

RAPPORT

2024

Risiko ved høypatogen fugleinfluenza (H5N1) hos melkekyr i USA 2024

Folkehelsevurderinger i et én-helse-perspektiv

Rapport

Risiko ved høypatogen fugleinfluenza (H5N1) hos melkekyr i USA 2024:

Folkehelsevurderinger i et

én-helse-perspektiv

Folkehelseinstituttet 24. juni 2024

Innhold

| | |
|--|-----------|
| Om denne rapporten | 3 |
| Hovedpunkter | 4 |
| 1. Bakgrunn | 5 |
| 1.1 Beskrivelse av utbruddet i USA | 5 |
| 1.1.1 Utbruddets utbredelse og karakter | 5 |
| 1.1.2 Smitteveier | 6 |
| 1.1.3 Sykdomsbilde hos dyrene | 6 |
| 1.1.4 Håndtering av utbruddet | 7 |
| 1.2 Virusets egenskaper | 8 |
| 1.2.1 Utbruddsvirusets genotype og utviklingshistorie | 8 |
| 1.2.2 Nåværende smittsomhet til mennesker | 9 |
| 1.2.3 Potensialet for endringer i viruset ved vedvarende smitte hos storfe | 10 |
| 1.2.4 Virusets antigene egenskaper, immunitet og tilgjengelig vaksine | 11 |
| 1.2.5 Påvisning og behandlingsmuligheter med antiviralia og resistensforhold | 12 |
| 2. Risikovurdering | 13 |
| 2.1 Risikospørsmål | 13 |
| Risikospørsmål 1: Hva er risiko for vedvarende pattedyr-til-pattedyr smitte? | 13 |
| Risikospørsmål 2: Hva er risiko for at viruset har utviklet større evne til å smitte til og mellom pattedyr? | 13 |
| Risikospørsmål 3: Hva er risiko for at viruset utvikler evne til å smitte effektivt til og mellom mennesker? | 14 |
| Risikospørsmål 4: Hva er utsiktene til at situasjonen ikke snart bringes under kontroll? | 15 |
| Risikospørsmål 5: Hva er risiko for at den nåværende situasjonen i USA fører til smittede mennesker i Norge eller hos norske reisende? | 16 |
| Risikospørsmål 6: Hva er risikoen for at viruset ikke dekkes godt nok av tilgjengelige vaksiner? | 16 |
| Risikospørsmål 7: Er viruset resistent mot tilgjengelige antivirale legemidler? | 17 |
| 2.2 Oppsummert risikovurdering | 18 |
| 3. Aktuelle tiltak og videre arbeid | 19 |
| 3.1 Overvåking | 19 |
| 3.2 Beredskap | 19 |
| 3.3 Samvirke | 19 |
| 3.4 Rådgivning | 20 |
| Referanser | 21 |
| Vedlegg A: Terminologi for klassifisering av fugleinfluensa A(H5Nx) i klader og genotyper | 24 |

Om denne rapporten

Denne rapporten inneholder Folkehelseinstituttets vurdering av folkehelse­risiko i forbindelse med utbrudd av høypatogen fugleinfluensa A(H5N1) hos melkekyr i USA i 2024.

Formålet med risikovurderingen er å danne grunnlag for FHIs råd og anbefalte tiltak knyttet til utbruddet, bidra til enhetlig situasjonsforståelse og formidle viktige aspekter av risikobildet i et en-helseperspektiv.

Rapporten følger mandatet FHI er tillagt i Nasjonal bered­skapsplan for pandemisk influensa og i smittevernloven.

Vurderingen bygger på instituttets overvåking og epidemietterretning, kunnskap om viruset og sykdommen, smittevernfaglig og virologisk kunnskap og erfaring, kommunikasjon med Veterinærinstituttet og Mattilsynet og informasjon fra WHO, OFFLU, FAO, amerikanske og europeiske folke- og dyrehelsemyndigheter (US CDC, USDA, ECDC, EFSA).

Vi har tidligere levert følgende rapporter og notater av liknende tema. Disse omhandler i stor grad vurdering av risiko for zoonotisk smitte i Norge og i hovedtrekk er vurderingene om risiko i Norge i utgaven fra juni 2023 fortsatt dekkende:

- | | |
|------------------|--|
| 6. juni 2023 | Vurdering av risiko for smitte til mennesker med høypatogen fugleinfluensa A (H5Nx) 2.3.4.4b i Norge https://www.fhi.no/publ/2023/vurdering-av-risiko-for-smitte-til-mennesker-med-hoypatogen-fugleinfluensa/ |
| 3. mars 2021 | Vurdering av risiko for smitte til mennesker med høypatogen fugleinfluensa A(H5N8) i Norge https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-av-risiko-for-smitte-til-mennesker-med-hoypatogen-fugleinfluensa/ |
| 3. desember 2021 | Vurdering og råd om konsum av egg fra fjørfe under utbrudd av høypatogen fugleinfluensa i Norge høsten 2021 https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-og-rad-om-konsum-av-egg-fra-fjorfe-under-utbrudd-av-hoypatogen-fu/ |

Situasjonen kan endres raskt, og det kommer stadig ny kunnskap som kan utløse en oppdatering av risikovurderingen.

Hovedpunkter

- Som følge av utbrudd av høypatogen fugleinfluensa (HPAI) hos villfugl har melkekyr i USA blitt smittet med HPAI H5N1. Det er indikasjoner på vedvarende smitte mellom kyrene og spredning til andre dyr og til besetninger i flere delstater i forbindelse med transport av melkekyr. Det er ikke holdepunkter for at det foregår tilsvarende utbrudd hos storfe utenfor USA.
- Utbruddet er omfattende, økende og noe uavklart. Det er også påvist smitte til andre pattedyr og fjørfe i området.
- Tre mennesker i USA har pr. 21. juni fått påvist smitte etter kontakt med syke kyr i forbindelse med utbruddet, alle med mildt sykdomsforløp. Dette er de første dokumenterte tilfellene av smitte med HPAI H5-virus fra pattedyr til menneske. Sporadiske tilfeller av smitte til mennesker ved utbrudd hos husdyr er imidlertid ikke uventet. Det er ingen tegn til at det har foregått smitte mellom mennesker.
- FHI vurderer at utbruddsviruset *ikke* har utviklet seg vesentlig mot å kunne smitte effektivt til og mellom mennesker. Viruset er fortsatt best tilpasset fugl og smitter i organer hos kyr som er mottakelige for influensavirus fra fugl.
- Situasjonen i USA slik den er nå høyner ikke risikoen for smitte til mennesker i Norge.
- Vedvarende smitte mellom pattedyr vil øke risiko for at viruset utvikler seg til å kunne smitte effektivt til og mellom mennesker. Selv om sannsynligheten i forbindelse med dette utbruddet anses som lav for at det skal utvikle seg til et virus som kan forårsake utbrudd blant mennesker, er risikoen under slike forhold økende og ikke neglisjerbar og krever derfor økt oppmerksomhet.
- Situasjonen understreker at et godt og effektivt samarbeid på tvers av sektorer som arbeider med dyrehelse og humanhelse er vesentlig for beredskapen. Folkehelseinstituttet har et tett samarbeid med Veterinærinstituttet, Mattilsynet og Helsedirektoratet.

1. Bakgrunn

1.1 Beskrivelse av utbruddet i USA

1.1.1 Utbruddets utbredelse og karakter

Den 25. mars 2024 ble høypatogent fugleinfluenzavirus (HPAI) H5N1 klade 2.3.4.4b påvist hos melkekyr i Texas etter at flere veterinærer siden slutten av januar 2024 hadde rapportert om redusert melkeproduksjon, nedsatt matlyst og redusert kvalitet på melken blant melkekyr i flere stater. Siden man ikke fant noen umiddelbar annen årsak og det samtidig forekom dødsfall blant fugl og katter på noen av gårdene, ble noen kyr testet for HPAI. Viruset ble da påvist, hovedsakelig i jurveg og melk (1). Kort tid senere ble viruset også påvist hos melkekyr i flere andre stater. Per 21. juni 2024 er viruset påvist i 118 besetninger i 12 stater i USA (2). I tillegg er viruset påvist hos syke og døde katter på noen av de rammede gårdene, samt hos andre dyr (3-5). Det er holdepunkt for at smitte til større fjørfebesetninger minst én gang kan ha kommet fra kyr. Utbruddet fortsetter å øke i omfang og de siste tre uker har det vært rapportert både 10 og 20 nye affiserte gårder per uke.

Per 21. juni er totalt tre personer påvist smittet med H5N1 viruset fra kyr etter eksponering. De to første tilfellene fra henholdsvis Texas 1. april og Michigan 22. mai hadde kun rødhet i øynene (konjunktivitt) som symptom. Som ledd i overvåkingen etter utbruddet har rundt 500 personer blitt fulgt opp, og det har ført til oppdagelser av et tredje tilfelle 30. mai, også denne fra en gård i Michigan. Denne pasienten hadde i tillegg til øyeplager også lette luftveissymptomer (6). Smitte med H5-virus fra pattedyr til menneske har ikke tidligere vært beskrevet.

Amerikanske helsemyndigheter (CDC) bruker eksisterende influensaovervåking for å følge situasjonen og per 18. juni er det ikke tegn til uvanlig influensaaktivitet blant mennesker i de berørte statene (7). Det er derimot observert periodevis høye nivåer av influensavirus-RNA, tilsvarende pågående influensautbrudd, gjennom avløpsvannsovervåkingen enkelte steder i Texas. Dette forklares med at avløpsvannet inneholder spillvann fra gårder og meierirelaterte virksomheter, og kassert melk fra gårder i områder med mye smitte blant melkekyr.

Det er gjort funn av virus-RNA i pasteurisert melk som er distribuert til butikker (8). Det er gjort undersøkelser som viser at pasteurisering inaktiverer viruset i melk og meieriprodukter, og levedyktig virus har ikke blitt påvist etter pasteurisering. Det er derfor ansett som trygt å drikke pasteurisert melk (8, 9). Funnene indikerer like fullt at melk fra smittede besetninger i mange tilfeller har gått til konsum (riktignok ufarliggjort av pasteurisering). De tyder videre på at utbredelsen av smitte trolig er vesentlig større enn de identifiserte besetningene.

Det er oppdaget viruspartikler også i vevsprøver fra melkekyr. For å undersøke mattrygghet i lys av dette ble 109 prøver fra muskelveg fra slaktede melkekyr som var kassert på grunn av systemisk sykdom undersøkt for viruspartikler, og påvisning ble gjort i kun én av prøvene (10). Det er også testet prøver fra kjøttdeig produsert av kjøtt fra melkekyr fra stater med rammede besetninger, og disse testet negativt for influensa A(H5N1)(10). Kjøtt fra klinisk syke kyr skal ikke gå til matproduksjon, og studier viser at anbefalt varmebehandling av kjøttdeig inaktiverer viruset.

Generelt er det i liten grad dokumentert at smitte med fugleinfluenza til mennesker har forekommet ved å spise eller drikke viruskontaminerte næringsmidler. Det er rapportert om et fåtall smittetilfeller hos mennesker med den asiatiske H5N1-varianten etter inntak av retter med rått andeblood(11). Smitte til mennesker fra mat/drikke gjennom munn og svelg ser altså ut til å være ekstremt sjeldent, men kan ikke fullstendig utelukkes.

Mattilsynet og Veterinærinstituttet har oppgitt at det ikke er mistanke om fugleinfluenza hos storfe i Norge og gjør ellers vurderinger for næringsmidler og veterinærsektoren ([Fugleinfluenza påvist hos melkekyr i USA | Mattilsynet](#) og [Fugleinfluenza påvist hos melkekyr i USA \(vetinst.no\)](#)). Gjeldende nasjonale råd for å redusere risiko for smitte fra mat og drikke vurderes som tilstrekkelige i dagens situasjon: <https://www.fhi.no/sm/smitte-fra-mat-vann-dyr/aktuelt/sykdommer-som-kan-smitte-gjennom-ma/>

1.1.2 Smitteveier

Spredningsmåtene og smitteveiene i utbruddet blant kyr i USA er ikke endelig avklart.

Smitte til kyr, andre dyr og gårdsarbeidere: Det mistenkes at ville fugler kan ha spredd viruset til storfe gjennom direkte kontakt eller kontaminasjon av vannkilder eller fôr, og at smitten har gått videre til andre kyr i besetningene, arbeidere og katter gjennom direkte kontakt med infiserte dyr eller etter å ha konsumert upasteurisert melk fra smittede melkekyr (1). Undersøkelser pågår for å identifisere ulike smitteveier (12).

Smitte mellom kyr: Det er gode holdepunkter for at det har forekommet smitte mellom kyrne på de rammede gårdene. En foreslått smittevei har vært gjennom utstyret som brukes ved melking (melkemaskinenes spenekopper) siden det er funnet store virusmengder i melk og slikt utstyr brukes på mange dyr uten desinfeksjon imellom.

Spredningen mellom gårder: Undersøkelser viser at flytting av asymptomatiske dyr mellom gårder og mellom stater har spilt en viktig rolle i smittespredning (3, 13). Epidemiologiske undersøkelser tyder på at virus også har spredd seg mellom gårder indirekte, via personer, kjøretøy eller felles utstyr (14).

Det er ikke tegn så langt på at smitten har spredd seg til andre land. Innledende undersøkelser i Canada (melkeprodukter)(15) og Tyskland (1000 blodprøver)(16) har ikke indikert smitte blant storfe der.

Utbrudd blant storfe har aldri vært sett tidligere for andre genotyper av H5(17) viruset. Dette kan tyde på at det er lav sannsynlighet for smitte til kyr i Norge med våre lokale virusstammer og dermed lav risiko for at tilsvarende kan skje i norsk storfehold. En nylig publisert studie fra Tyskland viser imidlertid at potensiale for smitte til kyr kanskje ikke er unikt for virusstammen i USA. I innledende smittetest viste H5N1-virus fra villfugl i Tyskland samme virulens i melkekyr som genotypen funnet hos melkekyr i USA(18).

I en risikovurdering fra Storbritannia (HAIRS risk [assessment](#)) vurderes det at det er mindre sannsynlig med forflytning av virus med trekkende villfugl østover enn vestover, slik at det vil være uventet om genotypen fra USA kommer til Europa med fugletrekk.

1.1.3 Sykdomsbilde hos dyrene

De første rapportene om symptomer hos kyr pekte på redusert melkeproduksjon og endringer i melkens konsistens, men ellers mild sykdom, og at det spesielt var eldre kyr som ble rammet. Senere har det kommet mer informasjon om symptombildet. Blant annet

er det meldt om symptomer som dehydrering, høy feber, redusert foropptak, endret konsistens på avføring, luftveissymptomer og aborter og dødfødsler, og i noen tilfeller dødsfall eller slakt av kyr som ikke har tilfrisknet (12, 19). Virus er også påvist i asymptomatiske dyr. (12). Katter på rammede gårder har utviklet dødelig, systemisk influensainfeksjon med alvorlige nevrologiske symptomer etter at de har drukket melk fra infiserte kyr (13). Dette samsvarer med klinisk bilde hos katter og andre kjøttetende dyr i forbindelse med andre nylige HPAI-utbrudd andre steder i verden.

1.1.4 Håndtering av utbruddet

Amerikanske landbruksmyndigheter, USDA, har iverksatt en rekke tiltak for å hindre utbruddet fra å spre seg til flere besetninger og stater. Den 24. april 2024 ble det innført et føderalt krav om obligatorisk testing av melkekyr for influensa A før de transporteres mellom delstater og obligatorisk rapportering av positive testresultater hos storfe (20, 21). Melkekyr med kliniske symptomer skal heller ikke gå til slakt. For å støtte bønder i deres arbeid med å forbedre praksis rundt biosikkerhet og forebygging av smitte, har USDA iverksatt økonomiske kompensasjonsordninger der det tilbys økonomisk støtte til bønder som har påvist smitte hos sine dyr (22).

USDA har også utarbeidet en rekke anbefalinger for å hindre smitte til gårder og for å få utbruddene under kontroll på rammede gårder. Dette omfatter blant annet begrensning av flytting av storfe mellom gårder, overvåking og rapportering for symptomer hos gårdstyr og ville dyr, avfallshåndtering av døde dyr, bedre rutiner for desinfeksjon av utstyr som brukes i melkingen og tiltak for å øke sikkerhet rundt håndtering av melk (20).

Fortløpende oppdateringer fra amerikanske landbruksmyndigheter er tilgjengelig på nettsiden: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock>

De amerikanske helsemyndighetene, CDC, har utarbeidet anbefalinger til befolkningen og gårdsarbeidere/bønder om tiltak for å forebygge smitte til mennesker, og til helsepersonell og til lokale helsemyndigheter på statlig nivå for rask identifisering og viruskarakterisering, samt håndtering av tilfeller hos mennesker. Anbefalingene omfatter overvåking av eksponerte personer, epidemiologiske og kliniske kriterier for testing for influensa A og antiviralia-behandling av eksponerte personer som utvikler symptomer (21).

Videre jobber amerikanske helsemyndigheter med å fremskynde produksjon av H5N1-vaksine for mennesker som ledd i pandemiberedskap (23). Det planlegges også en eksperimentell studie blant storfe for å undersøke hvorfor denne subtypen av viruset binder seg til vev i juret og derfor ender opp i melk (24).

Tidlig i utbruddet i USA opplevdes det utfordrende å få rettidig og utfyllende informasjon fra offisielle kanaler. FHI har samlet mye informasjon gjennom nyhetssaker og ikke-konvensjonelle informasjonskilder. De siste ukene har situasjonen bedret seg litt ved at amerikanske helsemyndigheter (CDC) og landbruksmyndigheter har opprettet egne nettsider der informasjon blir oppdatert fortløpende. Selv om de første påvisningene først ble rapportert i mars 2024, indikerer sekvensanalyser at siste felles opphav for viruset er omkring desember 2023, noe som tyder på at utbruddet blant melkekyr har pågått siden da. Forut for dette indikerer sekvensanalyser og epidemiologiske data at det har foregått en reassortering av influensavirus i villfuglpopulasjoner før smitten har gått over til fjørfe og storfe (25, 26).

Fortløpende oppdateringer fra amerikanske helsemyndigheter er tilgjengelig på nettsiden: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-flu-summary.htm>

Både US CDC og WHO Global Influenza Program har initiert vurdering av utbruddsviruset i sine verktøy for systematisk risikovurdering, IRAT og TIPRA(27). Dette er grundige og gode risikovurderinger, men det vil ta tid før de er gjennomført og tilgjengelig. I mellomtiden har flere nasjonale og internasjonale myndigheter gjort vurderinger på hele eller deler av risikobildet (28-31). Samtlige vurderer risiko for spredning til og blant mennesker som lav.

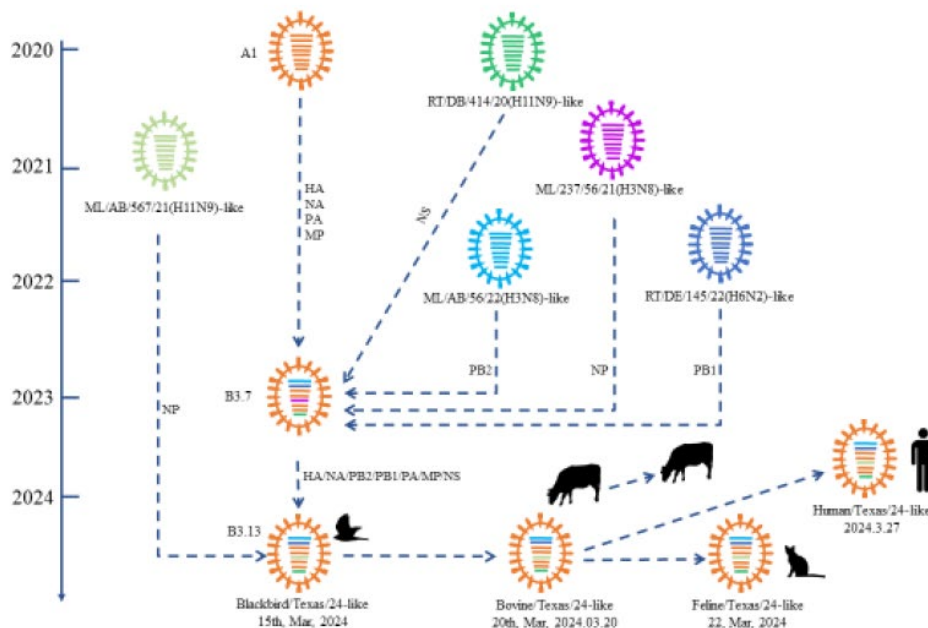
1.2 Virusets egenskaper

1.2.1 Utbruddsvirusets genotype og utviklingshistorie

Terminologi for disse virusenes klader og genotyper er forklart i vedlegg.

Utbruddsstammen tilhører den nyoppståtte genotypen B3.13, som etter introduksjonen av 2.3.4.4b-virus fra Europa har inkorporert gener fra amerikanske fugleinfluensavirus i to omganger. Først oppstod genotype B3.7 ved at den opprinnelige A1-stammen fikk PB1, PB2, NP og NS gener fra amerikanske lavpatogene fugleinfluensavirus. Deretter oppstod B3.13 ved at et B3.7-virus byttet ut NP-genet med tilsvarende gen fra et annet amerikansk lavpatogent fugleinfluensavirus (figur 1). Dette er derfor blitt et helamerikansk virus som vi ikke har sett lignende til i Europa eller andre steder, og som det er liten sannsynlighet for vil kunne oppstå andre steder på samme måte som i USA. Viruset er likevel av 2.3.4.4b-genotypen med et HA- protein som ikke er så ulikt de H5-virus vi har sirkulerende hos fugl i Norge og andre steder i Europa.

Slektskapsanalyser basert på virussekvens er forenlig med at et B3.13-virus ble introdusert til kyr kanskje bare én gang, mot slutten av 2023, og siden har smittet mellom kyr (Figur 1).



Figur 1. Utbruddsstammens genotype og reassortings-historie. Kilde: Hu et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2024.04.16.588916>.

1.2.2 Nåværende smittsomhet til mennesker

Hvilke celler og organer i de ulike artene kan viruset smitte?

For å kunne gi infeksjon, må influensavirus binde seg til og trenge inn i celler. Viruset binder seg til reseptorer på celleoverflaten. Ulike influensavirus bindes best til noen typer reseptorer (reseptorspesifisitet), og disse kan finnes i ulike vev (vevstropisme).

Utbruddsviruset i sin nåværende form ser ut til å ha beholdt den typiske aviære reseptorbindingsprofilen, dvs. binding til alfa2-3 bundet-sialinsyre. Det virker som det primære infeksjonsfokus, inngangsport og utskillelse hos kyrne er i juret, og dette vevet er rikt på alfa2-3 bundet sialinsyre. Det er også vist (32) at utbruddsstammen binder seg til melkekjertelepitel hos kyr bedre enn andre H5-virus.

Hos mennesker finnes alfa2,3-bundet sialinsyre på epitelceller i øyeslimhinne og i tårekanalen, samt på celler dypt i lungene som type 2 pneumocytter [ref Olofsson 2005, Kuchipudi 2021](25, 33). Dermed er det ikke overraskende at de to første kjente smittetilfellene hos menneske har hatt konjunktivitt som eneste symptom og høy virusmengde i prøve fra øye og mye mindre i øvre luftveisprøve [(34, 35). Konjunktivitter har fra tidligere vært typisk for smitte med aviært influensa A(H7Nx)-virus, for eksempel i Nederland i 2003. Konjunktivitt er ikke et tegn på at viruset er i ferd med å bli mer smittomt mellom mennesker.

H5Nx-fugleinfluensavirusenes vevstropisme synes å forklare både deres lave smittsomhet og alvorlige sykdomsfremkallende evne hos mennesker. For å kunne smitte mellom mennesker, må viruset trenge dypt ned i lungene. Det er ikke enkelt for viruset, men når det først skjer, kan sykdommen bli alvorlig.

Replikasjonsevne i pattedyrceller

Tilpasning til effektiv replikasjon ("formering") i pattedyrceller skjer gjerne ved endringer i virusets «interne» gener, for eksempel i virusets polymerase, eller endringer som påvirker stabilitet eller temperaturtilpasning.

Virus fra det første humantilfellet i Texas hadde mutasjonen E627K i PB2-polymerasegenet, mens de aller fleste sekvensene fra kyr samt det andre tilfellet i Michigan i stedet hadde mutasjonen M631L i samme gen. Dette er kjente tilpasninger til pattedyr/menneske ved at virusproteinene samvirker mer effektivt med faktorer i cellene, og med E627K muligens også fungerer bedre ved lavere temperatur. Vi har ikke sett ytterligere tilpasninger til pattedyr hos disse B3.13-virusene.

Nåværende HPAI-virus er tilpasset replikasjon hos fugl, som har høyere kroppstemperatur enn kjernetemperaturen hos mennesker. Influenzavirus hos mennesker trives best i øvre luftveier og ved lavere temperatur, rundt 33°C (36).

Smitteforsøk med ildere

Viruset fra det første humantilfellet i Texas er brukt i smitteforsøk med ildere, som regnes som en god modell for smitte og sykdom med influensavirus i mennesker. Resultater ble gjort kjent av US CDC 7.juni (37). I likhet med tidligere analyserte H5N1-virus ble dyrene svært syke og døde. Viruset var smittsomt mellom dyr i direkte kontakt med hverandre. Det var vesentlig mindre smittsomt mellom dyr som ikke hadde direkte kontakt, men som kunne smitte hverandre med dråpesmitte. Resultatene er nokså like det som er rapportert for tilsvarende forsøk med andre varianter av H5N1-virus, for eksempel virus som smittet mink i Spania i 2022. CDC konkluderer med at utbruddsviruset fortsatt mangler evne til effektiv smitte til og mellom mennesker, men samtidig at det er risiko for alvorlig sykdom hos smittede mennesker selv om de tre første kjente menneskelige tilfellene har vært milde.

1.2.3 Potensialet for endringer i viruset ved vedvarende smitte hos storfe

Virus gjennomgår evolusjon. Variantene som er best tilpasset (adaptert) til det aktuelle miljøet, får mulighet til å spre seg videre og blir dermed dominerende. Disse variantene undergår seleksjon; de blir utvalgt på bekostning av andre varianter som er dårligere tilpasset.

Potensialet for at utbruddsviruset tilpasser seg (adapteres) til smitte mellom pattedyr, herunder til og mellom mennesker, kan vurderes ved tre spørsmål:

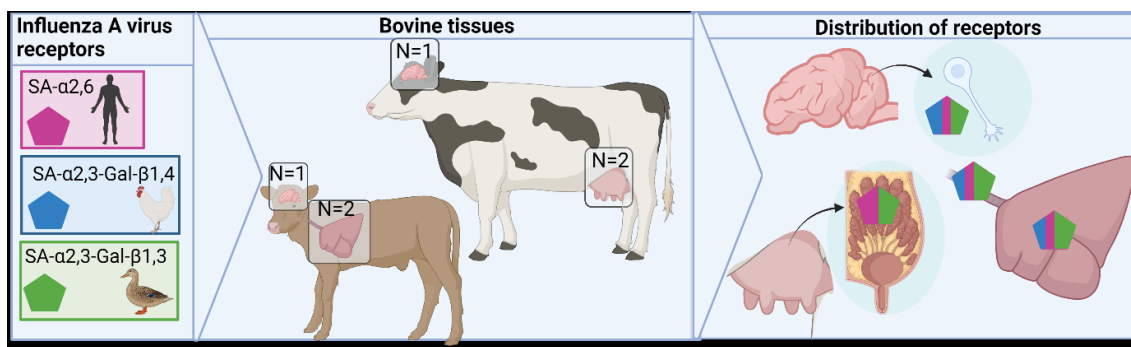
Vil det være seleksjon for adaptasjon gjennom økt intracellulær replikasjonsevne hos pattedyr ved vedvarende smitte hos storfe?

Tilpasning til cellulære faktorer: Det er sannsynlig at det kan oppstå nye tilpasninger til formering i pattedyrceller ved vedvarende smitte blant storfe. Dessverre er det ikke gjort kjent sekvenser med oppgitt prøvedato senere enn tidlig april som kan fortelle om dette allerede er i utvikling.

Temperaturtilpasning: Fokus for infeksjon og smittende virusutskillelse hos melkekyrner ser ut til å være i jur. Kyr har høyere kroppstemperatur enn mennesker (rundt 39 °C (38)). Replikasjon i dette vevet hos kyr vil trolig ikke selektere for virus med lavere temperaturoptimum.

Vil viruset tilpasse seg til mennesker ved vedvarende smitte hos storfe?

Den viktigste faktoren for tilpasning til smitte til og mellom mennesker anses å være virusets bindingsevne til de riktige cellene. Denne bindingen skjer mellom virusets HA-protein og ulike sialinsyrestrukturer på celleoverflaten. En nylig kartlegging av sialinsyrevarianter på overflaten av celler i ulike organer hos storfe (26) viser at melkekjertler i jurvevet er rike på både den varianten av reseptor som brukes av influensavirus hos andefugl (SA- α 2,3-Gal- β 1,3) og samtidig reseptor for humane influensavirus (SA- α 2,6) (Figur 2). Dette har to aspekter: Replikerende fugleinfluensavirus i melkekjertel har rikelig med celler å smitte som passer til uendret bindingsmønster og er dermed ikke under sterkt seleksjonspress for å endre seg. På den andre siden vil virus med affinitet endret til human reseptor også kunne replikere i melkekjertlene. Derfor er det tenkelig med en svak seleksjon for virus med utvidet reseptorbindingsevne.



Figur 2. Fordeling av influensavirusreseptor-varianter i ulike vev hos storfe. Graphical abstract(39), Kristensen et al. 2024

Er det mulighet for kryssning (reassortering) med humane sesonginfluensavirus?

Det har vært lite kjent at melkekyr kan få lignende smitte og symptomer med influensavirus fra mennesker (17). Dette overensstemmer med den nye informasjonen om rikelig med både human og aviær reseptor i melkekjertelvev. Dette åpner mulighet for at vanlig sesonginfluensavirus fra mennesker kan smitte kyr og der infisere samme vev/celler som allerede er infisert med utbruddsviruset. For at virus skal utveksle gener, kreves at de infiserer samme celle, og det er foreløpig ikke klart om de forskjellige reseptorene finnes på samme eller ulike celletyper. Vi kan altså ikke se bort fra mulighet for reassortering dersom utbruddet fortsetter i stort omfang når vi igjen går inn i influensasesong for mennesker. Vi vet svært lite om hvor utsatt kuer er for slik smitte.

1.2.4 Virusets antigene egenskaper, immunitet og tilgjengelig vaksine

Influensavirusenes overflateprotein hemagglutinin (HA) stimulerer immunforsvaret til å produsere antistoffer. Utbruddstammen, inkludert virus som har smittet til mennesker, har få endringer i genet som koder for HA sammenlignet med tidligere utgaver innenfor H5-klade 2.3.4.4b. CDC har gjort antigen karakterisering av viruset fra det første humantilfellet i Texas i mars, A/Texas/37/2024(H5N1), og WHO's ekspertgruppe har gjort en vurdering 22. mai (40).

De påpeker at det er få forskjeller i H5 HA-aminosyresekvens mellom utbruddstammen og vaksinekandidatvirusene A/Astrakhan/3212/2020 og A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021, og at disse forskjellene ikke sitter i deler av proteinet som har antigen betydning. I tråd med dette viste også antigen karakterisering at virusene antigent ligger nær vaksinekandidatvirusene, og det ble ikke tilrådd å utvikle nye kandidatstammer.

Det er produsert human vaksine (Aflunov, Seqirus Ltd) med Astrakhan-stammen som er gjort tilgjengelig for medlemsland (inkludert EØS) via EUs fellesinnkjøpsordning. Dette er en zoonotisk influensavaksine hvor virusstammen kan byttes ut med det zoonotiske viruset man ønsker beskyttelse mot, på samme måte som for pandemivaksine. Norge har bestilt en begrenset mengde av denne vaksinen med tanke på beredskap mot smitte til mennesker i særskilte målgrupper. Folkehelseinstituttet er i gang med en vurdering av bruken av denne vaksinen og hvordan den eventuelt skal tilbys. Vurderingen ventes å være ferdig i løpet av høsten 2024.

For øvrig kan en regne med at verdens befolkning generelt mangler immunitet mot fugleinfluensa (H5-virus), og at dette gjelder alle aldersgrupper siden viruset ikke tidligere har sirkulert blant mennesker.

1.2.5 Påvisning og behandlingsmuligheter med antiviralia og resistensforhold

Utbruddsviruset lar seg påvise med generiske influensa A RT-PCR-metoder som er vanlige for påvisning i mennesker i Norge og mange andre land. *In situ*-analyse av gensekvensene indikerer også at de influensa H5-spesifikke PCR-tester som referanselaboratoriet ved FHI benytter, vil kunne påvise viruset hos mennesker. Dette er undersøkt gjennom et spesifikt ringtestprogram for påvisning av den nye undergruppen av H5-fugleinfluensavirus som FHI arrangerte for landets mikrobiologiske laboratorier i 2023. Veterinærinstituttet er nasjonalt referanselaboratorium for aviær influensa hos dyr.

USAs CDC har gjennomført både genotypisk og fenotypisk testing på virus isolert fra pasienten på Texas-gården (A/Texas/37/2024), og ingen resistens mot neuraminidasehemmere, inkludert oseltamivir (Tamiflu), proteasehemmere som baloxavir marboxil (Xofluza), eller ionekanalblokkere som amantadin og rimantadin, ble funnet(41, 42). Vår egen genotypiske analyse av to av humantilfellene knyttet til H5N1-utbruddet i den amerikanske melkeindustrien bekrefter CDCs funn. Derfor er det for øyeblikket ingen observert resistens mot antivirale legemidler som anbefales for bruk mot nye influensastammer under H5N1-utbruddet blant humantilfeller i USA eller antiviralia vi har i beredskapslager i Norge.

2. Risikovurdering

Risikovurderingen skal danne grunnlaget for en kunnskapsbasert tilnærming til utbruddet hos melkekyr i USA, og vil bli oppdatert ved vesentlige endringer i situasjonen. FHI vurderer sju spørsmål for bedre forståelse av én helse-trusselen knyttet til utbruddet.

Følgende begreper benyttes og risiko vurderes grovt i kategoriene liten, middels og stor:

- **Sannsynlighet** betyr sannsynligheten for at en hendelse inntreffer,
- **Omfang** betyr den sannsynlige størrelsen på den aktuelle hendelsen,
- **Konsekvens** betyr følgene av hendelsen dersom den inntreffer med det sannsynlige omfanget,
- **Risiko** er produktet av sannsynlighet og konsekvens,
- **Tiltro/visshet** er en beskrivelse av vår konfidens i kunnskapsgrunnlaget for vurderingen. Der tiltroen til kunnskapsgrunnlaget er liten, konkluderer vi ikke om risiko.

2.1 Risikospørsmål

Risikospørsmål 1: Hva er risiko for vedvarende pattedyr-til-pattedyr smitte?

Basert på foreliggende informasjon er det overveiende sannsynlig at det har foregått, og fortsatt foregår, vedvarende smitte mellom melkekyr i USA. Mekanisk overført smitte fra jur til jur i forbindelse med melking kan være en viktig smittevei innen besetninger. Omfanget ser ut til å være relativt stort, økende uke for uke og ufullstendig kartlagt.

Konsekvensen av dette er at det er oppstått en arena der risiko øker over tid for at viruset tilpasser seg ytterligere til pattedyr og i siste instans eventuelt også til og mellom mennesker. Konsekvensen er i sin natur uforutsigbar og settes til middels fordi den har spenn fra liten til svært stor.

Vi har **høy** tiltro til vurdering om sannsynlighet og utbredelse, mens konsekvens er svært uforutsigbar.

Risikoen for at det foregår vedvarende pattedyr-til-pattedyr smitte vurderes som **stor**.

- Det er **stor** sannsynlighet for at viruset smitter mellom kyr og middels til høy sannsynlighet for at smitten skjer ved indirekte kontakt fra jur til jur.
- Omfanget av pattedyr til pattedyr smitte vurderes som lokalt **stort** i USA, og trolig større enn vi nå er klar over, men det er ikke kjent spredning utenfor USA.
- Konsekvensen er uforutsigbar og settes til **middels**, men kan potensielt bli stor.

Vi har **høy** tiltro til en slik vurdering, med unntak av konsekvens, se tekst.

Risikospørsmål 2: Hva er risiko for at viruset har utviklet større evne til å smitte til og mellom pattedyr?

Se også kap 1.2.2. Utbruddsviruset tilhører en ny genotype B3.13 som har ervervet gener fra amerikanske fugleinfluensavirus og som hittil kun er påvist i USA. Informasjon om

epidemiologi inkludert molekylærepidemiologi, utbruddets spredning og omfang, gir klare indikasjoner på at dette viruset smitter effektivt mellom melkekyr. Det er imidlertid ikke klart om de smitter via luftveier i tillegg til indirekte kontaktsmitte i forbindelse med melking.

Et nøkkelspørsmål er om dette spesifikke viruset har egenskaper som har muliggjort utbruddet, eller om det samme kunne skje med mange andre genotyper/varianter. Hvis det *ikke* er virusets egenskaper som har muliggjort utbruddet, er det heller andre omstendigheter og/eller tilfældigheter som er årsaken. Dette vil i så fall bety at det like gjerne kan skje utbrudd med utgangspunkt i andre genotyper/varianter, og dermed også andre steder i verden, under tilsvarende omstendigheter. En første analyse fra Tyskland kan tyde på dette, men mer informasjon er nødvendig(18).

Vi har ikke holdepunkter for tilsvarende smitte andre steder i verden der det er andre genotyper som forekommer.

Det er foreløpig ikke helt avklart om smitte til og mellom kyr skyldes endringer i virusets egenskaper, men ut fra tilgjengelig kunnskap om hvilke egenskaper som må være til stede hos et fugleinfluenzavirus for å kunne smitte mellom mennesker, er disse i all hovedsak ikke til stede i B3.13 per i dag. Likevel har utbruddsvirusene noen endringer som gir noe økt tilpasning for replikasjon i pattedyrceller.

Samlet sett kan det altså ikke helt utelukkes at den aktuelle utbruddsstammen har egenskaper som gjør den mer egnet til å smitte til og mellom melkekyr og dermed potensielt også til andre pattedyr, ut over det andre genotyper av H5Nx har.

Størrelsen av endret smitteevne synes foreløpig lav til middels siden det ikke er snakk om luftveissmitte eller faktorer som øker smittsomhet blant mennesker.

Kunnskapsgrunnlaget er mangelfullt på dette punktet og vi regner med at det vil komme bedre vurderingsgrunnlag senere. Inntil videre har vi derfor lav tiltro til vurderingen.

Risikoen for at viruset har større evne til å smitte til og mellom pattedyr er middels.

- Det er **middels** sannsynlighet for at utbruddsstammen har styrket evne til å smitte pattedyr, men ikke øvre luftveier hos mennesker.
- Omfanget av endring er satt som **lavt til middels** siden det ikke er tegn til endret smittsomhet til luftveier hos mennesker.
- Konsekvensen vil være **liten** så lenge virus ikke smitter øvre luftveier hos mennesker.

Vi har **lav** tiltro til en slik vurdering.

Risikospørsmål 3: Hva er risiko for at viruset utvikler evne til å smitte effektivt til og mellom mennesker?

I utgangspunktet er viruset fortsatt primært tilpasset smitte hos fugl og har ikke beveget seg i retning mot å kunne smitte menneskers øvre luftveier.

Det er holdepunkter for at viruset i det aktuelle organet hos kyr (melkekjertler i jur) ikke er under stort seleksjonspress for å endres til å bruke human reseptor, men det er også

mulig at virus med slik endring vil ha en viss fordel da human-type reseptorer også er rikelig til stede. Risiko øker jo lenger situasjonen vedvarer og jo mer utbredt den er.

Gradvis tilpasning av virus til pattedyrceller er sannsynlig og økende med utbredelse og varighet av utbruddene.

Det er også en teoretisk mulighet for at kuer samtidig kan bli smittet med sesonginfluensavirus fra mennesker i samme vev, og at det dermed kan skje utveksling av gener som fører til et mer humantilpasset H5-virus. Sannsynligheten er trolig ganske lav og vil kun øke noe hvis utbruddet fortsatt pågår når vi går inn i høstens/vinterens influensasesong.

I lys av dette vurderes sannsynligheten for at vi er i ferd med å få et humansmittsomt virus som lav, men noe økt.

Dersom utbruddet også fører til at det etablerer seg smitte, særlig vedvarende luftveissmitte, hos griser som er mottakelige for både human og aviær influensa, vil risikobildet endre karakter. Det er ikke holdepunkter for at noe slikt har skjedd.

Risikoen for at virus kan utvikle evne til å smitte effektivt til og mellom mennesker er **liten** men økende hvis utbruddet fortsetter.

- Det er **lav**, men økende sannsynlighet for at virus utvikler evne til å smitte effektivt til og mellom mennesker.
- Sannsynligheten øker med utbredelse hos dyr og med varighet av pågående dyr-til-dyr smitte.
- Konsekvensen av en slik eventuell utvikling kan bli meget **stor**.

Vi har **svak** tiltro til en slik vurdering.

Risikospørsmål 4: Hva er utsiktene til at situasjonen ikke snart bringes under kontroll?

Utbruddet i kyr har foregått siden starten av mars og selve viruset har vært i omløp hos kyr siden desember i fjor. Tiltak har i senere tid blitt intensivert i USA, likevel har antall rammede gårder de siste par uker fortsatt å øke betydelig. Vi er ikke kjent med antall rammede gårder som har blitt smittefrie. Det er ikke klare tegn på at utbruddet er eller er i ferd med å komme under kontroll.

Risikoen ved å ikke få utbruddet under kontroll går på at viruset da får mulighet til å fortsette å sirkulere i pattedyr med større mulighet til spredning og kanskje som ytterste konsekvens smitte effektivt til og mellom mennesker.

Omfanget av ukontrollerte utbrudd vurderes som stort og situasjonen er noe uavklart.

Konsekvenser av at situasjonen vedvarer eller vokser kan vurderes som middels.

Risikoen for at situasjonen ikke snart bringes under kontroll er **stor**.

- Sannsynligheten for flere utbrudd og vedvarende smitteskjedder vurderes som **stor**.
- Omfanget av ukontrollerte utbrudd vurderes som **stort**.
- Konsekvensen vil i så fall være **middels**.

Vi har **middels** tiltro til en slik vurdering.

Risikospørsmål 5: Hva er risiko for at den nåværende situasjonen i USA fører til smittede mennesker i Norge eller hos norske reisende?

Gitt at risikoen for smitte til mennesker som oppholder seg i USA vurderes som lav, risikoen for spredning av dette viruset hos storfe i USA til Norge er minimal, samt at det ikke er noe som tyder på smitte til storfe i Norge, ansees risikoen for at den nåværende situasjonen skal føre til smitte av mennesker i Norge eller hos norske reisende som svært lav. Høyest risiko vil være ved ubeskyttet besøk i høyrisikomiljø (særlig om man bistår i arbeidet med melking i besetninger med smitte i USA) eller ved inntak av upasteurisert melk fra affiserte besetninger.

Risikoen for norsk befolkning vil først øke dersom situasjonen endrer karakter, enten ved tilsvarende utbrudd i Norge eller ved at viruset utvikler smittsomhet og den globale risikoen for epidemi/pandemi forverres.

FHIs generelle smittevernråd for reiser vurderes som tilstrekkelige også vedrørende utbruddet av HPAI i storfe i USA: <https://www.fhi.no/sm/smittevernrad-ved-reiser/reiserad/nord-og-mellom-amerika/usa/>

Risikoen for at den nåværende situasjonen i USA fører til smittede mennesker i Norge/norske borgere er **liten**.

- Det er **lav** sannsynlighet for at den nåværende situasjonen i USA vil føre til smittede mennesker i Norge/norske borgere.
- Omfanget er **lite**, basert på at det er få norske borgere/personer som kommer til Norge som vil ha hatt høy risikoesponering, samtidig som risikoen for at slik smitte forekommer i Norge er liten.
- Konsekvensen vil trolig bli **liten** så lenge smittsomhet og alvorlighet ikke er endret.

Vi har **høy** tiltro til en slik vurdering.

Risikospørsmål 6: Hva er risikoen for at viruset ikke dekkes godt nok av tilgjengelige vaksiner?

Vurdering av virusets antigene egenskaper, immunitet og aktuelle vaksinevirus og deres egnethet er drøftet tidligere i rapporten.

WHO har opplyst at sekvensanalyser og antigen karakterisering indikerer at utbruddsviruset er antigenært til flere tilgjengelige virus som er kandidater for å benyttes i vaksiner. Dette inkluderer det viruset som brukes i vaksinen Aflunov som nå blir anskaffet i EU HERA-regi. Se punkt 1.2.4 for nærmere omtale.

WHO har derfor vurdert at det ikke er behov for å oppdatere vaksinen med å utvikle noe nytt vaksinevirus.

Konsekvensen av eventuell dårlig vaksine-match vil være at man må bruke noen ukers tid på å utvikle nytt vaksinevirus, og at en beredskapsvaksine ville være utilgjengelig i en periode. . Konsekvens settes derfor til middels.

Risikoen for at virus ikke dekkes godt nok av tilgjengelige kandidatvaksinevirus er **liten**.

- Sannsynligheten er **lav** for at aktuelle vaksinstammer ikke vil dekke utbruddsviruset.
- Konsekvens av eventuell mismatch anses som middels siden utstrakt bruk av vaksine til eksponert gruppe synes lite aktuelt, og smitte hittil ikke har gitt alvorlig sykdom eller videre smitte.

Vi har **middels** tiltro til en slik vurdering.

Risikospørsmål 7: Er viruset resistent mot tilgjengelige antivirale legemidler?

Som beskrevet i 2.6 er det ikke funnet markører for resistens mot aktuelle antivirale medikamenter i karakteriserte virus fra utbruddet. USAs smittevernbyrå, CDC, har gjennomført både genotypisk og fenotypisk testing på virus isolert fra pasienten på Texasgården (A/Texas/37/2024), og ingen resistens mot neuraminidasehemmere, inkludert oseltamivir (Tamiflu), proteasehemmere som baloxavir marboxil (Xofluza), eller ionekanalblokkere som amantadin og rimantadin, ble funnet (41, 42). Vår egen genotypiske analyse av humantilfeller knyttet til H5N1-utbruddet i den amerikanske melkeindustrien bekrefter CDCs funn. Dermed er det for øyeblikket ingen observert resistens mot antivirale legemidler som anbefales for bruk mot nye influensastammer under H5N1-utbruddet blant humantilfeller i USA.

Vurderingen av nåværende resistens er forholdsvis sikker, men influensavirus kan lett endres. Resistens kan erverves, spontant eller som følge av medikamentbruk. Vi er ikke kjent med at det brukes influensaantiviralia i veterinærsektoren.

Risiko kan komme til å øke dersom antiviralia blir brukt på uheldig måte i innsatsen for å bringe utbruddet under kontroll.

Konsekvens er trolig ikke høyere enn middels så lenge sannsynlighet for smitte er så lav og sannsynligheten for alvorlig sykdom også er relativt lav.

Risikoen for at virus er resistent mot behandling/forebygging med tilgjengelige antivirale medisiner er **liten**.

- Det er **lav** sannsynlighet for resistens.
- Omfanget er meget **lite**, i og med at resistensmarkører ikke er påvist i sekvenser så langt.
- Konsekvensen vil trolig bli **middels**.

Vi har **høy** tiltro til en slik vurdering.

2.2 Oppsummert risikovurdering

Tabellen nedenfor oppsummerer vår vurdering av de sju risikospørsmålene over.

| Risikospørsmål om HPAI H5N1-smitte i amerikansk storfe | Sannsynlighet | Omfang | Konsekvens | Risiko | Hvor sikker er vurderingen (visshet) |
|--|----------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------------------------|
| 1. Hva er risiko for vedvarende pattedyr-til-pattedyr smitte? | Stor | Stort | Middels (se tekst) | Stor | Høy (mer usikker for konsekvens) |
| 2. Hva er risiko for at viruset har utviklet større evne til å smitte til og mellom pattedyr? | Middels | Lavt til middels | Liten | Middels | Lav |
| 3. Hva er risiko for at virus utvikler evne til å smitte effektivt til og mellom mennesker? | Lav men økende | _____ | Stor | Liten men økende | Svak |
| 4. Hva er utsiktene til at situasjonen ikke snart bringes under kontroll? | Stor | Stort | Middels | Middels til stor | Middels |
| 5. Hva er risiko for at den nåværende situasjonen i USA fører til smittede mennesker i Norge eller norske reisende | Lav | Lite | Liten | Liten | Høy |
| 6. Hva er risikoen for at utbruddsviruset ikke dekkes godt nok av tilgjengelige vaksiner? | Lav | _____ | Liten | Liten | Middels |
| 7. Er virus resistent mot tilgjengelige antivirale legemidler? | Lav | Lite | Middels | Liten | Høy |

Tabell 1. Oppsummert risikovurdering om HPAI H5N1-smitte i amerikansk storfe pr 21.6.2024.

3. Aktuelle tiltak og videre arbeid

Utbruddet av fugleinfluenza blant melkekyr over store deler av USA øker risiko for smitte til og eventuelt mellom mennesker, selv om risikoen for dette så langt vurderes som lav. Jo større utbruddet blir og jo lenger det pågår, desto større er sannsynligheten for at viruset utvikles videre til et virus som smitter lett til og mellom mennesker. Da kan vi i ytterste konsekvens stå overfor en influensapandemi. Risikoen ved en slik eventuell pandemi vil avhenge av hvor effektivt viruset sprer seg blant mennesker og hvor syke de smittede blir.

Folkehelseinstituttet foreslår derfor etter vår vurdering følgende videre arbeid, i tråd med anbefalinger fra WHO (i brev til landene av 9. juni 2024).

3.1 Overvåking

FHI følger situasjonen i USA nøye gjennom formelle varsler, ordinære overvåkingssystemer, uformelle faglige kanaler, nettsidene til USAs myndigheter, vitenskapelig litteratur og mediene. Vi er særlig på vakt overfor uvanlige mønstre av luftveisinfeksjoner. FHI har også nær kontakt med Veterinærinstituttet som har ansvar for overvåking i dyr.

Arbeidet omfatter også overvåking av og nærmere undersøkelser av influensavirus i mennesker påvist i Norge i det nasjonale referanselaboratoriet ved FHI og deling av relevant informasjon med WHO. For å kunne oppdage et tilfelle av zoonotisk influensa i mennesker, kreves årvåkenhet i alle ledd, spesielt ved symptomer etter kontakt med syke eller døde dyr. Influensatilfeller i sommer som ikke lar seg type til vanlig influensa i mennesker skal sendes til referanselaboratoriet ved FHI for nærmere undersøkelser.

Formålet er å tidlig kunne påvise eventuelle tilfeller og kunne sette oss i stand til å vurdere risiko for mennesker i Norge og særlig risikoen for en influensapandemi. FHI deler kunnskapen gjennom rapporter som denne, i møter og seminarer og i skriftlig materiale.

3.2 Beredskap

Situasjonen i USA og den globale situasjonen med fugleinfluenza er en påminnelse om behovet for god beredskap mot influensapandemi. Det pågår allerede mye arbeid i etterkant av koronapandemien: Helseberedskapsorganiseringen er endret. Influensapandemiplanen fra 2014 er under oppdatering. Smittevernloven skal oppdateres. Overvåkingen av smittsomme sykdommer er under forbedring.

Norge har avtaler med to produsenter for levering av vaksine mot et nytt pandemisk influensavirus (pandemivaksine). Det finnes også et nasjonalt lager med store mengder antivirale legemidler mot influensa.

3.3 Samvirke

Situasjonen krever en én-helse-tilnærming og samarbeid på tvers av etater og sektorer på dyresiden og humansiden. Folkehelseinstituttet har derfor initiert løpende tverretattlig samarbeid med Veterinærinstituttet, Mattilsynet og Helsedirektoratet. Fremover blir det viktig å videreutvikle og systematisere samarbeidet ytterligere.

Eventuell mistanke eller påvisning av fugleinfluensa hos mennesker i Norge vil bli etterforsket av FHI sammen med kommuneoverlegen og i nært samvirke med Mattilsynet og Veterinærinstituttet med tanke på en eventuell smittetilstand blant dyr i Norge.

Situasjonen har aktualisert et behov for økt og mer systematisk arbeid med zoonotisk influensa framover også i Norge.

3.4 Rådgivning

FHI gir råd til befolkningen om fugleinfluensa og samarbeider med Mattilsynet om råd om konsum av mat. Det finnes også råd til dem som skal håndtere fugler eller andre dyr som kan være syke eller døde av fugleinfluensa.

Et av de viktigste tiltakene fremover vil være å sikre økt årvåkenhet om fugleinfluensa i alle ledd. Folkehelseinstituttets målgruppe er helsetjenesten, kommuneoverleger og befolkningen for øvrig mens Veterinærinstituttet og Mattilsynet arbeider med å øke årvåkenheten hos veterinærer og bønder.

De følgende nettsidene fra de samarbeidende etatene inneholder oppdaterte råd til ulike målgrupper:

[Råd for å forebygge smitte av fugleinfluensa til mennesker \(FHI\)](#)

[Råd om håndtering av fuglevilt og syke rovdyr \(Mattilsynet\)](#)

[Informasjon til ringmerkere om fugleinfluensa \(Mattilsynet\)](#)

[Råd om beskyttelsesutstyr for dem som skal håndtere fugler eller dyr med mistenkt eller bekreftet fugleinfluensa \(FHI\)](#)

[Fugleinfluensa - håndbok for helsepersonell \(FHI\)](#)

[Spørsmål og svar om fugleinfluensa \(Mattilsynet\)](#)

[Aviær influensa \(AI\) \(Veterinærinstituttet\)](#)

[Aviær influensa hos fjørfe \(overvåkingsprogram\) \(Veterinærinstituttet\)](#)

[Aviær influensa hos villfugl \(Veterinærinstituttet\)](#)

Referanser

1. Hu X, Saxena A, Magstadt DR, Gauger PC, Burrough E, Zhang J, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) clade 2.3.4.4b Virus detected in dairy cattle. bioRxiv. 2024:2024.04.16.588916.
2. CDC. H5N1 Bird Flu: Current Situation Summary 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-flu-summary.htm>].
3. Nguyen T-Q, Hutter C, Markin A, Thomas M, Lantz K, Killian ML, et al. Emergence and interstate spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in dairy cattle. bioRxiv. 2024:2024.05.01.591751.
4. CDC. H5N1 Bird Flu Detections across the United States (Backyard and Commercial) 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/data-map-commercial.html>].
5. USDA. Detections of Highly Pathogenic Avian Influenza in Mammals 2024 [Available from: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/mammals>].
6. CDC. CDC Confirms Second Human H5 Bird Flu Case in Michigan; Third Case Tied to Dairy Outbreak 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0530-h5-human-case-michigan.html>].
7. CDC. How CDC is monitoring influenza data to better understand the current avian influenza A (H5N1) situation in people 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5-monitoring.html>].
8. Administration USFD. Updates on Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/updates-highly-pathogenic-avian-influenza-hpai>].
9. Cui P, Zhuang Y, Zhang Y, Chen L, Chen P, Li J, et al. Does pasteurization inactivate bird flu virus in milk? Emerging Microbes & Infections. 2024;13(1):2364732.
10. USDA. Updates on H5N1 Beef Safety Studies 2024 [Available from: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock/h5n1-beef-safety-studies>].
11. FAO W. Highly pathogenic H5N1 avian influenza outbreaks in poultry and in humans: Food safety implications 2005 [Available from: https://www3.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/INFLUENZA/no_07_ai_nov05_en.pdf].
12. University MS. HPAI dairy herd infection case report 2024 [Available from: <https://www.canr.msu.edu/news/hpai-dairy-herd-infection-case-report>].
13. Burrough E, Magstadt D, Petersen B, Timmermans S, Gauger P, Zhang J, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus Infection in Domestic Dairy Cattle and Cats, United States, 2024. Emerging Infectious Disease journal. 2024;30(7).
14. USDA. 2024 Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N1) - Michigan Dairy Herd and Poultry Flock Summary 2024 [Available from: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/hpai-h5n1-dairy-cattle-mi-epi-invest.pdf>].
15. Canada Go. Commercial milk sampling and testing for highly pathogenic avian influenza (HPAI) viral fragments in Canada 2024 [Available from: <https://inspection.canada.ca/en/animal-health/terrestrial-animals/diseases/reportable/avian-influenza/latest-bird-flu-situation/commercial-milk-sampling-and-testing-hpai-vira>].
16. Friedrich-Loefler-Institut. Update on avian influenza in dairy cows in the USA 2024 [Available from: <https://www.fli.de/en/news/short-messages/short-message/update-on-avian-influenza-in-dairy-cows-in-the-usa/>].
17. Sreenivasan CC, Thomas M, Kaushik RS, Wang D, Li F. Influenza A in Bovine Species: A Narrative Literature Review. Viruses. 2019;11(6).

18. FLI. Avian influenza: No evidence of H5N1 infection in dairy cows outside the USA 2024 [Available from: <https://www.fli.de/en/news/short-messages/short-message/geflugelpest-keine-hinweise-auf-h5n1-infektionen-bei-milchkuehen-ausserhalb-der-usa/>].
19. Reuters. Exclusive: Cows infected with bird flu have died in five US states 2024 [Available from: <https://www.reuters.com/world/us/cows-infected-with-bird-flu-have-died-five-us-states-2024-06-06/>].
20. USDA. APHIS Requirements and Recommendations for Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 Virus in Livestock For State Animal Health Officials, Accredited Veterinarians and Producers May 14, 2024 2024 [Available from: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/aphis-requirements-recommendations-hpai-livestock.pdf>].
21. CDC. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus in Animals: Interim Recommendations for Prevention, Monitoring, and Public Health Investigations 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/hpai/hpai-interim-recommendations.html>].
22. USDA. USDA Support for Producers with Affected Dairy Premises 2024 [Available from: <https://www.aphis.usda.gov/sites/default/files/usda-support-hpai-affected-premises.pdf>].
23. Minnesota Uo. HHS advances plan to produce 4.8 million H5N1 vaccine doses 2024 [Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/avian-influenza-bird-flu/hhs-advances-plan-produce-48-million-h5n1-vaccine-doses>].
24. Carolina MUoS. To combat cow flu outbreak, scientists plan to infect cattle with influenza in high-security labs 2024 [Available from: <https://www.science.org/content/article/combating-cow-flu-outbreak-scientists-plan-infect-cattle-influenza-high-security-labs>].
25. Kuchipudi SV, Nelli RK, Gontu A, Satyakumar R, Surendran Nair M, Subbiah M. Sialic Acid Receptors: The Key to Solving the Enigma of Zoonotic Virus Spillover. *Viruses*. 2021;13(2):262.
26. Jong MDd, Cam BV, Qui PT, Hien VM, Thanh TT, Hue NB, et al. Fatal Avian Influenza A (H5N1) in a Child Presenting with Diarrhea Followed by Coma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(7):686-91.
27. WHO. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) 2020 [Available from: [https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/tool-for-influenza-pandemic-risk-assessment-\(tipra\)](https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/tool-for-influenza-pandemic-risk-assessment-(tipra))].
28. Agency UHS. Influenza A(H5N1) 2.3.4.4b B3.13: US cattle outbreak Human health risk assessment ratified 13 May 2024 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6655f2f2d470e3279dd332dc/influenza-A_H5N1_human_health_risk_assessment_23_May_2024.pdf].
29. FAO/WHO/WOAH. Joint FAO/WHO/WOAH preliminary assessment of recent influenza A(H5N1) viruses 2024 [Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/global-influenza-programme/2024_04_23_fao-woah-who_h5n1_assessment.pdf?sfvrsn=3ca3dba6_2&download=true].
30. CDC. CDC A(H5N1) Bird Flu Response Update June 14, 2024 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/bird-flu/spotlights/h5n1-response-06142024.html>].
31. ECDC. CDTR Week 22 2024 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week-22-2024.pdf>].
32. Ríos Carrasco M, Gröne A, van den Brand JMA, de Vries RP. The mammary glands of cows abundantly display receptors for circulating avian H5 viruses. *bioRxiv*. 2024:2024.05.24.595667.
33. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis*. 2005;5(3):184-8.

34. Uyeki TM, Milton S, Hamid CA, Webb CR, Presley SM, Shetty V, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infection in a Dairy Farm Worker. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(21):2028-9.
35. CDC. CDC Reports Second Human Case of H5 Bird Flu Tied to Dairy Cow Outbreak 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0522-human-case-h5.html>].
36. Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *Br Med Bull*. 2019;132(1):81-95.
37. CDC. CDC Reports A(H5N1) Ferret Study Results 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/ferret-study-results.htm>].
38. Idris M, Uddin J, Sullivan M, McNeill DM, Phillips CJC. Non-Invasive Physiological Indicators of Heat Stress in Cattle. *Animals (Basel)*. 2021;11(1).
39. Kristensen C, Jensen HE, Trebbien R, Webby RJ, Larsen LE. The avian and human influenza A virus receptors sialic acid (SA)- α 2,3 and SA- α 2,6 are widely expressed in the bovine mammary gland. *bioRxiv*. 2024:2024.05.03.592326.
40. WHO. Genetic and antigenic characteristics of clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses identified in dairy cattle in the United States of America 2024 [Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/genetic-and-antigenic-characteristics-of-clade-2.3.4.4b-a\(h5n1\)-viruses-identified-in-dairy-cattle-in-the-united-states-of-america](https://www.who.int/publications/m/item/genetic-and-antigenic-characteristics-of-clade-2.3.4.4b-a(h5n1)-viruses-identified-in-dairy-cattle-in-the-united-states-of-america)].
41. CDC. Technical Update: Summary Analysis of Genetic Sequences of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Viruses in Texas 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/h5n1-analysis-texas.htm>].
42. CDC. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>].
43. Youk S, Torchetti MK, Lantz K, Lenoach JB, Killian ML, Leyson C, et al. H5N1 highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4b in wild and domestic birds: Introductions into the United States and reassortments, December 2021–April 2022. *Virology*. 2023;587:109860.

Vedlegg A: Terminologi for klassifisering av fugleinfluensa A(H5Nx) i klader og genotyper

WOAH, WHO og regionale og nasjonale dyre- og folkehelsemyndigheter overvåker situasjonen med smitte av HPAI i fjørfe, villfugl, pattedyrvilt og tampattedyr i en én-helse-tilnærming.

Gruppen av høypatogent fugleinfluensavirus med H5-gen som nedstammer fra A/goose/Guangdong/1/1996(H5N1) har vært i stadig utvikling gjennom mutasjoner og gjentatt utveksling av gener med andre fugleinfluensavirus. For å holde rede på dette er det utviklet beskrivende nomenklatur:

For hemagglutinin-genet er det etablert en klade-terminologi der det opprinnelige A/goose/Guangdong/1/1996 er klade 0 og de virus som de siste fire-fem årene har spredt seg globalt tilhører den nyere kladen 2.3.4.4b.

Hemagglutinin-genet utgjør imidlertid bare ett av influensa A-virusets åtte gensegmenter, og hvert segment har sin egen slektshistorie. For den totale konstellasjonen av virusets åtte gensegmenter har det blitt utviklet ulike genotype-terminologier for virus med H5 hemagglutinin klade 2.3.4.4b.

Amerikanske dyrehelseeksperter opererer med en nomenklatur (43) der det første klade 2.3.4.4b-viruset i Nord-Amerika kalles A1 og den nyoppståtte genotypen som nå smitter melkekyr i USA er genotype B3.13.

I Europa har det europeiske referanselaboratoriet for aviær influensa utarbeidet en genotypenomenklatur med mer enn 40 genotyper der vi i Norge det siste året hovedsakelig har hatt H5N1 genotyper H5N1-EA-2022-BB og -EA-2021-AB samt H5N5 genotype EA-2021-I.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2024

Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no