Projektleder KU/SSI	Senior rådgiver Anette Boklund
Projektgruppe	Lars Erik Larsen, Charlotte Hjulsager, Carsten Kirkeby, Lene Jung Kjær, Jens Peter Christensen
Fagfællebedømmer	Søren Saxmose Nielsen
Kontaktperson i FVST	Pernille Dahl Nielsen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
27-02-2020	20-04-2020	20-04-2020	2

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2020-14-81-01084	061-0082/20-3680	20/02649

Besvarelse vedr.

Overvågning for fugleinfluenza del 1: LPAI

Resumé

‣ Med den nye EU harmoniserede lovgivning, Dyresundhedsloven, vil Lavpatogen aviær influenza (LPAI) ikke længere vil være listet som en anmeldepligtig sygdom for hvilken, der skal træffes øjeblikkelige udryddelsesforanstaltninger, men sygdommen skal stadig overvåges, og der skal iværksættes risikobegrænsende foranstaltninger ved påvisning af LPAI. Fødevarestyrelsen har i den forbindelse ønsket en vurdering af, *hvilke konsekvenser det kan have at ophøre LPAI-overvågningen* og om *sandsynligheden for forekomst af klynger er større i nogle bestemte typer fjerkrævirksomheder*, der gør, at vi bør fortsætte med LPAI overvågning i disse.

DK-VET har derfor forholdt sig til følgende tre punkter:

1) Vurdering af risikoen for smittespredning af LPAI og mutationer fra LPAI til HPAI, hvis den aktive overvågning for LPAI ophører i forbindelse med den nye Dyresundhedslov.
2) Vurdering af om der findes produktionstyper med større sandsynlighed for at danne klynger (infektion med LPAI i grupper af virksomheder, der er indbyrdes forbundne i kraft af infektionstidspunkt og geografisk nærhed).
3) Alternative motiverede forslag til overvågning mht. fjerkræart, produktionstype og testhyppighed.

Der blev foretaget klynge-analyser af serologiske data fra overvågningen af fjerkræbesætninger og af vilde fugle. Der blev ikke fundet klynger i besætninger af typen øko æg (økologiske æg og frilandsæg) eller i besætninger med ænder og gæs (herunder gråænder), men der blev fundet en klynge med øget risiko for LPAI på Vestsjælland, dele af Lolland-Falster og den østlige del af Fyn. Der er således ikke belæg for at lave en risikobaseret overvågning baseret på beliggenhed. De fleste fjerkrævirksomheder havde i perioden 2016-2019 registreret et enkelt eller to CHR-numre med fjerkræ som en del af deres virksomhed, 10-12 brugere havde 3-6 CHR-numre med fjerkræ som en del af deres virksomhed, og en enkelt bruger havde 21-22 CHR-numre. Det vurderes derfor, at der kun i begrænset omfang kan være tale om klynger af forbundet ved samme ejer eller bruger.

I forbindelse med overvågningen for aviær influenza (AI) i perioden 2016-2019 blev der påvist antistoffer mod influenza A virus (ELISA-test) eller påvist AI virus (PCR) i samtlige besætningstyper, dog med flest påvisninger i Øko æg eller i besætninger med ænder/gæs (herunder gråænder). Tilsvarende blev antistoffer mod subtyperne H5 eller H7 i perioden 2006-2019 fundet fortrinsvis fundet i Øko æg eller i besætninger med ænder/gæs (herunder gråænder), men også i konsumæg og fjervildt.

LPAI virus med subtyperne H5 og H7 kan spontant mutere til højpatogene (HPAI) varianter. Der er konsensus blandt forskere om, at cirkulation af LPAI i galliformt fjerkræ (specielt høns og kalkuner) indebærer en risiko for udvikling af HPAI, og at denne risiko afhænger af flokkens størrelse og stiger over tid. På det foreliggende grundlag vurderes det, at cirkulation af LPAI i dansk galliformt fjerkræ vil øge risikoen for udbrud af HPAI i dette segment fra *ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%)* til *meget usandsynligt (0,1-1%)*.

Det vurderes at være *meget sandsynligt (90-95%),* at ophør af overvågningen for LPAI over tid vil øge prævalensen af LPAI-positive besætninger i Danmark, dels som følge af nye ikke erkendte introduktioner, dels som følge af spredning ved omsætning af dyr, og i særdeleshed ved introduktion i centralopdræts- og opdrætsvirksomheder.

Hvis test af udegående besætninger ophører, vil der være risiko for, at LPAI bliver endemisk i disse besætninger med deraf væsentligt øget risiko for udbrud af HPAI.

Udsætning af LPAI viruspositivt fjervildt i naturen indebærer en risiko for smitte til vilde fugle og vil dermed øge smittepresset i området. Man kan forvente, at de udsatte fugle vil have en tættere kontakt til fjerkræ (fugle under hegn) end ikke-udsatte vilde fugle, hvilket vil øge risikoen for smitte til nærliggende fjerkræflokke.

Det vurderes *sandsynligt (66-90%)*, at ophør af overvågningen for LPAI i fjervildt over tid vil øge prævalensen af fjervildtbesætninger med LPAI, dels som følge af ikke-erkendte introduktioner, dels som følge af produktionsformen med udsætning og indfangning af overlevende dyr.

DK-VET har udarbejdet et alternativt forslag til overvågningsprogrammer, der har tre direkte formål: 1) at reducere risikoen for spredning af LPAI; 2) at overvåge populationen for LPAI for at undgå endemiske tilstande med deraf følgende øget risiko for udvikling af HPAI; 3) generere data til dokumentation for frihed af LPAI i alle segmenter, samt et indirekte formål; 4) at opretholde kompetencer og skabe mulighed for kompetenceudvikling i det veterinære beredskab.

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.
Med denne nye harmoniserede lovgivning vil LPAI ikke længere vil være listet som en anmeldepligtig sygdom, for hvilken der skal træffes øjeblikkelig udryddelsesforanstaltninger. LPAI skal dog stadig overvåges jf. C(2019) 4056 final, annex 1-6, og der skal iværksættes risikobegrænsende foranstaltninger ved påvisning. Rammerne for den kommende AI overvågning fremgår også af C(2019) 4056 final, annex 1-6. Fødevarestyrelsen hæfter sig ved afsnit 6, der vedrører overvågningen for LPAIV. Styrelsens vurdering er, at Danmark ikke længere er forpligtiget til at fortsætte overvågningen for LPAIV, da vi ikke tidligere har fundet klynger af infektion med LPAI i de år, overvågningen har kørt siden 2006. Det vurderes, at den fremtidige overvågning specielt er møntet på fjerkræproduktioner, hvor der sker stor

flytning af fjerkræ f.eks. inden for foie gras produktion. Denne form for produktion har vi ikke i DK. Styrelsen ønsker dog en vurdering af, *hvilke konsekvenser det kan have at ophøre LPAI-overvågningen* og om *sandsynligheden for forekomst af klynger er større i nogle bestemte typer fjerkrævirksomheder*, der gør at vi bør fortsætte med LPAI overvågning i disse.

Det nye AI overvågningsprogram skal implementeres i en bekendtgørelse, og FVST skal have et udkast klar ultimo juni 2020.

Vedr. samhandel er der i den nye AHL kun krav om test for fugleinfluenza af ænder og gæs.

OIE lægger også op til at LPAI ikke længere skal være en listet sygdom, men dette forventes først i løbet af maj måned.

Vurderingen skal fokusere på, at overvågningen skal *skabe værdi for beredskabet og den fremtidige håndtering af LPAI*.

Denne bestilling er den første af to bestillinger inden for emnet AI overvågning. Fødevarestyrelsen vil sideløbende eller efterfølgende, afhængig af hvad der er mest hensigtsmæssigt i dialog med DK-Vet, også anmode om bistand til at udarbejde et nyt overvågningsprogram for højpatogen fugleinfluenza i fjerkræ (HPAI) jf. Afsnit 5 i c(2019) 4056 final annex 1-6. Heraf følger, at Danmark skal etablere en risikobaseret overvågning for HPAI hos fjerkræarter, der normalt ikke udviser signifikante kliniske tegn (dvs. ænder, gæs og fjervildt tilhørende Anseriformes-arter samt vagtler).

Metode, data m.m.

Vi beskriver kort opbygningen af konsumægs- og slagtekyllingeproduktionen samt produktionen af fjervildt (ekskl. Gråænder), for at skabe indblik i sandsynligheden for at dyr flyttes mellem besætninger mv. Desuden foretages der en deskriptiv analyse af den geografisk beliggenhed af fjerkræbesætninger, samt en klyngeanalyse på sero-positive fjerkræbesætninger i forhold til testede besætninger, inkl. analyse af virologiske data på fjervildt. For at undersøge tilstedeværelsen af klynger i populationen har vi set på hvor mange CHR-numre, der er registreret med samme bruger-CVR-nummer.

Klyngeanalysen blev kørt på postnummer (aktiv overvågning i vilde fugle) eller besætningsniveau (aktiv overvågning i besætninger). Da vi kun var interesserede i, om der var testpositive i et givent postnummer/en given besætning eller ej, og ikke en egentlig prævalens, satte vi et postnummer/en besætning som positiv, hvis bare et positivt tilfælde af influenza A virus var registreret det pågældende år. Vi skelnede ikke mellem de forskellige subtyper af influenza A virus eller de forskellige fuglearter i de vildtlevende fugle, under antagelse af at introduktion er uafhængig af subtypen. For fjerkræ blev følgende besætningstyper analyseret: Øko æg og Ænder/Gæs (bilag 1, tabel 1.2), mens besætninger af typerne Konsumæg (indegående), Slagtekyllinger, Øko kyllinger, Fjervildt, Slagtekalkuner og Stalddørssalg, konsumæg blev udeladt enten sfa. sparsomme data eller baseret på en vurdering af, hvilke besætningstyper, der blev anset som værende i

Defintioner vedr. influenza subtyper omtalt i dette notat

Aviær influenza (AI)	*Influenza A virus med H5 eller H7 subtype*
LPAI	*Lavpatogen AI*
HPAI	*Højpatogen AI*
Influenza A	*Influenza A med subtyperne H1-H16 inkl. H5 og H7*

risikozonen for influenza A. Vi benyttede programmet SatScan (Kulldorff 2018) og rsatscan (Kleinman 2015) -pakken i R 3.5.2 (R core Team 2018) til at identificere potentielle lokale klynger af fugleinfluenza. Disse analyser blev kørt separat for henholdsvis vildtlevende fugle og besætninger.

Risikofaktorer og risiko for mutation fra LPAI til HPAI er blevet beskrevet ved litteraturstudier.
Der blev foretaget en kvalitativ risikovurdering af ophør af den nuværende aktive overvågning for LPAI, samt en vurdering af fordele og ulemper ved alternative overvågningsstrategier. I forbindelse med denne risikovurdering har vi ikke forholdt os til ænder, gæs og opdrættet fjervildt tilhørende anseriformes ordenen, idet disse inkluderes i FVSTs bestilling vedrørende overvågning for højpatogen aviær influenza (HPAI).

Overvågningen hører sammen med håndteringen, dvs. at fordele og ulemper ved et alternativt overvågningsprogram hænger nøje sammen med håndteringen af positive fund, ligesom sammensætningen af ethvert overvågningsprogram hænger nøje sammen med formålet med overvågningen. Vi har forsøgt at pointere formålet med alternative overvågningsprogrammer, men har kun i begrænset omfang diskuteret håndtering af positive fund, da dette ligger uden for DK-VETs ansvarsområde.

Data for antal og størrelser af fjerkræbesætninger er indhentet fra Fjerkrærådet (Mie Blom, Axelborg) og omhandler derfor ikke hobby-besætninger. Besætningsstørrelser angives som det maksimale antal dyr pr. hus pr. rotation. Data for den aktive overvågning for aviær influenza (AI) i fjerkræ er ligeledes indhentet fra Fjerkrærådet for perioden 2016-2019. I disse opgørelser er der brugt prøvesvar for den serologiske overvågning (ELISA svar, dvs. test for influenza A virus antistoffer) og PCR i de tilfælde, hvor PCR svaret ikke er en opfølgning på et ELISA -svar (<10 dage efter et ELISA -svar). Der er brugt ELISA svar for influenza A antistoffer, hvilket betyder at et positivt fund kan skyldes introduktion af enhver type af influenza A virus, inklusiv H5/H7.. Vi har desuden set på, hvor ofte der findes antistoffer mod H5 eller H7, samt hvor ofte der er fundet H5 eller H7 virus. For enkelte besætninger, hvor koordinater manglede, er koordinater hentet fra kvægdata i CHR. Til klynge-analysen brugte vi egne data fra den aktive overvågning af vildtlevende fugle fra 2011-2019 på postnummer-niveau, mens vi havde data fra 2016-2019 fra den aktive overvågning af besætninger på koordinat-niveau (UTM).

Med udgangspunkt i beskrivelse af risikoestimater og usikkerhed i EFSAs risikovurderinger (EFSA, Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments, 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5123) har sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse udarbejdet følgende skalaer, som er brugt i den kvalitative risikovurdering i forbindelse med denne myndighedsbetjenings-opgave.

Kvalitative risiko-estimater (modificeret efter EFSA, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5123):

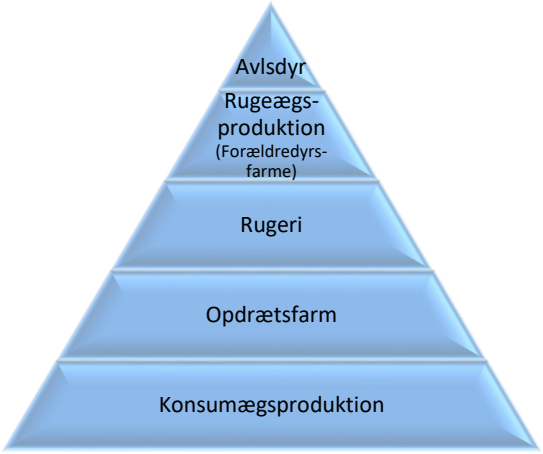
Kvalitativt begreb	Kvantitativ fortolkning (%)
Næsten 100% sandsynligt	99-100
Ekstremt sandsynligt	95-99
Meget sandsynligt	90-95
Sandsynligt	66-90
Lige så sandsynligt som usandsynligt	33-66
Mindre sandsynligt	10-33
Usandsynligt	1-10
Meget usandsynligt	0,1-1
Ekstremt usandsynligt	0,001-0,1
Nærmest umuligt	<0,001

Resultater

‣ Beskrivelse af omsætning, struktur og flow i fjerkræhold

Konsumægsproduktion

Avlsdyrene importeres som daggamle forældredyr fra Frankrig og Tyskland. De opdrættes centralt på ca. 3-5 farme til ca. 18 ugers alderen, hvor de indsættes på ca. 10 forældredyrsfarme. Rugeæggene klækkes på 4 rugerier, hvorefter de klækkede produktionsdyr opdrættes centralt på ca. 80 opdrætsfarme til ca. 17-18 ugers alder. På det tidspunkt leveres de til ca. 160 produktionsfarme, hvor de producerer konsumæg indtil de er ca. 80 uger (**Figur 1**). Herefter slagtes de på farmen og bruges primært til minkfoder. I 2019 kom 20% af de producerede æg fra høner i berigede bure, 37% fra høner i skrabeægsproduktion, 33% fra økologiske høner og 8% fra udegående høner.



Figur 1. Strukturen i dansk konsumægsproduktion

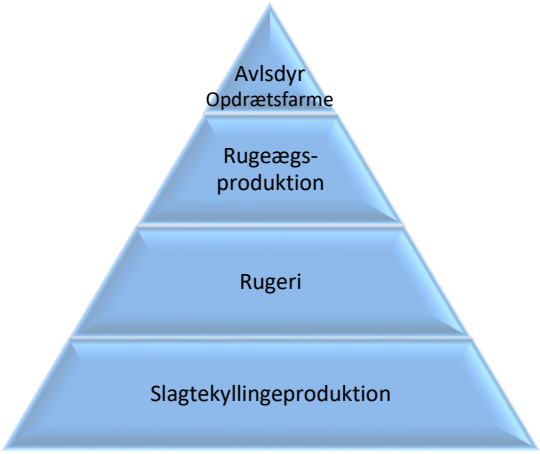
Slagtekyllingeproduktion (konventionelle)

Avlsdyrene (forældrene) til produktion af daggamle slagtekyllinger indkøbes hos internationale avlsfirmaer (Sverige/UK). På opdrætsfarme går dyrene i 18 uger (**Figur 2**). Der opdrættes forældredyr på ca. 15 opdrætsanlæg.

Når avlsdyrene er 18 uger gamle bliver de overflyttet til rugeægsproduktionerne. Hønsene begynder at lægge æg, når de er knap 22 uger. De første rugeæg til produktion af daggamle slagtekyllinger bliver lagt, når dyrene er ca. 24 uger. Produktionen af rugeæg fortsætter frem til hønsene er ca. 60-62 uger gamle. Der produceres rugeæg på ca. 39 anlæg.

På rugerier (der findes 2 store rugerier i Danmark) modtages æggene fra rugeægsproduktionerne og efter 21 dage i rugemaskinerne sælges de daggamle kyllinger til slagtekyllingeproducenter fordelt over hele landet. Kapaciteten på rugerierne er henholdsvis 60-62 mio. og 76-78 mio. daggamle kyllinger pr. år på de to største rugerier.

Der er i Danmark ca. 185 slagtekyllingeproducenter, der samlet producerer 114 mio. slagtekyllinger pr. år. De fleste slagtekyllingeproducenter leverer til slagterierne Rose Poultry A/S og Danpo A/S i Danmark, mens andre producenter får deres kyllinger slagtet i Tyskland eller Nederlandene. Desuden produceres der i Danmark årligt ca. 1 mio. økologiske slagtekyllinger, som udklækkes på separat rugeri.



Figur.2. Strukturen i dansk slagtekyllingeproduktion

Opdrættet fjervildt (uden gråænder)

Fasaner, agerhøns, rødhøns og stenhøns klækker oftest i maj og juni. Dyrene udsættes til jagt senest ved udgangen af august. Næste forår indfanges overlevende dyr og bruges som forældredyr til en ny runde ægproduktion. Efter denne produktion sættes dyrene ud igen. Desuden holdes 3-5% af det klækkede fjervildt fra foråret under hegn vinteren over og bruges som avlsdyr det kommende år.

Deskriptiv statistik for dansk fjerkræ
For fjerkræ er 30 forskellige virksomhedsarter defineret i CHR (bilag 1, tabel 1.2). For overblikkets skyld har vi opdelt virksomhedsarterne i følgende 8 besætningstyper (i parentes angives antal registrerede besætninger/antal testede i 2019): konsumæg (101/45), slagtekyllinger (287/65), økologiske æg (125/130), økologiske kyllinger (30/25), ænder/gæs (104/46), fjervildt (138/130), slagtekalkuner (32/17), og stalddørssalg af konsumæg (203/5) (bilag 1, tabel 1.5). De fleste brugere har registreret et enkelt eller to CHR-numre med fjerkræ som en de af deres virksomhed, 10-12 brugere har 3-6 CHR-numre med fjerkræ som en del af deres virksomhed, og en enkelt bruger havde 21-22 CHR-numre (bilag 1, tabel 1.5).

I perioden 2016-2019 blev der påvist influenza A antistoffer (ELISA) eller virus (PCR) i samtlige besætningstyper, dog med flest påvisninger i besætninger med økologiske æg eller i besætninger med ænder/gæs (herunder gråænder) (bilag 1, tabel 1.1). Tilsvarende blev H5 og/eller H7 antistoffer i perioden 2006-2019 fundet fortrinsvist i besætninger med økologiske æg eller i besætninger med ænder/gæs (herunder gråænder) (bilag 1, tabel 1.3), men også i besætningstyperne konsumæg og fjervildt.

Vi fandt ingen signifikante klynger for økologiske ægproducenter eller besætninger med ænder/gæs, hverken separat for de forskellige år, eller når vi slog alle årene sammen. For de vilde fugle fandt vi klynger i årene 2011-2016, mens vores analyse ikke fandt klynger for 2017-2019 (bilag 4, figur 4.2). I årene 2011-2016 fandt vi både klynger med en lav relativ risiko (cold spots) og med en høj relativ risiko (hotspots). Når alle år blev slået sammen for de vilde fugle, fandt vi 2 klynger – et coldspot, der omfattede Københavnsområdet og Nordsjælland og et hotspot, der omfattede Vestsjælland, dele af Lolland-Falster og den østlige del af Fyn (bilag 4, figur 4.1).

Risiko for mutationer fra LPAI til HPAI
LPAI virus med subtyperne H5 og H7 kan spontant mutere til højpatogene (HPAI) varianter. HPAI patotypen skyldes mutation af hæmaglutinin (HA) kløvningssitet (CS), men mutationer i andre dele af virusgenomet menes også at spille en afgørende rolle. Konverteringen af virus fra LPAI til HPAI virus i fjerkræbesætninger er sparsomt beskrevet i den videnskabelige litteratur (bilag 2), men der er konsensus blandt forskere om, at cirkulation af LPAI i hønsefugle indebærer en risiko for udvikling af HPAI, og at denne risiko afhænger af flokkens størrelse og stiger over tid. Det er uklart, om denne konvertering også kan ske ved passage mellem ænder og mellem fjervildt, eller om det udelukkende kan ske ved passage fra disse arter til hønsefugle (se bilag 2 for yderligere redegørelser).

Der er en dokumenteret risiko for at LPAI kan udvikles til HPAI og en dokumenteret risiko for introduktion af LPAI i danske besætninger med hønsefugle. Da LPAI positive besætninger er blevet slået ned umiddelbart efter påvisning vurderes det at risikoen for udvikling af HPAI fra LPAI under det nuværende overvågningsprogram er *ekstremt usandsynligt (0,001-0,1%).* I en situation hvor LPAI cirkulation ikke erkendes i danske hønsefugle på grund af manglende overvågning, vurderes risikoen for udbrud af HPAI i dette segment at blive øget til *meget usandsynligt (0,1-1%)*.

Risiko forbundet med ophør af den nuværende overvågning for LPAI i høns og kalkuner
Den nuværende aktive overvågning af konsumægs-, slagtekyllinge- og kalkunbesætninger består af en rutinemæssig overvågning af besætningen og/eller testning inden omsætning og slagtning af fjerkræ (bilag 3). I den nuværende overvågningsstrategi fokuseres der, blandt høns og kalkuner, på avls- og opdrætsvirksomheder og virksomheder med udegående fjerkræ, med hyppigere testning af disse typer virksomheder.

Af bilag 1, tabel 1.1, fremgår det, at der i alle årene 2016-2019 har været diagnosticeret influenza A i mindst én fjerkræbesætning af typerne konsumæg, slagtekyllinger, slagtekalkuner eller økologiske slagtekyllinger, mens der har været påvist adskillige tilfælde blandt økologiske konsumægsbesætninger. Det vurderes derfor, at være *sandsynligt (66-90%)* at mindst én af disse besætninger smittes med influenza A i løbet af et år. Da der desuden har været påvist antistofreaktioner af subtypen H5 eller H7 i mindst én konsumægs-besætning i 5 ud af 14 år (bilag 1, tabel 1.6), ses dette som dokumentation for, at disse virusstammer også kan introduceres i konsumægsbesætninger, og det vurderes derfor at være *lige så sandsynligt som usandsynligt (33-66%)*, at der i løbet af et år introduceres LPAI af subtyperne H5 eller H7 til besætninger med høns eller kalkuner, på trods af at der sjældent er påvist virus i disse typer af besætninger (bilag 1, tabel 1.6).

Da der oftere påvises antistoffer i udegående end indegående fjerkræ (bilag 1, tabel 1.1 & 1.6), anses besætninger med udegående fjerkræ for at have en forøget risiko for at blive smittet med LPAI, formodentligt via direkte og indirekte kontakt med vilde fugle (Lind, 2014). Analyserne antyder også, at risikoen for smitte ikke er forbundet med beliggenhed, da vi ikke fandt geografiske klynger (Bilag 4). Imidlertid fandt vi, at der i specifikke bedrifter ses gentagne udbrud, hvilket kunne indikere at nogle besætninger har større risiko for smitte (bilag 1, tabel 1.3 & 1.7). Det vurderes derfor at være *ekstremt sandsynligt (95-99%)* at influenza A virus introduceres til økologiske konsumægsbesætninger i løbet af et år og at være *meget sandsynligt (66-90%)*, at der introduceres LPAI med subtyperne H5 eller H7 i økologiske konsumægsbesætninger i løbet af et år.

LPAI kan spredes ved omsætning af dyr. Centralopdræts- og opdrætsvirksomheder leverer dyr til et stort antal bedrifter, og der er et relativt højt flow af dyr. Smittes denne typer af virksomheder med LPAI-virus, vil virus kunne spredes til mange besætninger.

Det vurderes derfor at være *meget sandsynligt (90-95%),* at ophør af overvågningen for LPAI over tid vil øge prævalensen af LPAI-positive besætninger i Danmark, dels som følge af nye (uopdagede) introduktioner, dels som følge af spredning ved omsætning af AI viruspositive dyr, i særdeleshed ved introduktion i centralopdræts- og opdrætsvirksomheder.

Hvis test af udegående besætninger ophører, vil der være risiko for, at LPAI bliver endemisk i disse besætninger med deraf væsentlig øget risiko for udbrud af HPAI.

Risiko forbundet med ophør af den nuværende overvågning for LPAI i fjervildt
LPAI virus infektion af fasaner og agerhøns medfører sjældent kliniske symptomer på sygdom. For agerhøns er forløbet som ved høns med kortvarig virusudskillelse (5-10 dage) (Bertran et al., 2014), mens fasaner i nogle studier har vist sig at være persistent inficerede med virusudskillelse i op til 45 dage (Humberd et al., 2006). Både fasaner og agerhøns danner høje titre af antistoffer mod AIV efter infektion. Det vides ikke om LPAI infektion i fasaner og agerhøns kan udvikles til HPAI. HPAI infektion i begge dyrearter giver normalt høj mortalitet.

Udsætning af LPAI viruspositivt fjervildt indebærer en risiko for smitte til vilde fugle og vil dermed øge smittepresset i området. Endvidere forventes det at de udsatte fugle har en tættere kontakt til fjerkræ (fugle under hegn) end ikke-udsatte vilde fugle, hvilket vil øge risikoen for smitte til nærliggende fjerkræflokke.

I forbindelse med overvågningen for LPAI i fjervildt, er der hvert år påvist Influenza A antistoffer i 2-6 fjervildtbesætninger. Det vurderes derfor *sandsynligt (66-90%)*, at ophør af overvågningen for LPAI i fjervildt over tid vil øge prævalensen af fjervildt besætninger med LPAI, dels som følge af nye (uopdagede) introduktioner, dels som følge af produktionsformen med udsætning og indfangning af overlevende dyr.

Forslag til alternativt overvågningsprogram for LPAI i høns, kalkuner og fjervildt

DK-VET forholder sig ikke til om det nuværende program skal fortsættes, om overvågningen helt skal ophøre eller om der skal implementeres et alternativt program, men fødevarestyrelsen har anmodet DK-VET om at foreslå et alternativ overvågningsprogram. DK-VET har opfattet præmissen for denne opgave som et forslag til et overvågningsprogram i en situation hvor påvisning af LPAI overvågning IKKE nødvendigvis medfører at besætningen aflivning i umiddelbar tilknytning til påvisning af LPAI.

Det foreslåede alternative overvågningsprogram er således designet til at opfylde tre direkte mål: 1) at reducere risikoen for spredning af LPAI (pkt. 1-2), 2) at overvåge populationen for LPAI med henblik på at undgå at komme i en situation, hvor LPAI bliver endemisk, og at antallet af smittede besætninger stiger over tid, med deraf følgende øget risiko for udvikling af HPAI (pkt. 3-4), 3) dokumentation for frihed af LPAI i alle kommercielle segmenter (pkt. 1, 3 og 4) samt et indirekte mål; 4) at opretholde kompetencer og skabe mulighed for kompetenceudvikling i det veterinære beredskab.

Stikprøvestørrelsen er kopieret fra det eksisterende program, så der er således ikke foretaget en vurdering af styrken af overvågningsprogrammet.

Høns

LPAI virus infektion af høns og kyllinger medfører sjældent kliniske symptomer på sygdom. Hvis påvisning af LPAI virus i en besætning ikke medfører aflivning, vil det betyde, at LPAI virus vil kunne cirkulere i besætningen i længere tid. Det er veldokumenteret, at LPAI ved cirkulation blandt hønsefugle kan udvikle sig til HPAI (bilag 2). Risikoen for udvikling af HPAI vil afhænge af, hvor lang tid LPAI cirkulerer og hvor mange bedrifter, der smittes med LPAI.

Forslag til program

1) Centralopdrætsflokke på avlsvirksomheder, flokke på centralopdræts- eller opdrætsvirksomheder.
   a) 10 blodprøver i forbindelse med flytning (min 12 uger gamle og senest 2 uger før flytning)
2) Omsætning (alle besætningstyper)
   a) 10 blodprøver. Negativ test gælder i 3 mdr.
3) Udegående flokke på konsumægs virksomheder
   a) 10 blodprøver, 1 gange årligt i slutningen af produktionsperioden
4) Udegående slagtekyllinger
   a) 10 blodprøver (enten inden dyret sendes til slagtning eller på slagtevirksomheden) én gang årligt

Vedr. 1: Risikoen for spredning fra centralopdræts- og opdrætsvirksomheder vil kunne nedsættes væsentligt, hvis overvågning af denne type virksomheder bibeholdes og besætninger, hvor der påvises LPAI, saneres.

Vedr. 2-3: Test for antistoffer en gang årligt (æglæggere) eller i forbindelse med slagtning (slagtekyllinger) vil gøre det muligt at monitorere udbredelsen af LPAI i disse segmenter og bidrage til at identificere besætninger, der har forhøjet risiko for LPAI smitte. Den årlige monitorering vil gøre det muligt for FVST at håndtere en øget prævalens af besætninger med LPAI, før LPAI bliver endemisk, og dermed reducere

risikoen for udvikling til HPAI. Det vil endvidere give mulighed for, at FVST kan følge op over for besætninger med gentagne påvisninger.

Vedr. 4: Risikoen for spredning ved omsætning af dyr vil kunne nedsættes, hvis besætninger, der omsætter dyr, testes regelmæssigt og ikke kan omsætte dyr, hvis besætningen er testet positiv.

Kalkuner

Kalkuner er meget modtagelig for influenza A virus fra både fugle (Bertran et al.,2014), svin og mennesker (Pillai SP et al., 2010) og er også mistænkt for at kunne agere som smeltekar for nye influenza virus. Kalkuner er meget modtageligt for influenza af alle typer og kan udvise kliniske symptomer, men kan også være subklinisk smittede.

1) Avls-, centralopdrætnings- eller formeringsvirksomheder
    a. 10 blodprøver, én gang årligt.
2) Slagtekalkunvirksomheder
    a. 10 blodprøver (enten inden dyrene sendes til slagtning eller på slagtevirksomheden, negativt resultat gælder 3 mdr.).

Vedr. 1: Centralopdræts- og opdrætsvirksomheder leverer dyr til et stort antal bedrifter, og der er et relativt højt flow af dyr. Smittes denne type af virksomheder med LPAI H5/H7, vil virus kunne spredes til mange besætninger, hvorved risikoen for at udvikling af HPAI vil stige, og der er risiko for, at LPAI bliver endemisk i danske kalkuner. Dette vil kunne forhindres, hvis overvågning af denne type virksomheder bibeholdes under forudsætning af at smittede besætninger saneres[1].

Vedr. 2: Slagtekalkuner. Hvis test af kalkunbesætninger ophører helt, vil der ikke være data, der belyser udbredelsen af LPAI i kalkuner. Dette kan have den konsekvens, at LPAI bliver endemisk i smittede besætninger med deraf øget risiko for udbrud af HPAI. Test af blodprøver for antistoffer ved slagtning vil gøre det muligt at monitorere udbredelsen af LPAI i disse segmenter før virusset bliver endemisk og vil give mulighed for at FVST kan følge op overfor besætninger med gentagne påvisninger.

Fjervildt

Ved fjervildt forstås fasaner, agerhøns, rødhøns, stenhøns. LPAI overvågning af gråænder behandles under HPAI sammen med ænder og gæs):

1) Besætninger med fasaner og agerhøns, inkl. rødhøns og stenhøns.
    a) Svabere fra 10 avlsdyr to uger før æglægningens begyndelse
    b) Svabere fra 10 kyllinger ved hver udsættelse
    c) Svabere fra 10 dyr ved hver omsætning

<u>Vedr. a) test af avlsdyr før æglægningsperioden</u>
LPAI infektion i avlsdyr i forbindelse med æglægningen vil kunne udgøre en smitterisiko for de nyklækkede kyllinger. Ved at teste for AI virus før æglægningens start og nedslagte positive besætninger, minimeres risikoen for at hele flokken bliver smittet med LPAI i den periode, hvor der er flest dyr under hegn. Det vil

[1] Det bemærkes, at der på nuværende tidspunkt ikke findes denne type virksomheder i Danmark, men i fald der igen opstartes denne virksomhedstype er det vigtigt at de er beskrevet i overvågningsprogrammet.

også nedsætte risikoen for smitte til andre dyr på bedriften, herunder de høns, der ofte er opstaldet sammen med fjervildtet.

Vedr. b) test af ungdyr inden udsættelse
Risikoen for smitte til andre dyr på bedriften, herunder de høns, der ofte er opstaldet sammen med fjervildtet og til vilde fugle ved udsætning vil kunne reduceres, hvis ungdyr testes for AI virus inden udsættelse.

Vedr. c) test ved omsætning
Omsætning af dyr udgør en risiko for, at en smitte med LPAI i en besætning spreder sig til andre flokke. Ved at teste for AI virus ved hver omsætning, vil risikoen for dette nedsættes.

Diskussion

Antistoffer mod influenza A virus blev i årene 2016-2019 oftest fundet hos økologiske ægproducenter og i besætninger med ænder, gæs eller gråænder. Men også i besætninger med konsumægsproduktion, slagtekyllinger, økologiske slagtekyllinger, fjervildt og kalkuner blev der fundet antistoffer mod influenza. Dette tyder på, at alle typer besætninger er i risiko for at blive smittet med LPAI. Hvis overvågningen for LPAI ophører helt i visse besætningstyper, er der risiko for at virus kan etableres og spredes, hvorved risikoen for udvikling til HPAI øges.
Klyngerne for den aktive overvågning i vilde fugle varierede fra år til år, om end med et vist overlap af klynger med øget forekomst på det sydlige Sjælland, hvilket også afspejledes i analysen af alle år samlet. Da der ikke blev fundet klynger for økologiske æg eller ænder/gæs, kan vi ikke antage, at der er en sammenhæng mellem klyngerne i vilde fugle og i fjerkræbesætninger. Der er således ikke belæg for at lave en risikobaseret overvågning baseret på beliggenhed.
Selv om der findes relativt få dokumenterede forekomster af udvikling fra LPAI til HPAI i litteraturen, bør det tages i betragtning, at der formentlig er en underrapportering af disse hændelser, fordi konverteringerne kan være opstået i en lille flok og døde ud inden det spredte sig, og/eller fordi der ikke er udført overvågning for AI og/eller rapporteret analyse af, om der var tale om en konvertering.
Desuden må man forvente, at forekomsten af LPAI i mange europæiske lande er lille, som følge af den nuværende overvågning, hvilket må forventes at have reduceret risikoen for udviklinger til HPAI.
I forbindelse med risikoen for introduktion af influenza A virus, har vi valgt at se på ikke blot H5 og H7 subtyper, men også andre influenzatyper. Dette baseres på en antagelse om, at risikoen for introduktion til den enkelte besætningstype ikke ændres med subtypen af virus. Vi har desuden analyseret antallet af påvisninger af antistoffer mod H5 og H7, samt antallet af påvisninger af virus af disse subtyper. Deraf fremgår det, som forventeligt, at introduktioner af H5 og H7 ses i de besætningstyper, der også har flest introduktioner af andre subtyper. Tilsvarende må det forventes, at der i øvrige besætningstyper, hvor der er set introduktion af influenza A virus, vil kunne introduceres H5 eller H7, men at risikoen for, at dette sker, er lavere som følge af færre introduktioner.
Effekten af ethvert overvågningssystem afhænger af såvel effektiviteten af overvågningen som håndteringen af positive fund. I dette notat foreslår vi alternative overvågningsprogrammer for en række besætningstyper, inklusiv forslag til håndtering af positive fund, vel vidende at beslutninger vedrørende risikohåndtering ligger hos Fødevarestyrelsen. For det tilfælde, at man vælger ikke at sanere eller på anden måde inddæmme smitte med LPAI i positive besætninger, vil overvågningsprogrammerne alene have til formål at indsamle information og bidrage til sikring og udvikling af kompetencer for det veterinære beredskab for aviær influenza.

Konklusion og perspektivering

- Det vurderes at være meget sandsynligt (90-95%), at et komplet ophør af overvågningen for LPAI over tid vil øge prævalensen af LPAI-positive besætninger i Danmark, dels som følge af nye (uopdagede) introduktioner, dels som følge af spredning ved omsætning af dyr, i særdeleshed ved introduktion i centralopdræts- og opdrætsvirksomheder. Øget forekomst af LPAI virus vil medføre øget risiko for udvikling af HPAI virus
Det nuværende overvågningsprogram for LPAI i hønsefugle er designet med henblik på dels at forhindre, at LPAI udvikler sig til HPAI ved længerevarende cirkulation, og dels at forhindre spredning af LPAI ved omsætning af dyr. Viruspositive besætninger er hidtil blevet aflivet i umiddelbar tilknytning til påvisningen. Dette program har på dansk og europæisk plan medført en reduceret forekomst af HPAI udbrud i tamfjerkræ. Vurderingen er, at en fortsættelse af det nuværende overvågningsprogram og uændret håndtering (nedslagning af positive besætninger) fortsat vil være effektivt til at begrænse antallet af udbrud med HPAI i de mest udsatte segmenter (virksomheder med udegående dyr).
Der er ved klyngeanalyserne ikke er fundet belæg for at designe et risikobaseret program med udgangspunkt i geografisk beliggenhed.
DK-VET har udarbejdet et alternativt forslag til overvågningsprogrammer, der har tre direkte formål: 1) at reducere risikoen for spredning af LPAI; 2) at overvåge populationen for LPAI mhp. at undgå at komme i en situation, hvor LPAI bliver endemisk med deraf følgende øget risiko for udvikling af HPAI; 3) generere data til dokumentation for frihed af LPAI i alle segmenter, samt et indirekte formål; 4) at opretholde kompetencer og skabe mulighed for kompetenceudvikling i det veterinære beredskab.

Referencer:

EFSA, Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments, 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5123

Kleinman, K., 2015. rsatscan: Tools, Classes, and Methods for Interfacing with SaTScan Stand-Alone Software.

Kulldorff M. and Information Management Services, I., n.d. SaTScanTM v9.6: Software for the spatial and space-time scan statistics. [www.satscan.org], 2018.

Lind, P, 2014. Evaluering af det eksisterende overvågningsprogram for aviær influenza subtype H5 og H7 i fjerkræ og opdrættet fjervildt, FVST-sagsnr.: 2014-14-81-00028

R Core Team (2018). R: A Language and Environment for Statistical Computing, n.d.

Bilag 1: Opgørelser af besætnings- og testdata

‣ **Tabel 1.1:** Opgørelse over testede besætninger og influenza A positive fund for hver besætningstyper, hhv. serologisk (AIE) og i PCR. PCR positivt fund er ikke registreret hvis der indenfor 10 dage forinden var positiv serologi positiv. Nederst er angivet antallet af besætninger registreret i fjerkrærådets register i 2019.

Testede*	**Konsum-æg**	**Slagte-kyllinger**	**Øko æg**	**Øko kyllinger**	**Ænder/ Gæs**	**Fjervildt**	**Slagte-kalkuner**	**Stalddørs-salg, konsumæg**	**I alt**
2019	**45**	**65**	**130**	**25**	**46**	**130**	**17**	**5**	**463**
AIEpos	*1*	*2*	*25*	*1*	*10*	*6*	*0*	*0*	*45*
PCRpos	*0*	*0*	*0*	*0*	*1*	*0*	*0*	*0*	*1*
2018	**51**	**63**	**129**	**14**	**51**	**131**	**13**	**10**	**462**
AIEpos	*0*	*3*	*17*	*1*	*8*	*4*	*0*	*1*	*34*
PCRpos	*0*	*0*	*0*	*0*	*1*	*0*	*0*	*0*	*1*
2017	**50**	**66**	**123**	**17**	**48**	**139**	**14**	**2**	**459**
AIEpos	*3*	*2*	*19*	*1*	*7*	*2*	*0*	*0*	*34*
PCRpos	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	
2016	**61**	**62**	**117**	**11**	**46**	**130**	**14**	**1**	**442**
AIEpos	*1*	*4*	*13*	*0*	*9*	*6*	*2*	*0*	*35*
PCRpos	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*
Bes-data (2019, Mie Blom)	***90***	***243***	***125***	***27***	***104***	***138***	***32***	***203***	***962***

*Kun de besætningstyper, der fremstår med fed skrift indgår i klynge-analysen

Tabel 1.2: Opgørelse af antallet af besætninger testet i 2019 i forhold til antallet af besætninger registreret i fjerkrærådets register. Hvis der på samme CHR-nummer forekommer med flere virksomhedsarter er den talt med flere gange. Besætningstype angiver vores gruppering af virksomhedsart.

Besætningstype	Virksomhedsart (betegnelse fra CHR)	Antal besætninger (2019)	Antal testede (2019)
Konsumæg	Centralopdræt, Avl, konsumæg		1
	Centralopdræt, avl, konsumæg	2	
	Centralopdræt, konsumæg	7	4
	Formering, avl, konsumæg	2	
	Formering, konsumæg		5
	Opdræt, konsumæg	36	32
	Stim. Berig. Burhønsehold, konsumæg	7	
	Skrabeægshønsehold, konsumæg	47	3
Slagtekyllinger	Centralopdræt, avl, slagtekyllinger	2	2
	Centralopdræt, slagtekyllinger	20	18
	Formering, avl, slagtekyllinger	3	
	Formering, slagtekyllinger	41	39
	Slagtekyllinger	221	6
Øko æg	Økologisk opdræt, konsumæg	22	21
	Økologisk hønsehold, konsumæg	85	90
	Frilandshønsehold, konsumæg	18	19
Øko kyllinger	Centralopdræt, Øko, Slagtekyllinger		1
	Formering, Økologisk, Slagtekyllinger		1
	Økologiske slagtekyllinger	27	20
	Fritgående slagtekyllinger	3	
	Frilandsslagtekyllinger		3
Ænder/Gæs	Gråandehold*	22	21
	Økologiske slagtegæs	3	1
	Økologiske slagteænder	8	1
	Slagtegæs	21	3
	Slagteænder	50	20
Fjervildt	Agerhønsehold	11	8
	Fasanhold	127	122
Slagtekalkuner	Slagtekalkuner	32	17
Stalddørssalg, konsumæg	Stalddørssalg, konsumæg	203	5

*Gråænder inkluderer både slagtegråænder og gråænder som opdrættet fjervildt.

Tabel 1.3: Antal år hvert CHR-nummer er testet (tilsvarende for CHR-numre testet positive i den serologiske overvågning)

1	2 år	3 år	4 år
106 (36)	68 (11)	82 (3)	300 (4)

Tabel 1.4: Fordeling af antal test-datoer pr. CHR-nummer pr. år* (tilsvarende for CHR-numre testet positive i den serologiske overvågning).

Test-datoer	1	2	3	4	5
2016	377 (19)	32	1		1
2017	387 (13)	30 (1)	4	1	
2018	397 (20)	28	4		
2019	391 (30)	33	2		

* HI-analyser er fjernet, og PCR er fjernet, hvis den er foretaget <10 dage efter en AIE-test. Hvis der på et CHR-nummer er registreret flere besætningstyper, er CHR-nummeret talt med flere gange.

Bruger-CVR-numre:
Det var muligt at finde bruger-CHR for 313 ud af 463 besætninger i test-datasættet for 2019 og for 293 ud af 465 besætninger i 2018.

Tabel 1.5: Antallet af CHR-numre pr bruger-CVR

Antal CHR-numre	1	2	3	4	5	6	22 (21)
Antal bruger-CVR med pågældende antal CHR-numre, 2019	172	37	6	4	1	1	1
Antal bruger-CVR med pågældende antal CHR-numre, 2018	164	37	7	2	1		1

Blandt bruger-CVR-numre med flere CHR-numre i 2019 var 11 bruger-CVR influenza A positiv i den serologiske overvågning (eller i PCR) på mindst ét CHR-nummer. Heraf var ét bruger-CVR testet influenza A positiv på 2 ud af 2 CHR-numre, og ét bruger-CVR testet influenza A positiv på 2 ud af 3 CHR-numre. De øvrige CVR-numre havde ét positivt og ét negativt CHR-nummer i 2019. Blandt bruger-CVR-numre med flere CHR-numre i 2018 var 9 bruger-CVR influenza A positiv på mindst ét CHR-nummer. Heraf var to bruger-CVR testet influenza A positiv på 2 ud af 2 CHR-numre, og to bruger-CVR testet AI-pos på 1 ud af 3 CHR-numre. Desuden var en bruger-CVR pos på 1 ud af 21 CHR-numre. De øvrige CVR-numre havde ét positivt og ét negativt CHR-nummer i 2018.

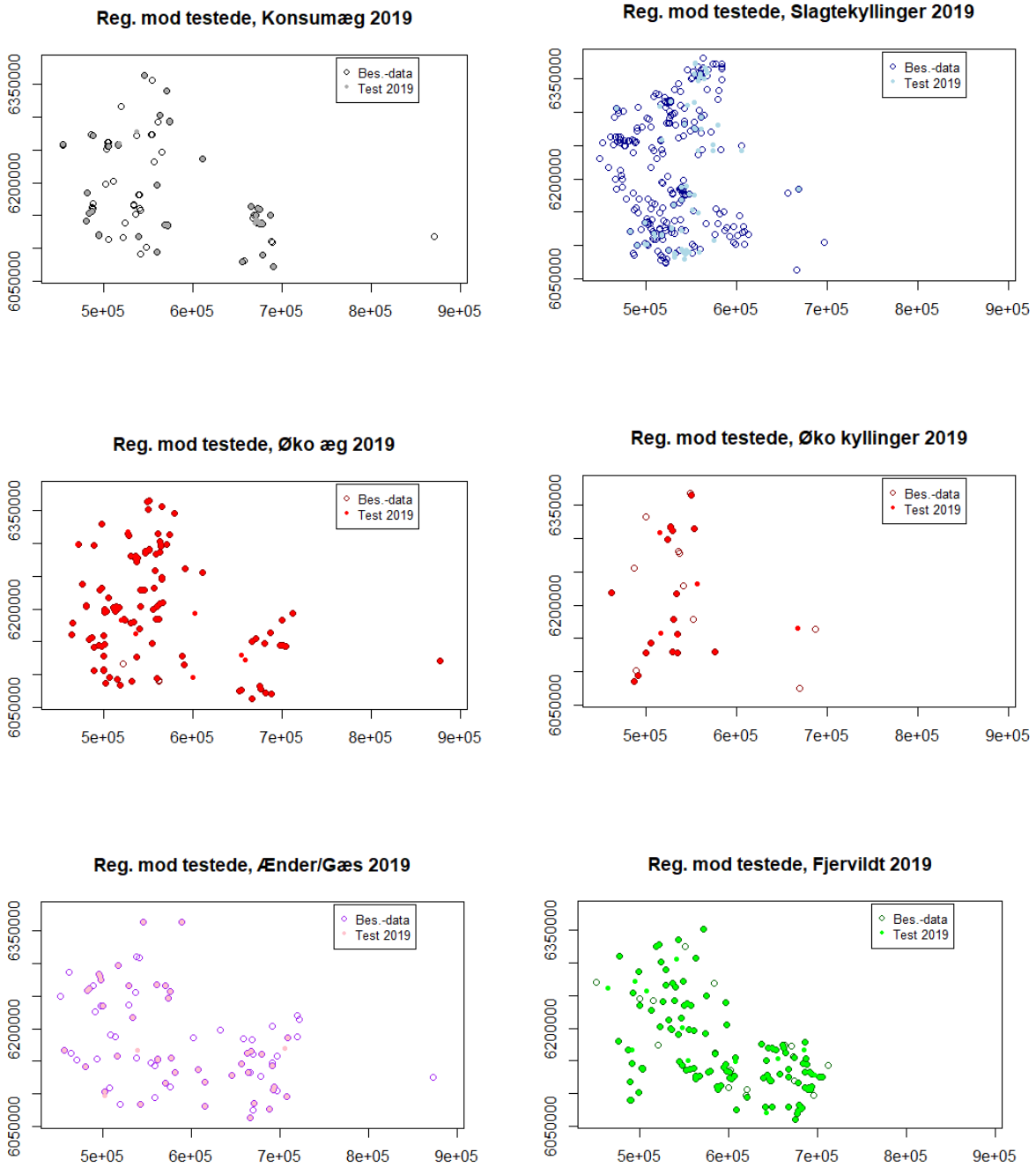
Tabel 1.6: Besætninger (ekskl. Hobby) der er testet virus-positive for H5 eller H7 i perioden 2006-2019 (mistanke-data). I parentes angives antallet af besætninger, hvor der er fundet antistoffer for H5 eller H7, hvor ikke efterfølgende er fundet virus:

Besæt-nings-type	Konsum æg	Slagte-kyllinger	Øko æg	Øko kyllinger	Ænder/ gæs	Fjervildt	Slagte-kalkuner	Konsum æg, stalddørs salg	Total
2006	(2)		(1)		(7)	3			3 (10)
2007			(1)		(7)				(9)
2008			(2)		1 (4)				1 (6)
2009					(2)	(3)			(5)
2010					1 (1)	1 (2)			2 (3)
2011					(1)				(1)
2012	(3)								(3)
2013					(1)	1			1 (1)
2014			(2)						(2)
2015	(1)				(1)				(2)
2016	(1)		(4)		2 (5)				2 (10)
2017			(1)		(1)	(2)			(5)
2018			(16)		2 (1)				2 (17)
2019	1 (1)		(9)		2 (1)	(1)			3 (12)

Tabel 1.7. Opgørelse over fjerkræ indsendelser og besætninger i peroden 2016-2019 med påvist influenza A virus, med blindede CHR-numre.

År	CHR	Besætnings-type	Art	Undersøgelses-anledning	Lab.nr.	dato	Subtype	LPAI/ HPAI
2019	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50383	29-07-2019	ikke-H5/H7	LPAI
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
2019	D	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50250	25-06-2019	H5N1	LPAI
2019	E	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	19-50308	08-07-2019	ikke-H5/H7	LPAI
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
2018	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	18-8625	20-06-2018	H5N2	LPAI
2018	H	Ænder	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6504, hold 1	03-05-2018	H5	LPAI
2018	H	Ænder	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6504, hold 2	03-05-2018	H1	LPAI
2018	E	Fjervildt	ænder	H5/H7 Ab påvisning	18-6505	04-05-2018	ikke-H5/H7	LPAI
2018	E	Fjervildt	fasan	H5/H7 Ab påvisning	18-6505	04-05-2018	ikke-H5/H7	LPAI
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
2017	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	17-8746	12-06-2017	ikke-H5/H7	LPAI
2017	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	17-8001	30-05-2017	H4N6	LPAI
2017	E	Fjervildt	fasan	H5/H7 Ab påvisning	17-3611	23-02-2017	H8	LPAI
2017	E	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	17-3611	23-02-2017	H1N1	LPAI
2017	J	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	17-4161	02-03-2017	ikke-H5/H7	LPAI
2017		Andre fugle i fangenskab	gæs	Klinisk mistanke	17-1365	06-02-2017	H5N8	HPAI
2016	E	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-6675	20-04-2016	ikke-H5/H7	LPAI
2016	C	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-5280	23-03-2016	ikke-H5/H7	LPAI
2016	G	Fjervildt	gråænder	H5/H7 Ab påvisning	16-3852	04-03-2016	ikke-H5/H7	LPAI
2016	A	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-9029	13-06-2016	H11N9	LPAI
2016	K	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-11286	21-07-2016	H7N7	LPAI
2016	L	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-11887	02-08-2016	H5N2	LPAI
2016	G	Fjervildt	gråænder	Virologisk overvågning.	16-12372	11-08-2016	ikke-H5/H7	LPAI
2016		Hobby	ænder	Klinisk mistanke	16-19062	19-11-2016	H5N8	HPAI

Figur 1.1: De følgende plots angiver fjerkræbesætninger registreret hos fjerkrærådet, angivet ved cirkler, i forhold til besætninger testet i 2019, angivet ved prikker, for hver besætningstype.



Bilag 2. 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 3: Beskrivelse af nuværende overvågningsprogram for LPAI

I henhold til Bekendtgørelse om pligt til overvågning for aviær influenza hos fjerkræ og opdrættet fjervildt (BEK nr 1456 af 12/12/2019) består den eksisterende overvågning for lavpatogen H5 og H7 influenza (LPAI) i fjerkræ i Danmark af

1) En serologisk rutineovervågning af fjerkræbesætninger med flokke på flere end 100 dyr af høns, kalkuner, perlehøns, tamænder, gæs, vagtler, duer og strudsefugle, der opdrættes eller holdes i fangenskab med henblik på avl, produktion af kød eller konsumæg samt besætninger med avlsdyr af fjervildt (gråænder, fasaner, agerhøns, rødhøns og stenhøns).

   Der udtages 10 blodprøver pr. indsendelse, dog 20 blodprøver fra besætninger med ænder, gæs og gråænder.

   De serologiske undersøgelser foregår på SSI, hvor blodprøver screenes for influenza antistoffer med ELISA. Positive prøver testes med HI-test for H5/H7 specifikke antistoffer ved reaktion over for referenceantigener fra EURL. Svømmefugle (ænder og gæs) testes overfor et ekstra H5 (HP clade 2.3.4.4 antigen).

2) Tidlig varsling for aviær influenza, der finder anvendelse for alle typer af fjerkræ og andre fugle i fangenskab ved definerede hændelser vedr. foder og vandindtag, nedgang i ægproduktion og overdødelighed. Kloaksvabere fra 10 dyr og svælgsvabere fra 10 andre dyr i pools á 5 svabere testes for AI virus med PCR.

3) En virologisk overvågning af opdrættet fjervildtafkom (fasaner, gråænder, agerhøns) ved PCR på pools af 10 kloaksvaberprøver og af 10 svælgsvaberprøver.

Omsætning (=salg): Der testes inden omsætning. Negativ test af en besætning gælder varierende periode inden omsætning.

- Fjerkræ:
  - Høns, kalkuner, perlehøns
    - 10 blodprøver. Negativ test gælder 3 mdr.
  - Ænder og gæs
    - § 20 blodprøver. Negativ test gælder 3 mdr.
  - Opdrættet fjervildt:
    Fasaner, agerhøns, stenhøns, rødhøns
    - § 10 blodprøver. Negativ test gælder 2 mdr.

    Gråænder
    - § 20 blodprøver. Negativ test gælder 2 mdr.

Køb/modtagelse: En fjervildtrugerivirksomhed må kun modtage æg til rugning fra besætninger, der inden for de seneste 2 måneder har været undersøgt for aviær influenza med negativt resultat.

Slagtning: Slagtebesætninger (slagtekalkuner, udegående slagtekyllinger, udegående slagteænder, udegående slagtegæs) testes inden slagtning. Negativ test af besætningen gælder i varierende periode afhængigt af fjerkræart, jf. nedenfor. Bemærk at indegående slagtekyllinger ikke testes.

Avls-, opdræt-, og formeringsvirksomheder testes rutinemæssigt 1 eller 4 gange årligt afhængigt af fjerkræart.

Alle fjerkræ og andre fugle i fangenskab overvåges ad 2).

Følgende fjerkræsegmenter overvåges ad 1) + 3):

- Høns:
  - Centralopdrætningsflokke på avlsvirksomheder, flokke på centralopdrætnings- eller opdrætningsvirksomheder
    - 10 blodprøver i forbindelse med flytning (min 12 uger gamle og senest 2 uger før flytning)
  - Udegående flokke på konsumægsvirksomheder
    - 10 blodprøver, 4 gange årligt. (1. gang omkring æglægningens begyndelse, de resterende gange jævnt fordelt over produktionsperioden)
  - Udegående slagtekyllinger
    - 10 blodprøver (enten inden dyrene sendes til slagtning eller på slagtevirksomheden. Første undersøgelse skal dog udføres i besætningen, og hvis denne er negativ kan herefter testes prøver fra besætningen på slagtevirksomheden de følgende 3 mdr.)
- Kalkuner:
  - Avls-, centralopdrætnings- eller formeringsvirksomheder
    - 10 blodprøver, én gang årligt
  - Slagtekalkunvirksomheder
    - 10 blodprøver, senest 3 uger inden dyrene sendes til slagtning

- Ænder og gæs:
  - Avls-, centralopdrætnings- eller formeringsvirksomheder
    - 20 blodprøver, én gang årligt
  - Flokke med udegående slagteænder, herunder gråænder til slagtning, og slagtegæs
    - 20 blodprøver senest 3 uger inden dyrene sendes til slagtning
- Opdrættet fjervildt:
  - Besætninger med gråænder
    - 20 blodprøver af avlsdyr inden æglægningens begyndelse
    - 10 ællinger fra første hold (PCR)
    - 10 ællinger fra et hold midt i sæsonen (PCR)
    - 10 ællinger af sidste hold i sæsonen (PCR)
  - Besætninger med fasaner og agerhøns, inkl. rødhøns og stenhøns
    - 10 blodprøver af avlsdyr inden æglægningens begyndelse
    - 10 kyllinger fra første hold (PCR)
    - 10 kyllinger fra et hold midt i sæsonen (PCR)
    - 10 kyllinger af sidste hold i sæsonen (PCR)

Bilag 4: Klyngeanalyser for hhv. typerne fjervildt, økologiske æg, økokologiske kyllinger og ænder/gæs og vilde fugle

Metode

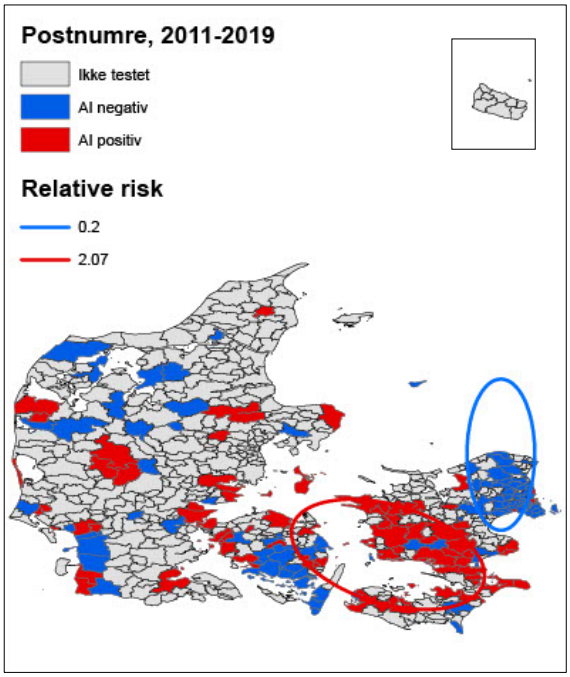
For at identificere potentielle geografiske klynger af aviær influenza i Danmark kiggede vi på influenza A data fra både den aktive overvågning af influenza A virus i vildtlevende fuglearter samt den aktive overvågning af besætninger i Danmark (antistoffer og virus). For den aktive overvågning af vildtlevende fugle, havde vi data fra 2011-2019 på postnummer-niveau, mens vi havde data fra 2016-2019 fra den aktive overvågning af besætninger på koordinat-niveau (UTM). Da vi kun var interesserede i om et postnummer/besætning var positiv eller ej, og ikke en egentlig prævalens, satte vi et postnummer/en besætning som positiv, hvis bare et positivt tilfælde af influenza var registreret det pågældende år. Vi skelnede ikke mellem de forskellige subtyper af influenza eller de forskellige fuglearter i de vildtlevende fugle. For fjerkræ blev følgende besætningstyper analyseret: Fjervildt, Øko æg, Ænder/Gæs, Øko kyllinger (bilag 1, tabel 2), mens besætninger af typerne Konsumæg. Slagtekyllinger, Slagtekalkuner og Stalddørssalg, konsumæg blev udeladt enten pgr. af sparsomme data eller baseret på en vurdering af, hvilke besætningstyper, der blev anset som værende i risikozonen for aviær influenza.

Vi brugte programmet SatScan (Kulldorff 2018) og rsatscan (Kleinman 2015) -pakken i R 3.5.2 (R core Team 2018) til at identificere potentielle lokale klynger af influenza. Disse analyser blev kørt separat for henholdsvis vildtlevende fugle og besætninger. For hvert år udførte vi statistisk scanningsstatistik med et cirkulært til elliptisk scanningsvindue ved hjælp af Bernoulli-sandsynlighedsmodellen (Kulldorff 1997) og en maksimal rumlig vinduesstørrelse på mindre end eller lig med 50% af den samlede risiko-population. Analysen undersøger om der er betydelige geografiske klynger, hvor steder, der er inkluderet i cirkulære eller ellipsoide områder i gennemsnit enten har højere (hotspots) eller lavere (koldspots) forekomst sammenlignet med lokaliteterne uden for ellipsoiderne. SatScan beregner derefter "relative risk" som den estimerede risiko inden for ellipsoiderne/klyngerne, divideret med den estimerede risiko uden for klyngen. En relativ risiko lavere end 1 angiver hermed en lavere forekomst (coldspot) inden i et klynge, mens en relativ risiko over 1 angiver en højere risiko (hotspot) inden i klyngen sammenlignet med de omkringliggende lokaliteter. For at evaluere klyngerne brugte vi Gini-koefficienten (Han et al. 2016), som er et mål for heterogenitet i samlingen af klynger. Gini-koefficienten hjælper med at beslutte, hvilke klynger der skal rapporteres, ved at afgøre, om der er bevis for flere mindre klynger eller en stor fælles klynge. Til denne analyse brugte vi som før nævnt binære data, hvor et postnummer/en besætning enten var positiv eller negativ. For besætningsdata brugte vi deres direkte UTM-koordinater, mens vi bruge UTM-koordinater for postnummerets centroide for data på vilde fugle.

Resultat

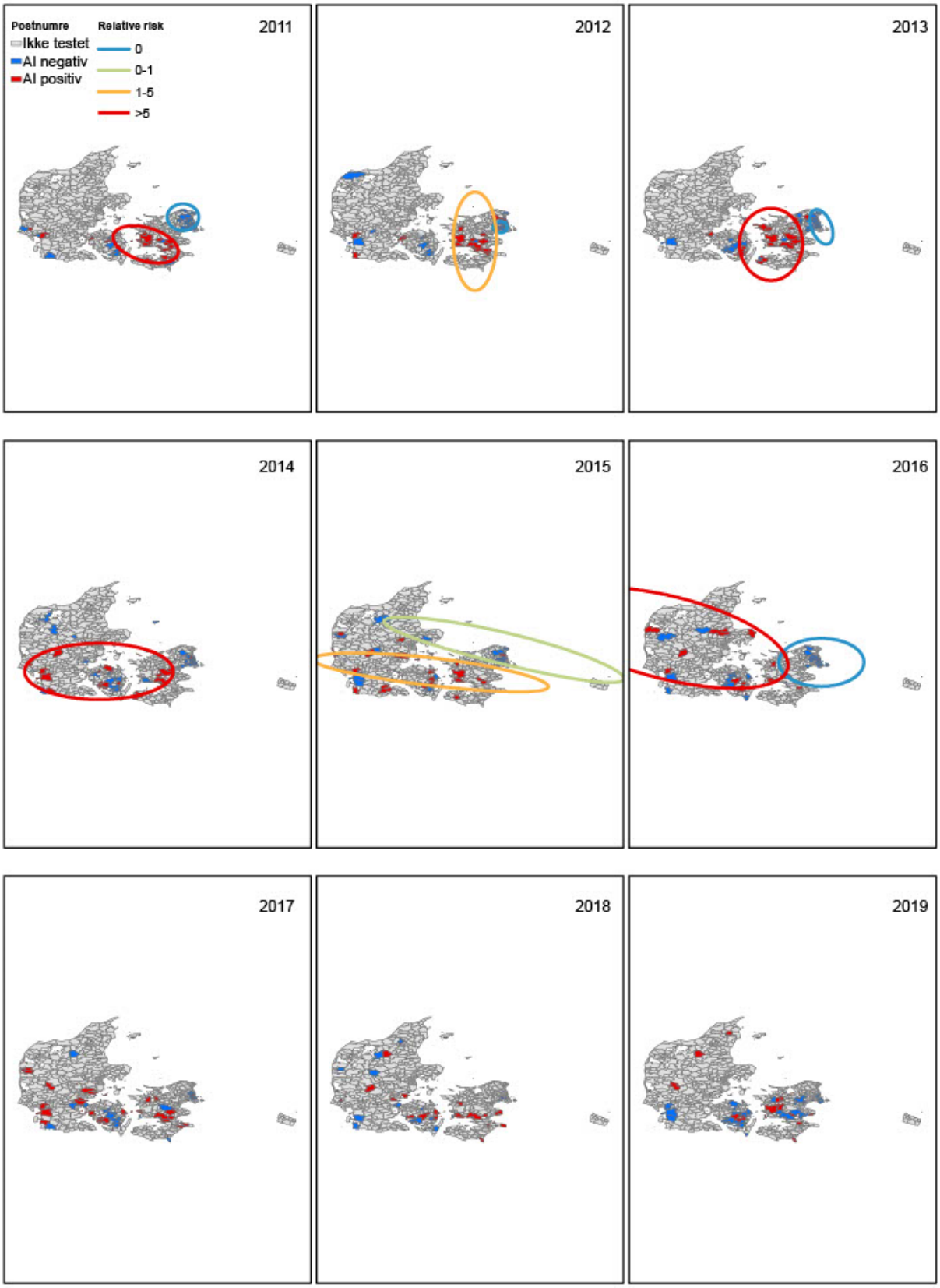
Vi fandt at der kun var nok data eller nok positive tilfælde af influenza til at køre klynge-analyse for Ænder/Gæs og Øko- æg. Dog fandt analyserne ingen klynger for besætningerne, hverken separat for de forskellige år, eller når vi slog alle årene sammen.

For de vilde fugle fandt vi, når alle år blev slået sammen, to klynger – et coldspot, der omfattede Københavnsområdet og Nordsjælland og et hotspot, der omfattede Vestsjælland, dele af Lolland-Falster og den østlige del af Fyn (Figur 4. 1).



Figur 4.1 Klynger af forekomst af AI virus (influenza A virus) i den aktive overvågning af vilde fugle i perioden 2011-2019

Når hvert år blev analyseret for sig, fandt vi klynger for de vilde fugle i årene 2011-2016, mens vores analyse ikke fandt klynger for 2017-2019 (figur 4.2). I årene 2011-2016 fandt vi både klynger med en lav relative risk (cold spots), mest centreret omkring nord-øst-Sjælland, dette coldspot strakte sig dog i 2015 til også at inkludere Djursland og dele af Midtjylland. Områder med høj relativ risiko (hotspots) omfattede i alle årene Vestsjælland, mens det i 2011, 2013, 2014, 2015 og 2016 også omfattede Fyn eller den østlige del af Fyn. I 2014-2016 strakte disse hotspots sig også til Syd- og Midtjylland og i 2016 generede analysen et hotspot, der strakte sig til nord for Limfjorden og dermed omfattede størstedelen af Jylland (Figur 4.2).



Figur 4.2 Klynger af forekomst af AI virus (influenza A virus) i den aktive overvågning af vilde fugle i perioden 2011-2019, årene analyseret enkeltvis.

Referencer

Han, J., Zhu, L., Kulldorff, M., Hostovich, S., Stinchcomb, D.G., Tatalovich, Z., Lewis, D.R., Feuer, E.J., 2016. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. Int. J. Health Geogr. 15, 27. https://doi.org/10.1186/s12942-016-0056-6

Kleinman, K., 2015. rsatscan: Tools, Classes, and Methods for Interfacing with SaTScan Stand-Alone Software.

Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic, Communications in Statistics - Theory and Methods. Marcel Dekker, Inc. https://doi.org/10.1080/03610929708831995

Kulldorff M. and Information Management Services, I., n.d. SaTScanTM v9.6: Software for the spatial and space-time scan statistics. [www.satscan.org], 2018.

R Core Team (2018). R: A Language and Environment for Statistical Computing, n.d.