis de er ude på marken, og dels indirekte via småfugle, som har direkte adgang til staldene, hvor køerne er opstaldet i vinterperioden/om natten. Risikoen for at dette er sket/kan ske er meget svær at vurdere, fordi der er mange uafklarede spørgsmål relateret til patogenesen og epidemiologien ved infektion af kvæg med HPAIV, men hidtil er de aktuelle udbrud i USA de eneste beskrevne udbrud af HPAIV i køer globalt.

Indtil udbruddet i marts måned 2024 i USA har kvæg og andre drøvtyggere været anset for at være meget lidt modtagelige for influenza A virus generelt, da der aldrig har været påvist naturlig infektion med influenza

A virus i drøvtyggere, og en enkelt eksperimentel infektion i kalve har bekræftet dette. Dette var baggrunden for at DK-VET tidligere (J.Nr. 2023-14-81-23080) vurderede at: *“Sandsynligheden for at mindst én besætning med kvæg og små drøvtyggere smittes med HPAIV inden for de næste 1-2 år vurderes at være **ekstremt usandsynligt (0,001-0,1 %)**. Sikkerheden på dette estimat vurderes at være høj”*.

Udbruddene i USA har medført, at der nu er en meget større usikkerhed på vurderingen af risikoen for at kvæg i Danmark smittes med HPAIV. Usikkerheden skyldes primært, at der mangler informationer om en række forhold. Først og fremmest er det afgørende for vurderingen at få klarhed over: 1) er der sket én enkelt introduktion i kvæg, med efterfølgende spredning ved transport af smittet kvæg; 2) er virus' evne til at smitte til kvæg udelukkende knyttet til denne amerikanske variant/genotype/stamme; eller 3) kan alle HPAIV smitte til kvæg.

DK—VET, og andre grupper af eksperter i USA og andre steder, har analyseret virus sekvenser som er frigivet af de amerikanske myndigheder (USDA) og analysen af de frigivne sekvenser viser, at virus er meget ens. Hvis hovedparten af besætningerne er repræsenteret i analysen, støtter dette hypotesen om, at der kun er sket en enkelt introduktion, som så efterfølgende har spredt sig med f.eks. transport af kvæg. Analysen er dog behæftet med stor usikkerhed, fordi det er uklart om der er sekvensdata fra alle de smittede besætninger, ligesom dato og sted for påvisning ikke er offentliggjort. Hypotesen om en enkelt introduktion kunne yderligere styrkes, hvis det kan dokumenteres, at der har været kontakt (primært transport af kvæg) mellem de smittede besætninger. Flere USDA ansatte har i interview til forskellige medier udtalt, at dette er tilfældet, men USDA har ikke frigivet disse informationer.

Hvis alle HPAIV clade 2.3.4.4b virus kan smitte drøvtyggere, vurderer DK-VET, at der er relativt stor sandsynlighed for at dansk kvæg smittes og da de kliniske tegn er uspecifikke, kan det ikke udelukkes at virus allerede er til stede i kvæg andre steder i verden end USA, herunder i Danmark. Det skal dog understreges, at der ikke er rapporter fra praktiserende dyrlæger om stigning i incidensen af yverbetændelser, ligesom der ikke er registreret en stigning i antibiotika forbruget til behandling af mastitis i Danmark de seneste måneder i henhold til VETSTAT. FLI i Tyskland har foretaget en test af blodprøver fra 1000 malkekøer med negativt resultat, men dels er det uklart, hvornår prøverne er udtaget, hvilket geografisk område de dækker, ligesom det ikke er klart om køer kan udskille virus i mælken, uden at virus kan påvises i blodet. Det forlyder fra USA, at smittede køer udskiller massive mængder af virus i mælken, hvilket gør at test af mælk vurderes at være et bedre prøvemateriale end blod, hvis der skal testes for HPAIV forekomst i køer.

DK-VET har vurderet risikoen for, at danske køer smittes, ud fra de mangelfulde oplysninger der er til rådighed, så vurderingerne er behæftet med stor grad af usikkerhed. Det forventes, at der de kommende måneder vil blive offentliggjort flere data fra USA, ligesom forskere over hele verden helt sikkert er i gang med forsøg, der vil generere flere data, der kan styrke grundlaget for vurdering af den generelle risiko for HPAIV-infektion i køer i Danmark. Vurderingerne for det næste halve til hele år vil i høj grad påvirkes af såvel amerikanernes håndtering af situationen, som de eventuelle regler og retningslinjer, der implementeres i Danmark.

Referencer

Abolnik, C. (2014). A current review of avian influenza in pigeons and doves (Columbidae). *Veterinary Microbiology*, 170(3-4), 181-196.

Ellis, J. W., Root, J. J., McCurdy, L. M., Bentler, K. T., Barrett, N. L., VanDalen, K. K., ... & Shriner, S. A. (2021). Avian influenza A virus susceptibility, infection, transmission, and antibody kinetics in European starlings. *PLoS Pathogens*, 17(8), e1009879.

Kalthoff D, Hoffmann B, Harder T, Durban M, Beer M. Experimental infection of cattle with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2008 Jul;14(7):1132-4. doi: 10.3201/eid1407.071468.

Paquette SG, Banner D, Huang SSH, Almansa R, Leon A, Xu L, et al. (2015) Influenza Transmission in the Mother-Infant Dyad Leads to Severe Disease, Mammary Gland Infection, and Pathogenesis by Regulating Host Responses. *PLoS Pathog* 11(10): e1005173. doi:10.1371/journal.ppat.1005173

Caliendo, V., Lewis, N. S., Pohlmann, A., Baillie, S. R., Banyard, A. C., Beer, M., ... & Berhane, Y. (2022). Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Scientific reports*, 12(1), 11729.

Internet ressourcer

American Bird Conservancy. <https://abcbirds.org/blog/north-american-bird-flyways/> Besøgt 2024-04-28

American Veterinary Medical Association. <https://www.avma.org/news/press-releases/highly-pathogenic-avian-influenza-detected-tx-ks-dairy-cattle> Besøgt 20 April 2024.

Den Danske Dyrlægeforening, 2023. <https://www.ddd.dk/media/2331/retningslinjer-for-brug-af-antibiotika-kvaeg.pdf>

EURING Migration Mapping Tool 2024. <https://eurring.org/research/migration-mapping> Besøgt 2024-04-30

DST, 2020. <https://www.dst.dk/da/Statistik/nyheder-analyser-publ/bagtal/2021/2021-07-20-Naesten-halvdelen-af-danmarks-kvaegbestand-kommer-paa-graes> Besøgt 2024-04-28

DST, 2023. <https://www.dst.dk/da/Statistik/nyheder-analyser-publ/nyt/NytHtml?cid=45738> Besøgt 2024-04-28

Infektion i geder: https://www.bah.state.mn.us/news_release/stevens-county-goat-tests-positive-for-same-influenza-virus-affecting-poultry/

Nature, 25 April 2024. <https://www.nature.com/articles/d41586-024-01221-2> Besøgt 2024-04-28

USDA FAQ: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/hpai-dairy-faqs.pdf>

USDA Update: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock>, besøgt 27-04-2024