Projektleder KU/SSI	Anette Boklund
Projektgruppe	Lars E. Larsen, Charlotte Hjulsager, Carsten Kirkeby, Jens Peter Christensen
Fagfællebedømmer	
Kontaktperson i FVST	Pernille Dahl Nielsen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
18-06-2020	24-08-2020	21-08-2020	1

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2020-14-81-01084	061-0111/20-3680	20/06362

Besvarelse vedr.

Besætningsstørrelse og stikprøvestørrelse, HPAI overvågningen

Resumé

- FVST ønsker en vurdering af følgende i forhold til HPAI overvågningen i Anseriformt fjerkræ:
    a. hvilke besætningsstørrelser, der udgør den største risiko for påvisning/udbrud af HPAI
    b. effekten for overvågningen ved at hæve mindstetallet for besætningsstørrelser, der skal indsende prøver til AI undersøgelse, eksempelvis ved at hæve mindstetal fra 100 til henholdsvis 300, 500 og 1000.
    c. den relevante stikprøvestørrelse

Besvarelse:
Det vurderes ikke at være muligt at udpege en besætnings-størrelse, der er i højere risiko for at blive smittet med HPAI. Virus er tidligere påvist i såvel store som små besætninger, og forløbet af infektionen vurderes at være af ca. samme varighed. For LPAI vurderes infektionen dog at kunne strække sig over lidt længere tid i større besætninger, med større risiko for at der udvikles HPAI.
Der er i alt registreret 146 besætninger med ænder, gæs eller gråænder i CHR. Baseret på oplysninger fra CHR og fra Fjerkrærådets register, vurderes det at en ændring i grænsen for, hvilke besætninger med ænder, gæs eller gråænder, der skal indgå i den virologiske overvågning, vil betyde at flere besætninger vil blive smittet med LPAI/HPAI uden at det bliver påvist, svarende til at 5 ud af 28 udbrud i perioden 2016-2019 ikke ville have blevet påvist. Baseret på registreringerne i CHR vil hhv. 14, 24 eller 32 besætninger undlade at blive testet rutinemæssigt, hvis grænsen hæves fra 100 til hhv. 300, 500 eller 1000 dyr.
For at teste en 100 dyrs besætning fri for virus, kræves hhv. 27 eller 46 prøver, hvis det antages at man skal kunne opdage infektion ved en prævalens over hhv. 10 % eller 5%, mens der i en 300 dyrs besætning kræves hhv. 29 og 55 prøver ved samme prævalenser, i en 500 dyrs besætning hhv. 30 og 58 prøver, og i en 1000 dyrs besætning 30 og 59 prøver (Bilag 2).

Baggrund, relevans og perspektiv

- I forbindelse med den nye Dyresundhedslov (AHL), der finder anvendelse fra den 21. april 2021, skal det nuværende AI overvågningsprogram revideres. Det nuværende AI overvågningsprogram fremgår af bekendtgørelse nr. 1456 af 12/12/2019 om pligt til overvågning for aviær influenza hos fjerkræ og

Dansk Veterinær Konsortium · Enhed for Veterinær Myndighedsbetjening · vet-myn@sund.ku.dk · www.dkvet.dk

opdrættet fjervildt. Der skal bl.a. etableres et risikobaseret overvågningsprogram for højpatogen fugleinfluenza (HPAI) hos fjerkræarter, der normalt ikke udviser signifikante kliniske tegn på fugleinfluenza jf. bilag II, afsnit 5 i Kommissionens Delegerede forordning (EU) 2020/689. (Bemærk at den nu er endeligt vedtaget).

Vedr. besætningsstørrelse:
Det nuværende overvågningsprogram omfatter besætninger med over 100 dyr.

Ande- og gåseproduktion i mindre besætningsstørrelser er en sæsonproduktion, der ofte starter i august og slutter til jul. Af bestillingen fra FVST fremgår det, at mange af disse besætninger ikke er registreret i CHR, ifølge FVST enten fordi producenterne ikke er klar over kravet, eller fordi de indberetter deres besætningsstørrelse til CHR på et tidspunkt, hvor de ikke har dyr. FVST antager, at de besætningsstørrelser, der leverer dyr til slagteri, ligger formodentlig over 1000 dyr.

FVST vurderer, at det på nuværende tidspunkt er mindretallet af ande- og gåsebesætningerne, der reelt undersøges for fugleinfluenza inden slagtning, og dem der undersøges, er de "store" besætninger, der er registreret i CHR.

Desuden anfører FVST, at fremtidige krav om PCR test af ande- og gåsebesætninger formodentlig vil medføre en øget omkostning for producenterne ift. de nuværende omkostninger, samt at der har været politisk bevågenhed på, at det offentlige skal reducere omkostningerne for småproducenter, hvilket kolliderer med kravet om, at alle besætninger med over 100 ænder eller gæs skal testes.

På baggrund af ovenstående ønsker Fødevarestyrelsen derfor at undersøge om grænsen for, hvilke besætninger med andefugle der skal være omfattet af et prøvetagningsprogram, kan øges uden en væsentlig forringelse af effekten af overvågningsprogrammet.

Specifikt ønsker FVST en vurdering af følgende i forhold til HPAI overvågningen i Anseriformt fjerkræ:

a. hvilke besætningsstørrelser, der udgør den største risiko for påvisning/udbrud af HPAI
b. effekten for overvågningen ved at hæve mindstetallet for besætningsstørrelser, der skal indsende prøver til AI undersøgelse, eksempelvis ved at hæve mindstetal fra 100 til henholdsvis 300, 500 og 1000.
c. den relevante stikprøvestørrelse

Metode, data m.m.

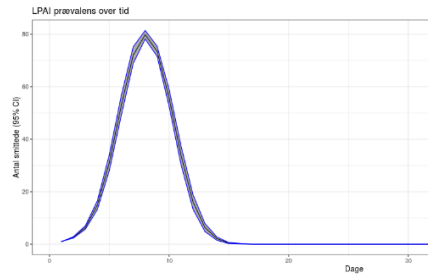
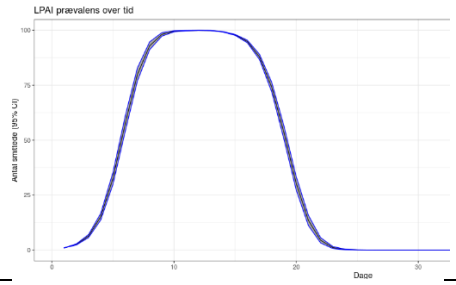
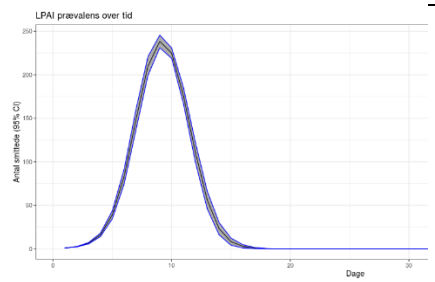
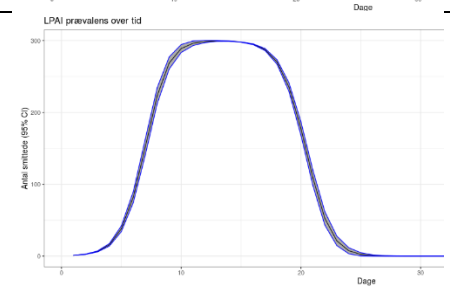
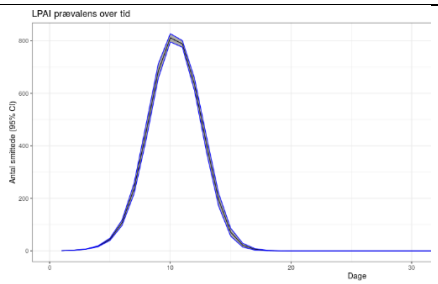
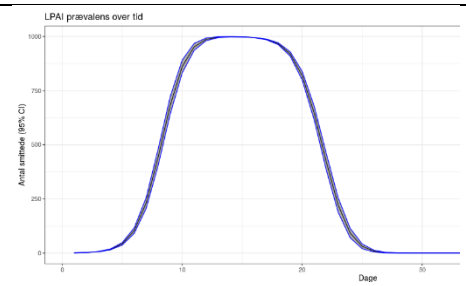
I den tidligere udviklede model for udviklingen af LPAI inden for en fjerkræbesætning undersøges udviklingen af hhv. LPAI og HPAI i ænder, baseret på inputværdier fra publicerede transmissionsstudier i ænder. I alle simuleringer er det antaget, at besætningsudbruddet starter med ét smittet dyr, samt at der ikke tilføres modtagelige dyr i perioden. Som et eksempel på HPAI er anvendt en transmissionsrate (β) på 1,6 smittede pr. infektiøst individ pr. dag (de Koeijer et al., 2017) og en infektiøs periode på 4,3 (4-6) dage (de Koeijer et al., 2017). Desuden er for LPAI anvendt en transmissionsrate på 0,3 smittede pr. infektiøst individ pr. dag og en infektiøs periode på 4,3 (4-6) dage (de Koeijer et al., 2017).
Desuden er besætningsstørrelser fra CHR opgjort, og der er gengivet informationer fra de tidligere leverede notater om LPAI og HPAI. Modellen er desuden kørt med andre inputværdier for hhv. transmissionsrate og infektiøs periode. De øvrige resultater er ikke yderligere beskrevet her i notatet, men kan ses ved henvendelse til DK-VET.

Resultater

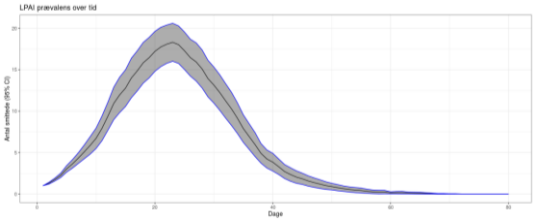
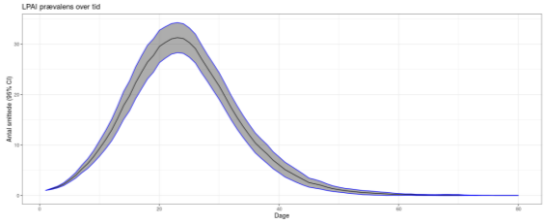
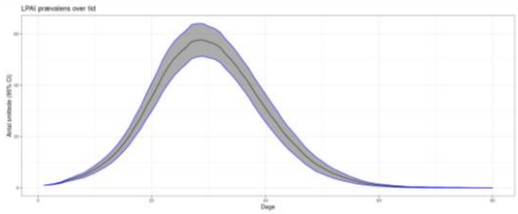
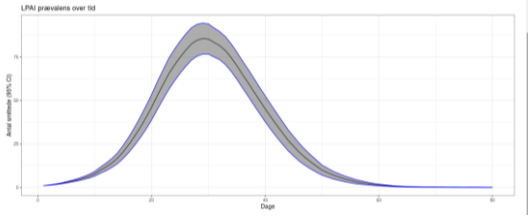
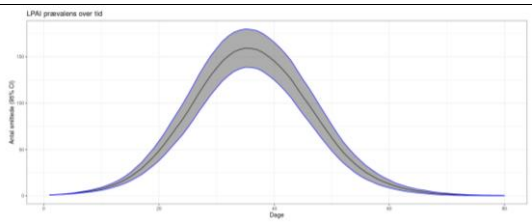
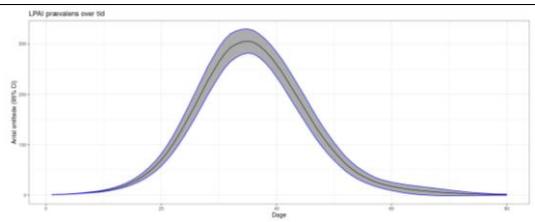
Udviklingen af HPAI i ande- og gåsebesætninger kan ske ved introduktion af HPAI, eksempelvis fra vilde fugle, eller ved mutationer af LPAI til HPAI. Generelt anses risikoen for at introducere sygdomme for større, jo flere dyr der er tilstede i besætningen, der er simpelthen flere dyr til at opfange virus. Omvendt kan niveauet af smittebeskyttelse generelt være højere i store besætninger. Risikoen for mutationer fra LPAI til HPAI er tidligere beskrevet i et notat til FVST vedr. LPAI (bilag 2), og er indsat i dette svar som bilag 1.

Udbruddets varighed er vurderet for hhv. HPAI, dvs. som følge af direkte introduktion af HPAI, og for LPAI, som kan udgøre en risiko i forbindelse med mutationer til HPAI. Som det fremgår af figur 1 og 2, vil et udbrud af HPAI løbe igennem flokken stort set på samme måde, uanset flokstørrelsen. Dog vil virus kunne findes i flokken i lidt længere tid i større besætninger, specielt ved en længere infektiøs periode (figur 1, højre kolonne). Ved en lavere infektionsrate, som antaget for LPAI, bliver denne forskel mere udtalt, LPAI vil altså kunne cirkulere i flokken i længere tid i større flokke (figur 2). Yderligere resultater af forskellige model-kørsler er at finde i Bilag 2.

Samlet set vurderes det ikke at være muligt at udpege en besætnings-størrelse, der er i højere risiko for at blive smittet med HPAI. Virus er tidligere påvist i såvel store som små besætninger, og forløbet af infektionen vurderes at være af ca. samme varighed. For LPAI vurderes infektionen dog at kunne strække sig over lidt længere tid i større besætninger.

β=1.6	Infektiøs periode 4.3 (4-6)	Infektiøs periode 13.4 (12-15)
Antal dyr= 100		
Antal dyr= 300		
Antal dyr= 1000		

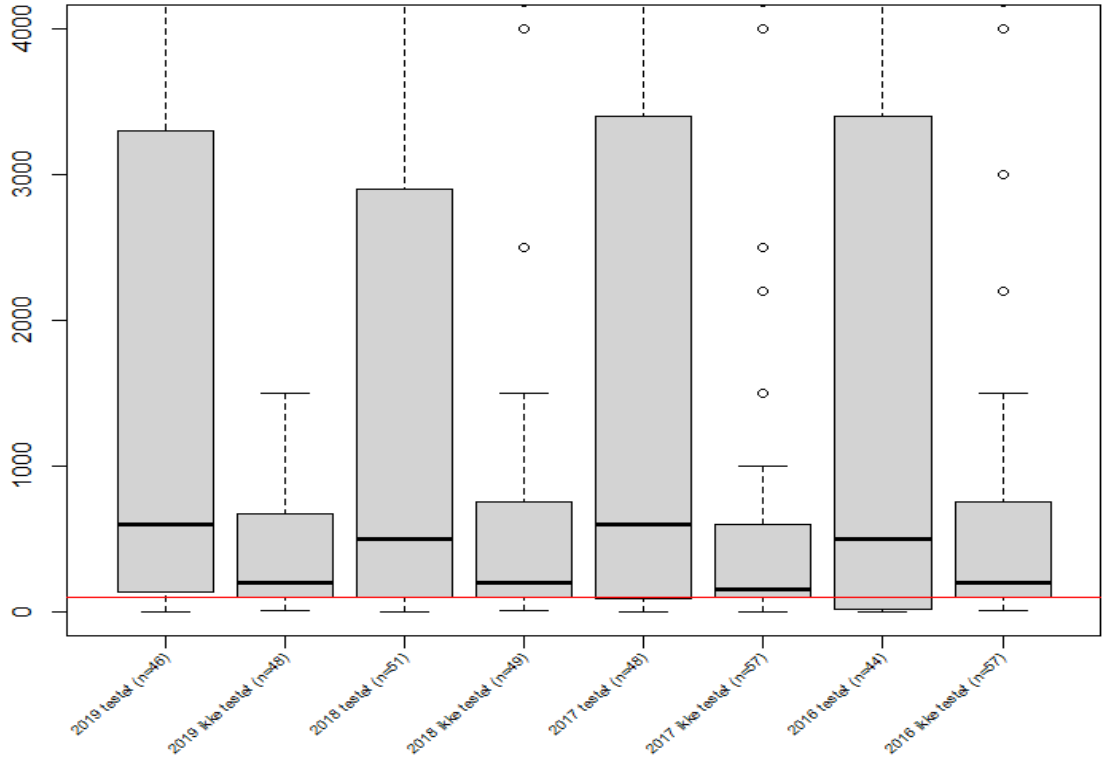
Figur 1: Antal smittede pr. dag efter introduktion af 1 and smittet med HPAI i modtagelige andeflokke af forskellig størrelse.

β=0.3	Infektiøs periode 6.5 (4-11.1)	Infektiøs periode 8.1 (5-14)
Antal dyr= 100		
Antal dyr= 300		
Antal dyr= 1000		

Figur 2: Antal smittede pr. dag efter introduktion af 1 and smittet med LPAI i modtagelige andeflokke af forskellig størrelse.

I CHR var der i juli måned, 2020, samlet registreret 146 besætninger med ænder, gæs og/eller grågæs (tabel 1). Ca. 67% af besætningerne var registreret med mindre end 100 dyr. I tidligere omtalte notat vedr. LPAI-overvågningen er der i Fjerkrærådets register registreret 104 besætninger med ænder og/eller gæs. Figur 3 illustrerer forskellen mellem besætningsstørrelser registreret i Fjerkrærådets register for hhv. besætninger, der er testet for LPAI/HPAI og besætninger, der ikke er testet for HPAI/LPAI i årene 2016-2019. I perioden 2016-2019 blev der i alt påvist LPAI/HPAI 28 gange, fordelt på 14 besætninger, heraf 12 besætninger med ænder, gæs eller gråænder. I 2 tilfælde blev virus påvist som følge af klinisk overvågning (hobby besætninger, små), mens virus i 5 tilfælde blev påvist i besætninger registreret med færre end 1000 dyr via den virologiske overvågning (Bilag 3).

Det har ikke været muligt at validere oplysningerne vedr. besætningsstørrelse, ej heller hvor stor en andel af forskellige størrelser besætninger, der lader sig registrere i CHR, jf. beskrivelsen i bestillingen, hvor det anføres at en stor del af de mindre besætninger ikke er registreret i CHR.



Figur 3: Besætningsstørrelser i besætninger med ænder, gæs eller gråænder og som er testet for HPAI/LAPI i perioden 2016-2019, samt for tilsvarende besætninger, der er registreret hos Fjerkrærådet, men ikke testet. Den horisontale røde linje indikerer 100 dyrs-grænsen.

Baseret på disse oplysninger, vurderes det at en ændring i grænsen for, hvilke besætninger med ænder, gæs eller gråænder, der skal indgå i den virologiske overvågning, vil betyde at flere besætninger vil bliver smittet med LPAI/HPAI uden at det bliver påvist, svarende til at 5 ud af 28 udbrud i perioden 2016-2019 ikke var blevet påvist. Baseret på registreringerne i CHR vil hhv. 14, 24 eller 32 besætninger undlade at blive testet rutinemæssigt, hvis grænsen hæves fra 100 til hhv. 300, 500 eller 1000.

Tabel 1: Besætningsstørrelser for ænder, gæs og gråænder, baseret på CHR-data, juli 2020.

Antal besætninger med mindre end	Gæs	Ænder	Gråænder	Samlet*
100	46	71	6	91
300	56	80	8	105
500	58	86	10	115
1000	58	90	13	124
I alt	**61**	**103**	**22**	**146**

For at teste en 100 dyrs besætning fri for virus, kræves hhv. prøver fra 27 eller 46 dyr, hvis det antages at man skal kunne opdage infektion ved en prævalens over 10 % eller 5%, mens der i en 300 dyrs besætning kræves prøver fra hhv. 29 og 55 dyr ved samme prævalenser, i en 500 dyrs besætning hhv. 30 og 58 dyr, og i en 1000 dyrs besætning 30 og 59 dyr (Bilag 4). Der er anvendt en antaget sensitivitet på 0.99 på

individ-niveau, 0.95 på populationsniveau og en perfekt specificitet (=1). Hvis prøverne testes i pools vil det formodentligt medfører en lavere sensitivitet af testen, hvilket der ikke er taget højde for i beregningen.

Referencer:

de Koeijer, A., Arnold, M., Gonzales, J., Boender, G.J., 2017. Data analysis and predictive modelling of HPAI H5 and H7 outbreaks in the EU 2005-2015. *EFSA supporting publication* 2017: 14(10):EN-1285. 31 pp.
doi: 10.2903/sp.efsa.2017.EN-1285

Bilag 1. Risikofaktorer og risiko for mutation fra LPAI til HPAI

Lavpatogene aviære influenza (LPAI) virus med subtyperne H5 og H7 kan spontant mutere til højpatogene (HPAI) varianter. HPAI fænotypen skyldes mutation af hæmaglutinin (HA) kløvningssitet (CS), men mutationer i andre genomsegmenter menes også at spille en afgørende rolle (Beerens et al. 2020).

Der er kun få eksempler på konverteringen af virus fra LPAI til HPAI virus i fjerkræbesætninger i den videnskabelige litteratur, hvor bevis i form af fund af både den lavpatogene og den højpatogene variant af virus præsenteres, men så sent som i marts måned 2020 blev der i USA konstateret et udbrud af HPAI af typen H7N3 i en kalkun besætning i et område i South Carolina, hvor der i ugerne forinden var konstateret udbrud med LPAI H7N31.

Dhingra et al. (2018) har i et litteraturstudie analyseret udbrud med nye HPAI virus i perioden 1959-2015 og inddelt dem i udbrud, der skyldes LPAI til HPAI mutation (konvertering), og nye HPAI der er fremkommet ved reassortment af allerede cirkulerende LPAI og HPAI virus. Dhringra et al. (2018) identificerede 39 uafhængige H7 (n=25) og H5 (n=14) LPAI til HPAI-konverteringer i perioden 1959-2015. Af disse forekom 16 i Europa, med en intensivering i antal frem mod slutningen af perioden, hvor 7 tilfælde sås i perioden 2010-2015. LPAI-HPAI konverteringerne forekom overvejende i intensive kommercielle produktionssystemer i Europa, Nordamerika og Australien. Et enkelt tilfælde var i vilde terner (H5N3 Sydafrika 1961). Fjerkræarterne var høns (n=25), kalkun (n=8), struds (n=2) og gæs (n=1). To konverteringer sås i baggårdsflokke med høns (H5N2 i Italien 1997 og H5N1 i Frankrig 2015).

I en rapport udgivet af EFSA om risikofaktorer for mutation fra LPAI til HPAI analyseres HPAI udbrud i perioden 1959-2016 (Richard et al. 2017). Analysen er udført på stort set samme datamateriale som præsenteres af Dhringra et al. (2018). Richard et al. (2017) identificerede 42 udbrud i perioden 1959-2016. I 10 udbrud, hvor konvertering fra LPAI til HPAI skete, kunne arten direkte identificeres og var høns, kalkuner eller strudse. I få tilfælde kendtes varigheden af LPAI cirkulation, og den var fra 10 dage til 24 måneder. I seks tilfælde fandtes tæt beslægtede virus i vilde fugle. Der fandtes ikke bevis for, at LPAI til HPAI konvertering fortrinsvist sker i flokke med unge dyr. Indflydelse af immunstatus kunne ikke analyseres pga. manglende informationer. I starten af perioden sås udbrud i både små og store flokke, kommercielle, free-range og baggårdsflokke, men for senere udbrud (fx Italien 1999-2000 og Nederlandene 2003) var der en korrelation med industriel fjerkrætæthed.

Antallet af dokumenterede LPAI til HPAI konverteringer er relativt lavt og kommer overvejende fra højindkomst lande med en høj fjerkrætæthed og standardiserede overvågningssystemer. Det er sandsynligt, at der er en bias i de rapporterede tilfælde som følge heraf, idet påvisning af sådanne kræver et system til at påvise subklinisk LPAI og HPAI i fjerkræ og mulighed for at kunne udføre analyser til identificering af en eventuel LPAI presursor. Der må antages at være sket LPAI til HPAI-konverteringer, som ikke gav anledning til et alvorligt udbrud, enten fordi konverteringen opstod i en lille flok og døde ud inden det spredte sig, eller fordi der ikke er udført og/eller rapporteret analyse af, om der var tale om en konvertering.

Risikofaktorer for udvikling af HPAI virus fra LPAI virus er dels at kontakt med vilde fugle øger risikoen for introduktion af LPAI virus til fjerkræ (Gonzales et al. 2017) og sekundær udvikling til HPAI virus, hvis LPAI virus får lov at sprede sig. Endvidere vurderede EFSA (Richard et al. 2017), at besætningsstørrelse, management, og alder ikke er afgørende for udvikling af HPAI virus, men hovedparten af de identificerede LPAI til HPAI-konverteringer er dokumenteret i kommercielt fjerkræ i lande med en høj fjerkrætæthed. I

mange publikationer spekuleres i, at jo flere dyr virus kan passere igennem, jo flere mutationer og dermed større risiko for udvikling af HPAI virus.

Fuglearten spiller formodentligt også en rolle. I de kendte tilfælde synes LPAI til HPAI mutation overvejende at være sket i hønsefugle (høns, kalkun), med enkelte tilfælde i strudse og gæs. Hvorvidt dette afspejler, at LPAI til HPAI-mutation ikke kan ske i fx ænder og fasaner, er uvist.

Fuglenes generelle kondition, foderstand og dermed immunstatus kan formodentligt også spille en rolle for konverteringen, men ifølge EFSA (Richard et al. 2017) er data til at understøtte fremkomst af HPAI virus i immunsupprimerede dyr ikke tilgængelige/indsamlet.

Referencer:

Beerens N, Heutink R, Harders F, Bossers A, Koch G, and Peeters B. 2020. Emergence and Selection of a Highly Pathogenic Avian Influenza H7N3 Virus. J Virol 94:e01818-19.

Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, Van Boeckel TP, Castellan DM, Morzaria S and Gilbert M. 2018. Geographical and Historical Patterns in the Emergences of Novel Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5 and H7 Viruses in Poultry. Front. Vet. Sci. 5:84.

Gonzales JL, Elbers ARW and Beerens N. 2017. Risk factors of primary introduction of highly pathogenic and low pathogenic avian influenza virus into European poultry holdings, considering at least material contaminated by wild birds and contact with wild birds. EFSA supporting publication 2017:EN-1282. 24 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1282.

Richard M, Fouchier R, Monne I and Kiuken T. 2017. Mechanisms and risk factors for mutation from low to highly pathogenic avian influenza virus. EFSA supporting publication 2017:EN-1287. 26 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1287.

Bilag 2. Modelestimater

Tabel 1: Modelestimater af antal smittede dyr i lukkede fjerkræ-besætninger med forskellige arter, efter simuleret smittespredning af LPAI.

	Fjerkræart, β=0,3, infektiøs periode 6.5 (4-11.1)		Ænder				
	Besætnings-størrelse		100	300	500	1000	10000
Dag efter introduktion af 1 smittet dyr	20 dage	Antal smittede dyr (median)	20	39	29	38	32
		Andel af epidemier, der er døet ud (%)	22	25	18	18	20
	30 dage	Antal smittede dyr (median)	12	63	105	189	242
		Andel af epidemier, der er døet ud (%)	22	25	19	19	21
	40 dage	Antal smittede dyr (median)	2	18	54	176	1330
		Andel af epidemier, der er døet ud (%)	41	25	19	19	21
	50 dage	Antal smittede dyr (median)	0	2	7	38	1919
		Andel af epidemier, der er døet ud (%)	73	42	21	19	21

Alle simulationer er startet med 1 smittet dyr, uanset besætningsstørrelsen mv.

Bilag 3: Tabel fra tidligere notat om LPAI, suppleret med besætningsstørrelser

Tabel 1.7. Opgørelse over fjerkræ indsendelser og besætninger i peroden 2016-2019 med påvist influenza A virus, med blindede CHR-numre. Suppleret med besætningsstørrelse og med rød angivet besætningsstørrelser under 1000 dyr.

År	CHR	Besætnings-type	Art	Undersøgelses-anledning	Lab.nr.	dato	Subtype	LPAI/ HPAI	Besætnings-størrelse
2019	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50383	29-07-2019	ikke-H5/H7	LPAI	4000
2019	B	Æglæggere	høns	H5/H7 Ab påvisning	19-2804	27-02-2019	H5N1	LPAI	
2019	C	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	19-50022	13-03-2019	H7N7	LPAI	3300
2019	D	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50250	25-06-2019	H5N1	LPAI	140
2019	E	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50308	08-07-2019	ikke-H5/H7	LPAI	4570
2019	F	Æglæggere	høns	AI early warning	2019-50055	15-04-2019	ikke-H5/H7	LPAI	
2018	E	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	18-7747	06-06-2018	H1N3	LPAI	4570
2018	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	18-8625	20-06-2018	H5N2	LPAI	800
2018	H	Ænder	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6504, hold 1	03-05-2018	H5	LPAI	1200
2018	H	Ænder	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6504, hold 2	03-05-2018	H1	LPAI	1200
2018	E	Fjervildt	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6505	04-05-2018	ikke-H5/H7	LPAI	4570
2018	E	Fjervildt	fasan	H5/H7 Ab påvisning	18-6505	04-05-2018	ikke-H5/H7	LPAI	4570
2018		Hobby	gråænder	Kontakt til H5N2 pos	18-9292	28-06-2018	ikke-H5/H7	LPAI	
2018	I	Ænder	ænder	Kontakt til H5 pos	18-6602	06-05-2018	ikke-H5/H7	LPAI	75000
2017	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	17-8746	12-06-2017	ikke-H5/H7	LPAI	4000
2017	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	17-8001	30-05-2017	H4N6	LPAI	800
2017	E	Fjervildt	fasan	H5/H7 Ab påvisning	17-3611	23-02-2017	H8	LPAI	4570
2017	E	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	17-3611	23-02-2017	H1N1	LPAI	4570
2017	J	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	17-4161	02-03-2017	ikke-H5/H7	LPAI	2500
2017		Andre fugle i fangenskab	gæs	Klinisk mistanke	17-1365	06-02-2017	H5N8	HPAI	4
2016	E	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-6675	20-04-2016	ikke-H5/H7	LPAI	4570
2016	C	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-5280	23-03-2016	ikke-H5/H7	LPAI	3300
2016	G	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-3852	04-03-2016	ikke-H5/H7	LPAI	800
2016	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-9029	13-06-2016	H11N9	LPAI	4000
2016	K	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-11286	21-07-2016	H7N7	LPAI	25000
2016	L	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-11887	02-08-2016	H5N2	LPAI	250
2016	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-12372	11-08-2016	ikke-H5/H7	LPAI	800
2016		Hobby	ænder	Klinisk mistanke	16-19062	19-11-2016	H5N8	HPAI	40

Bilag 4: Beregning af stikprøve-størrelse fra https://epitools.ausvet.com.au/freedomss

Sample size for varying design prevalence and population size (Unit Se = 0.99, Population Se = 0.95)									
	Pstar = 0.005	Pstar = 0.01	Pstar = 0.02	Pstar = 0.03	Pstar = 0.05	Pstar = 0.1	Pstar = 0.2	Pstar = 0.3	Pstar = 0.5
N = 50	48	48	48	40	32	23	14	10	6
N = 100	96	96	79	64	46	27	15	10	6
N = 200	192	157	107	80	53	29	15	10	6
N = 300	236	192	120	86	55	29	15	10	6
N = 500	319	228	131	92	58	30	15	10	7
N = 1000	456	262	141	96	59	30	16	11	7
N = 5000	571	294	150	100	61	31	16	11	7
N = 10000	588	299	151	101	61	31	16	11	7
N = 100000	604	303	152	101	61	31	16	11	7
N = 1000000	606	303	152	101	61	31	16	11	7
N = inf	604	302	150	100	60	29	14	9	5