



Zoonotisk influensa:

# Influsavirus med pandemipotensial – Hvilke ser vi nå, og hva skal til?

Olav Hungnes, WHO nasjonalt influensasenter, Folkehelseinstituttet

Vaksine/Smitteverndagene, 31 oktober 2024



# Omriss – A(H5N1) og andre influensavirus med pandemipotensial

## ... og hva skal til?

- Influensapandemier generelt
- Aktuell situasjon H5N1 og vurdering av denne, med fokus på USA ((og Kambodsja))
- Hvilke andre virus med pandemipotensial ser vi?



Awareness–understanding matrix		
	Aware	Not aware
Understand	<b>Known knowns:</b> Things we are aware of and understand	<b>Unknown knowns:</b> Things we understand but are not aware of
Don't understand	<b>Known unknowns:</b> Things we are aware of but don't understand	<b>Unknown unknowns:</b> Things we are neither aware of nor understand

[https://en.wikipedia.org/wiki/There\\_are\\_unknown\\_unknowns](https://en.wikipedia.org/wiki/There_are_unknown_unknowns)

# Influenza A-pandemier har zoonotisk opphav

Hoved-reservoaret er hos fugl, men en pattedyr-mellomvert ser ut til å hjelpe på overgangen til å bli smittsomt blant mennesker

- Griser har pekt seg ut som særlig aktuell mellomvert og «mixing vessel»

170 WEBSTER ET AL.

MICROBIOL. REV.

MICROBIOL. REV.

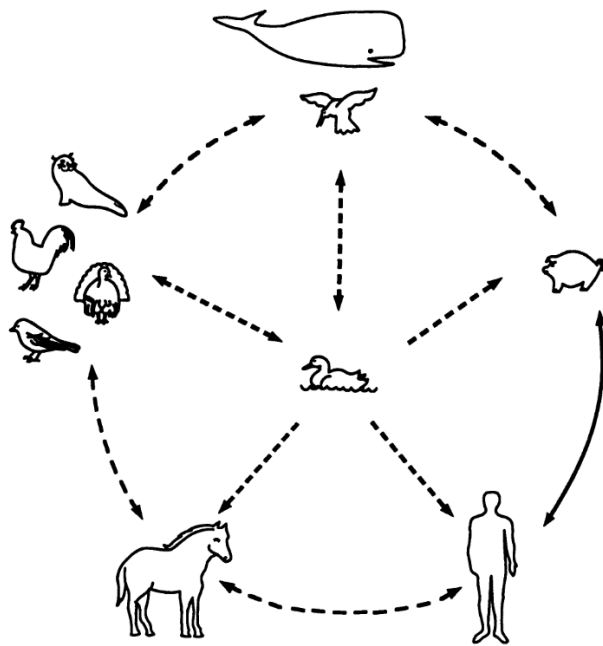


FIG. 2. Reservoir of influenza A viruses. The working hypothesis is that wild aquatic birds are the primordial reservoir of all influenza viruses for avian and mammalian species. Transmission of influenza virus has been demonstrated between pigs and humans (solid lines). There is extensive evidence for transmission between wild ducks and other species, and the five different host groups are based on phylogenetic analysis of the NPs of a large number of different influenza viruses (46).

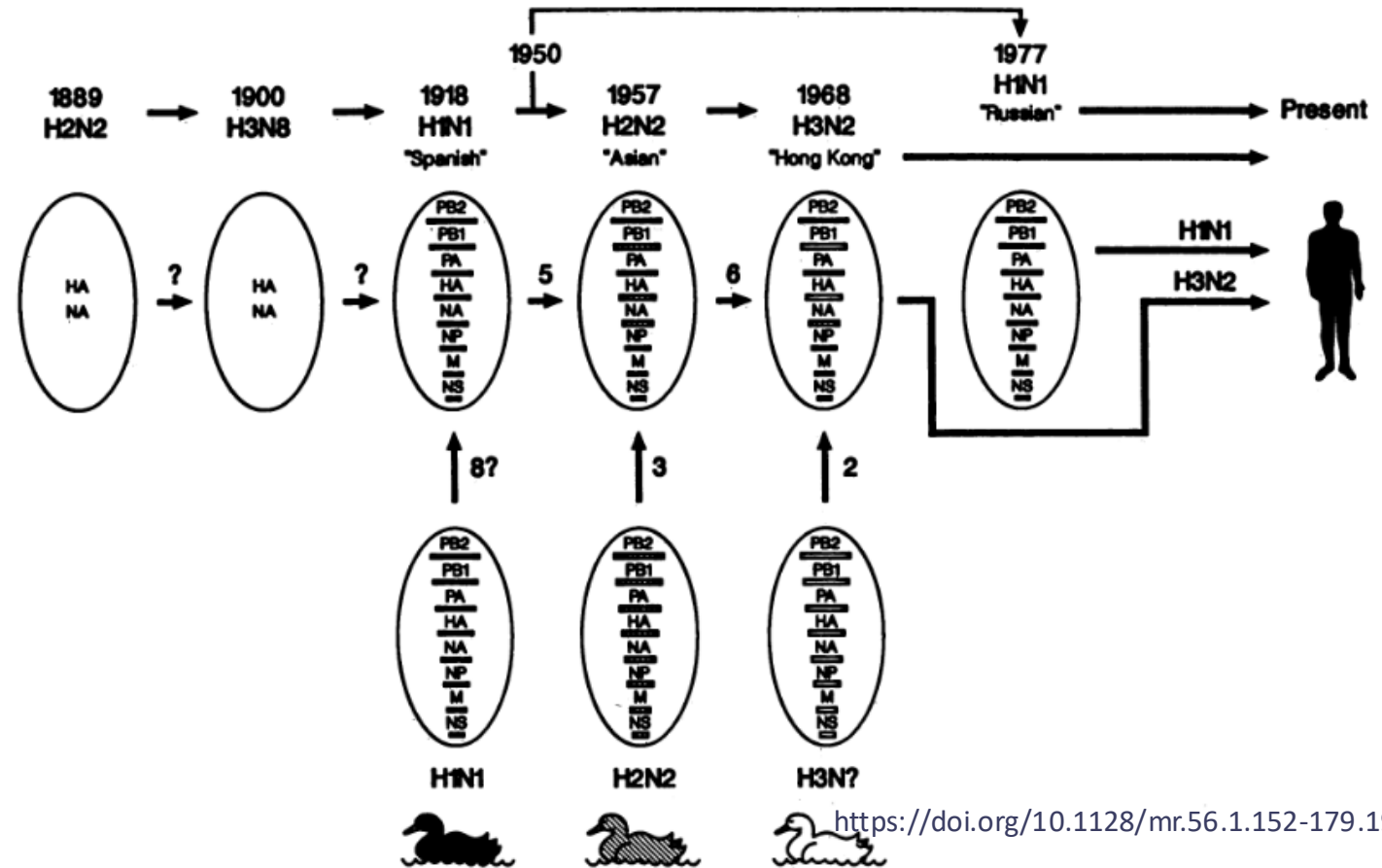


FIG. 7. Postulated evolution of the influenza A viruses currently circulating in humans. Seroarcheology suggests that H2N2 and H3N8

<https://doi.org/10.1128/mr.56.1.152-179.1992>

# Influenza A-pandemier har zoonotisk opphav

Hoved-reservoaret er hos fugl, men en pattedyr-mellomvert ser ut til å hjelpe på overgangen til å bli smittsomt blant mennesker

- Griser har pekt seg ut som særlig aktuell mellomvert og «mixing vessel»

170 WEBSTER ET AL.

MICROBIOL. REV.

MICROBIOL. REV.

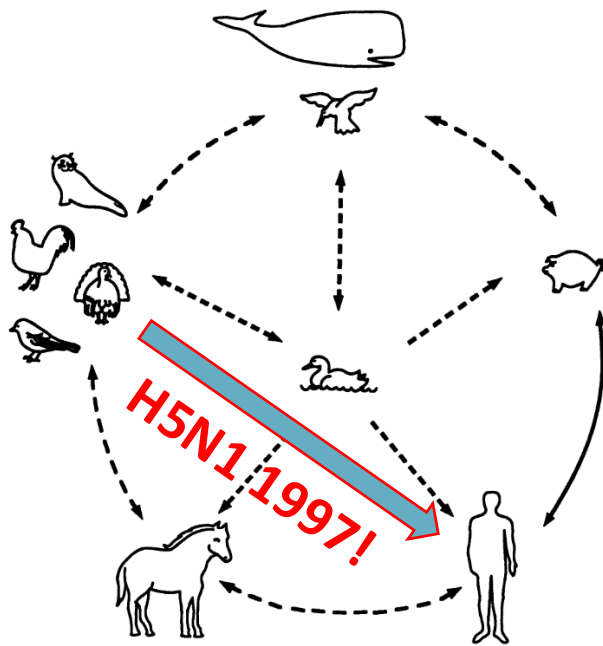


FIG. 2. Reservoir of influenza A viruses. The working hypothesis is that wild aquatic birds are the primordial reservoir of all influenza viruses for avian and mammalian species. Transmission of influenza virus has been demonstrated between pigs and humans (solid lines). There is extensive evidence for transmission between wild ducks and other species, and the five different host groups are based on phylogenetic analysis of the NPs of a large number of different influenza viruses (46).

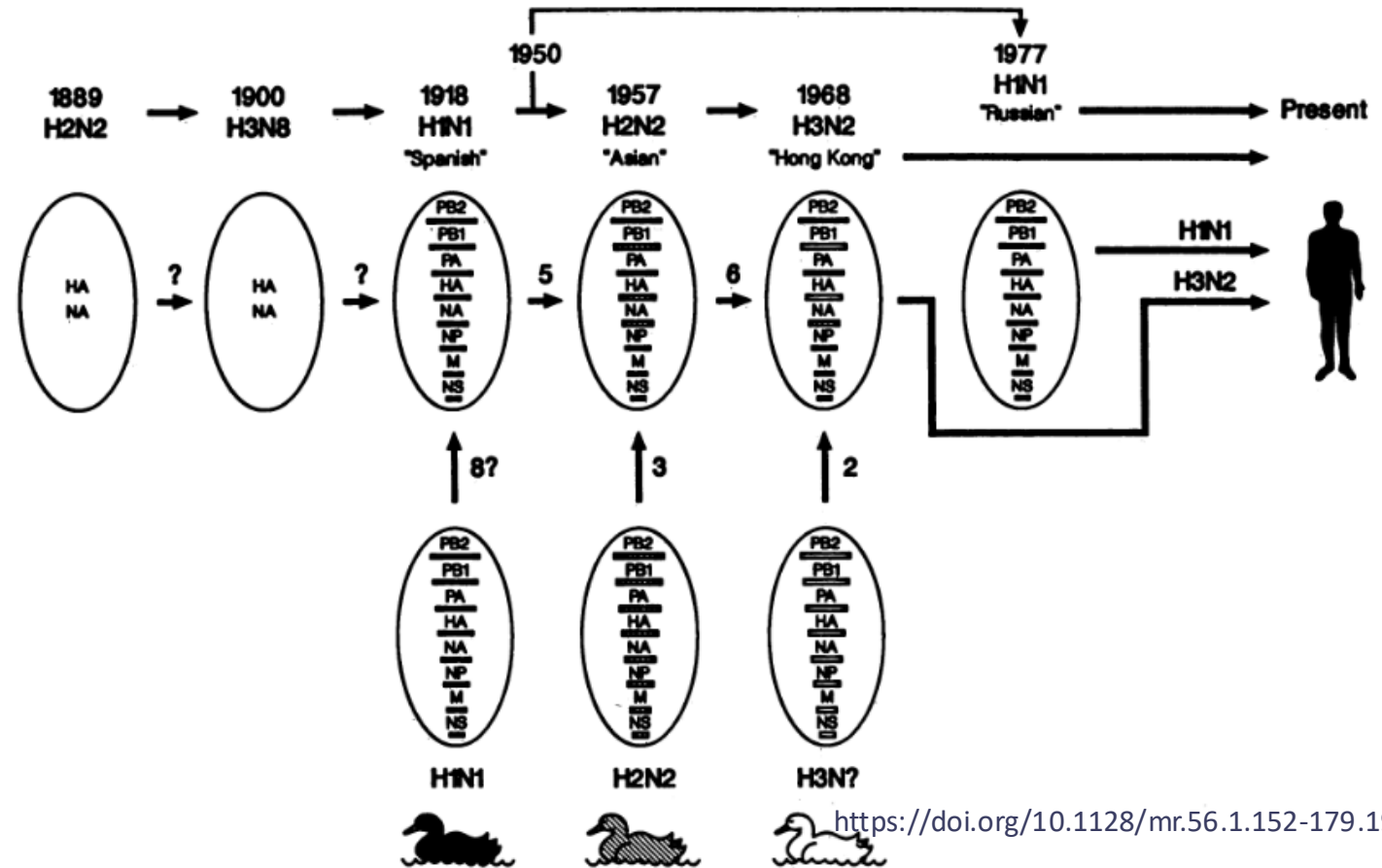
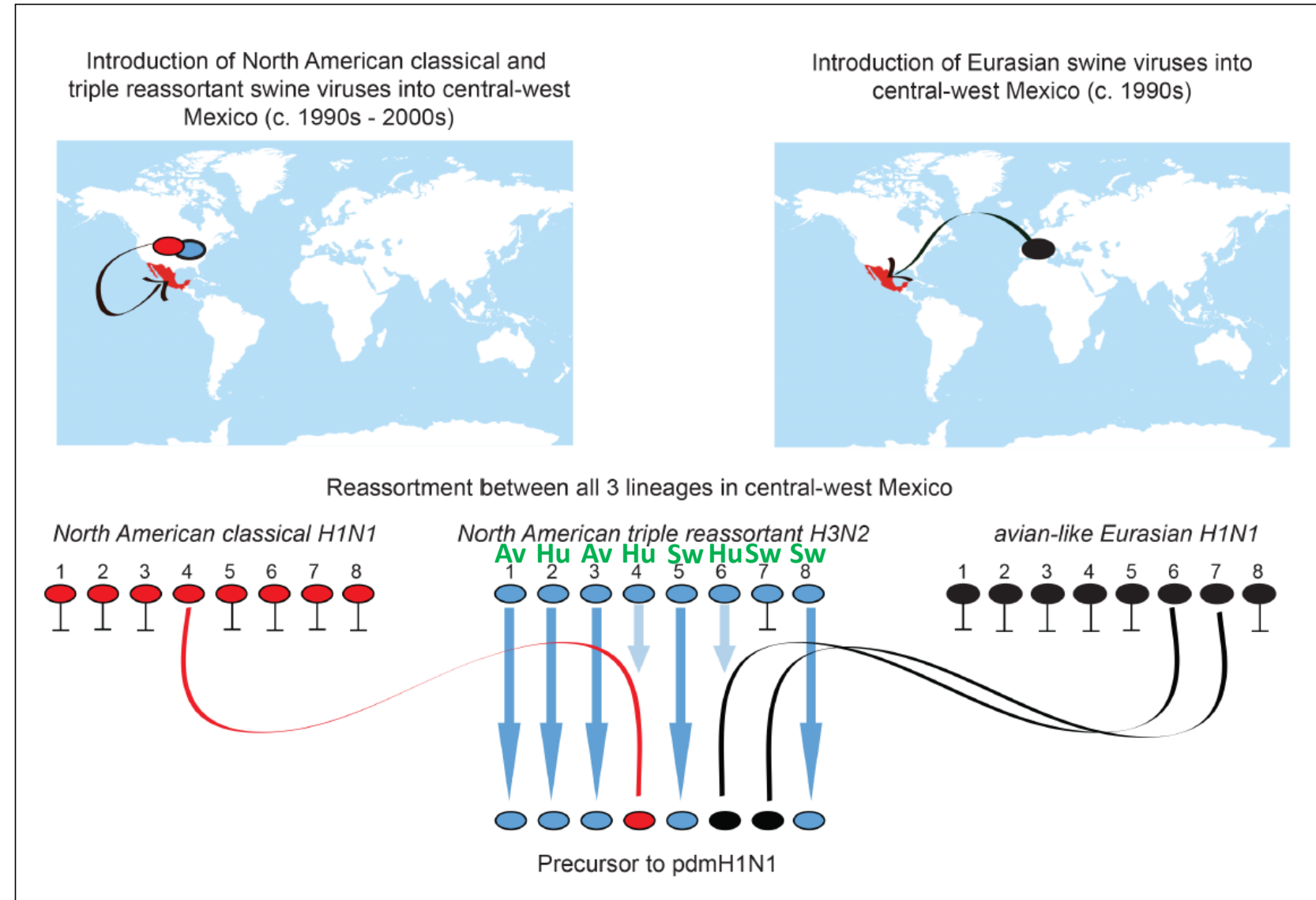


FIG. 7. Postulated evolution of the influenza A viruses currently circulating in humans. Seroarcheology suggests that H2N2 and H3N8

<https://doi.org/10.1128/mr.56.1.152-179.1992>

# 2009-pandemien kom fra svin

- Oppdaget i april 2009 (USA, så Mexico)
  - .. men da var den allerede spredt globalt
- Overvåking hos griser globalt var og er helt utilstrekkelig
- Tok mange år å kartlegge opphavet



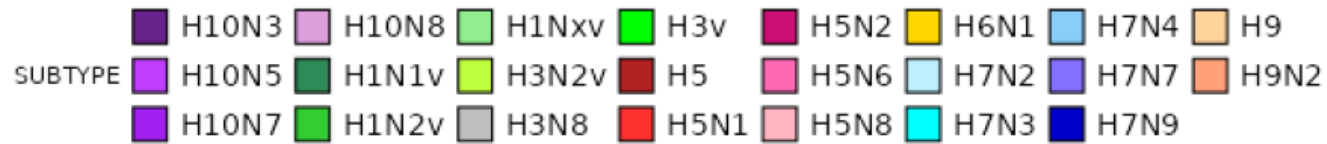
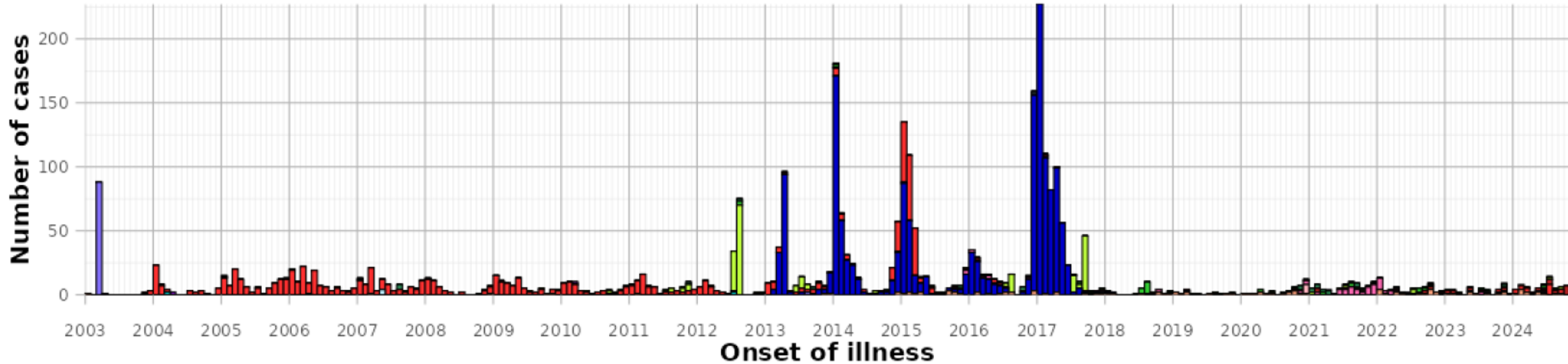
**Figure 8.** Origins of pdmH1N1. Summary of the migration and reassortment events leading to the emergence of pdmH1N1 precursor viruses in central-west Mexican swine. Segments from classical and Eurasian viruses for which there is no evidence of onward transmission in central-west Mexican swine are indicated with short horizontal lines.

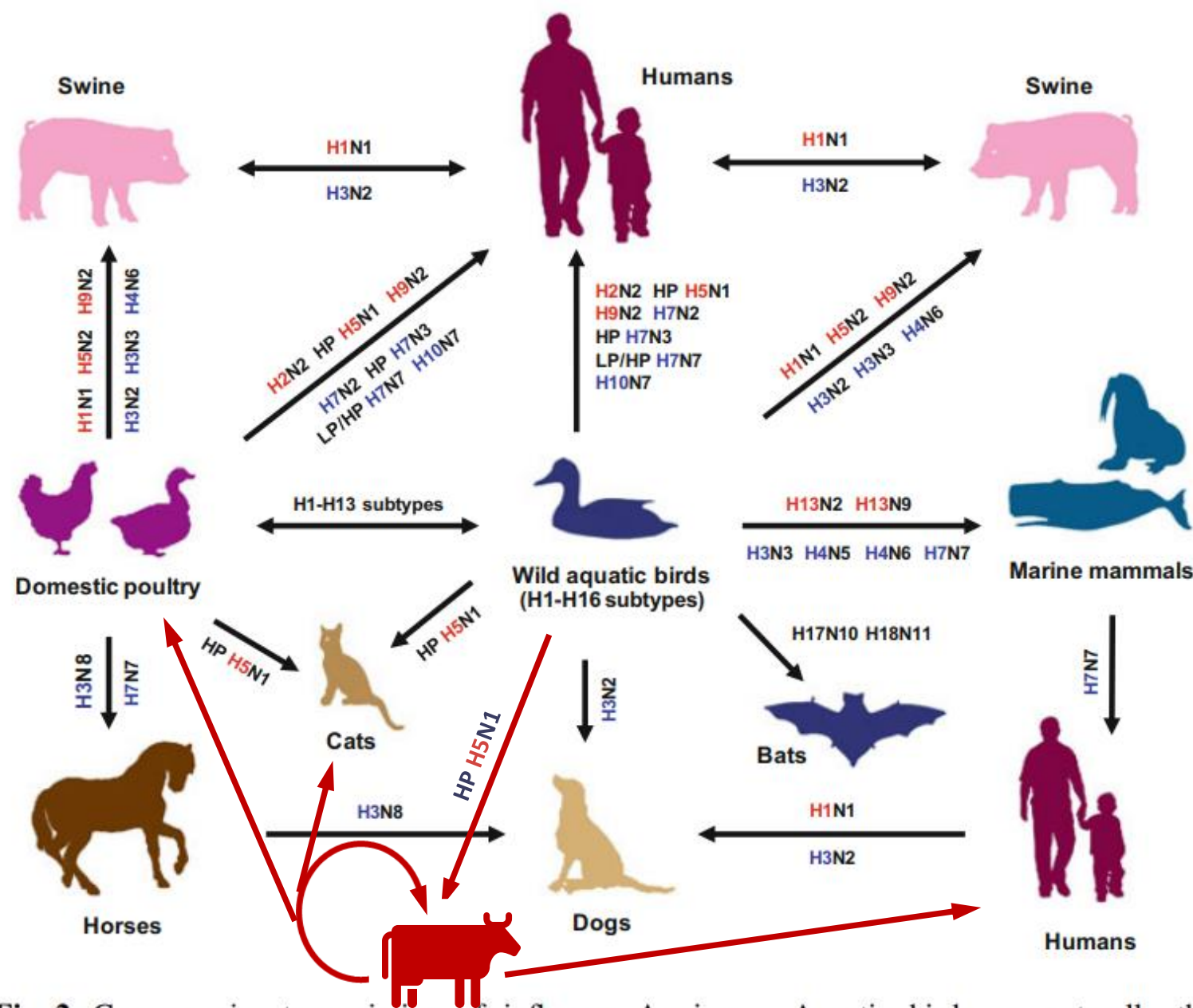
DOI: [10.7554/eLife.16777.024](https://doi.org/10.7554/eLife.16777.024)

# Human infections with zoonotic influenza A viruses

2003 to 17 Oct 2024

## Monthly incidence of cases





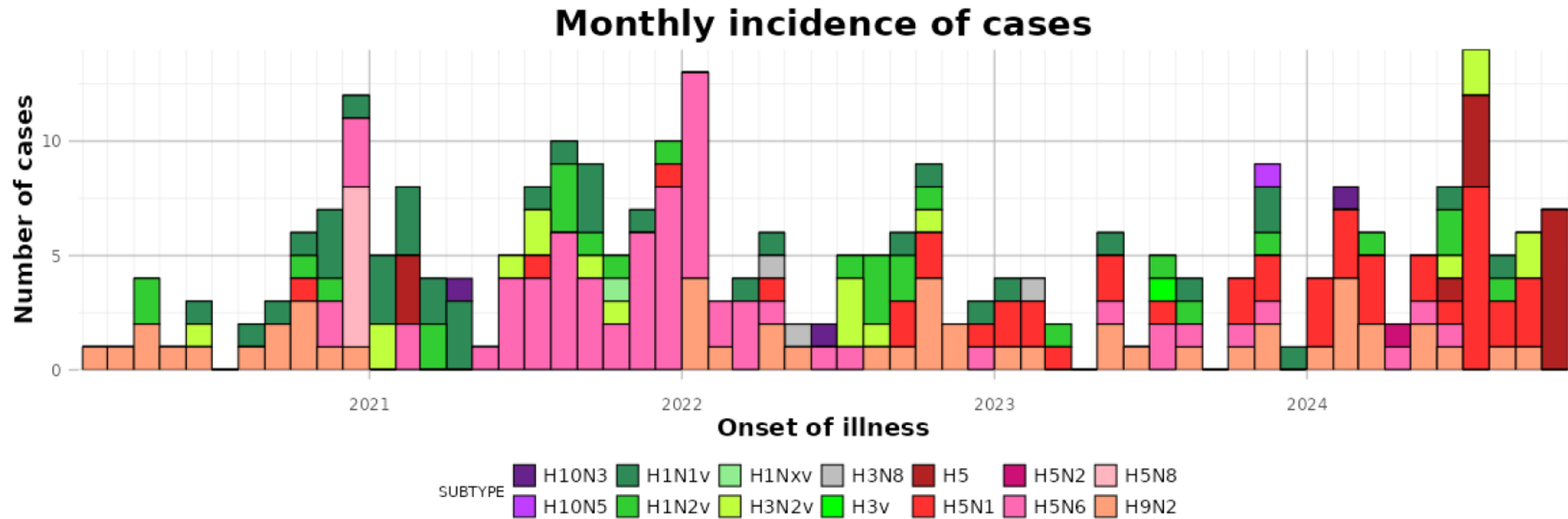
- Human cases detected since February 2024:
- H1N1<sub>v</sub>, H1N2<sub>v</sub>, H3N2<sub>v</sub>, H3N8, H5, H5N1, H5N6, H5N2, H9N2, H10N3

Source: WHO

**Fig. 2** Cross-species transmission of influenza A viruses. Aquatic birds are naturally the principal reservoirs for influenza A viruses including horses, cats, dogs, marine animals, domestic poultry, pigs, bats, and humans. Group 1 HA subtypes are represents in *red* and group 2 HA subtypes are represents in *blue*

# Human infections with zoonotic influenza A viruses

2020 to 17 Oct 2024



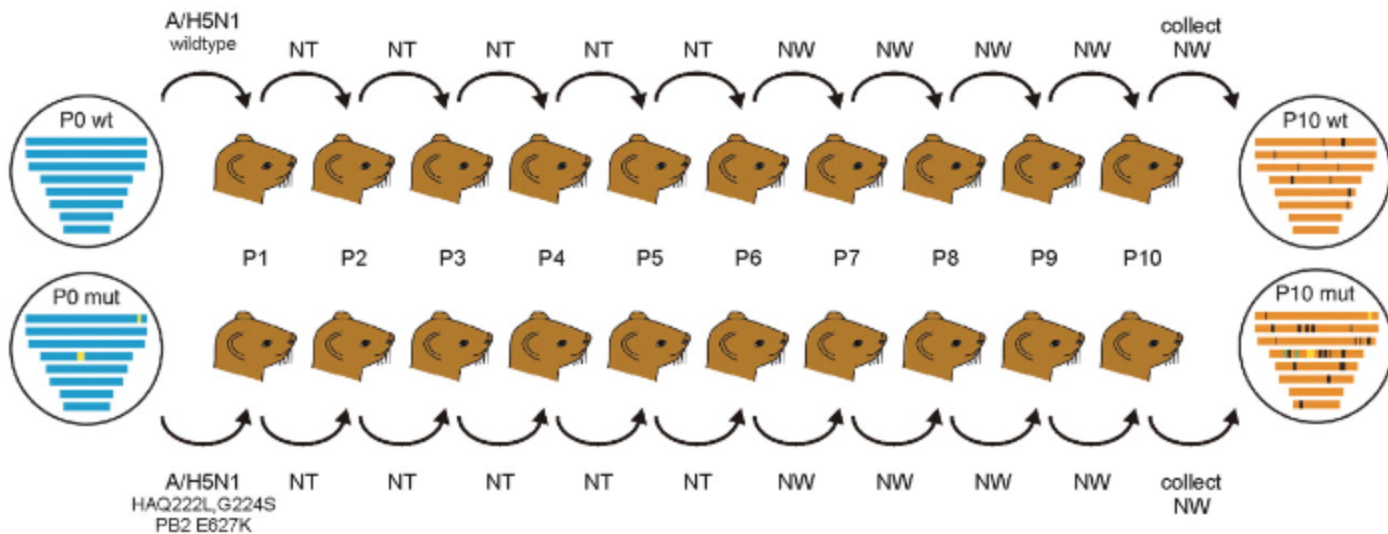


# Hva skal til for at H5N1-viruset blir pandemisk?

- Eksisterende HPAI H5Nx virus er ganske dårlige til å formere seg inne i pattedyrceller
- Eksisterende HPAI H5Nx virus er veldig dårlige til å feste seg til og komme inn i humant luftveiseepitel i øvre luftveier
- De trives best ved høy kroppstemperatur – øvre luftveier har ca 33° C
- Smitter derfor dårlig til og mellom mennesker
- For å bli epidemisk/pandemisk må virus endres på disse punktene
- Vi forstår kun delvis genetikken bak slike endringer

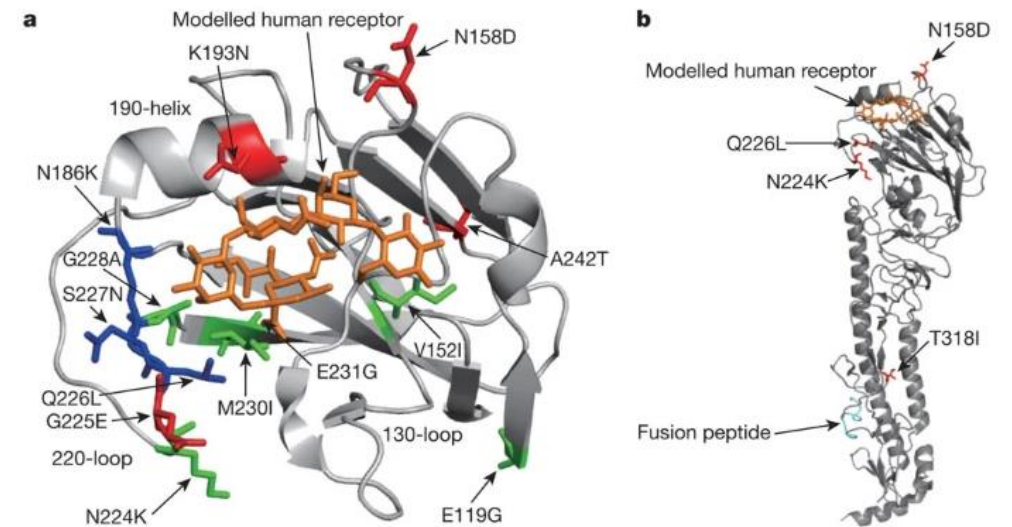
# Studier har vist at H5N1 *kan* endres til økt smittsomhet hos pattedyr relevant for mennesker

Luftsmitte/dråpesmitte etter at delvis tilpasset virus ble passert flere omganger i ilder (nær slektning av mink!)



**Fig. 2** Experiment 3, virus passaging in ferrets (P1 to P10, passages 1 to 10). Because no airborne transmission was observed in experiment 2, A/H5N1<sub>wildtype</sub> and A/H5N1<sub>HA Q222L,G224S PB2 E627K</sub> were serially passaged in ferrets to allow adaptation for efficient replication in mammals. Each virus was inoculated intranasally with  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> in one ferret ( $2 \times 250 \mu\text{l}$ , divided over both nostrils). Nose and throat swabs

**Figure 1:** Localization of amino acid changes identified in this study on the three-dimensional structure of the monomer of VN1203 HA (Protein Data Bank accession 2FK0).<sup>15</sup>



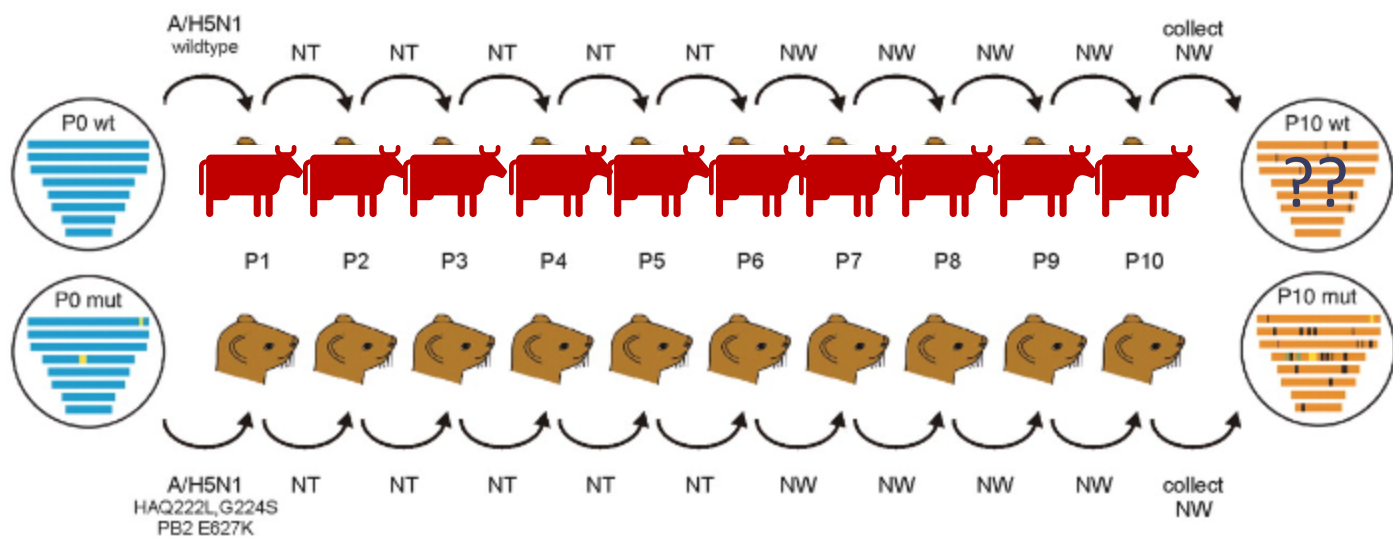
**a.** Close-up view of the globular head of VN1203 HA. Mutations known to increase affinity to human-type receptors are shown in blue. Amino acid changes not previously known to affect receptor binding are shown in green. Additional mutations that occurred in the HA of H5 avian-human reassortant viruses during replication and/or transmission in ferrets are shown in red. **b.** The positions of four mutations in the HA of H5 transmissible reassortant mutant virus, HA(N158D/N224K/Q226L/T318I)/CA04, are highlighted in red. The fusion peptide of HA is shown in cyan. All mutations are shown with H3 numbering. Images were created with MacPymol

Herfst et al. 2012 Science 336:1534–1541

Imai et al. Nature 486.7403 (2012): 420-428.

# Studier har vist at H5N1 *kan* endres til økt smittsomhet hos pattedyr relevant for mennesker

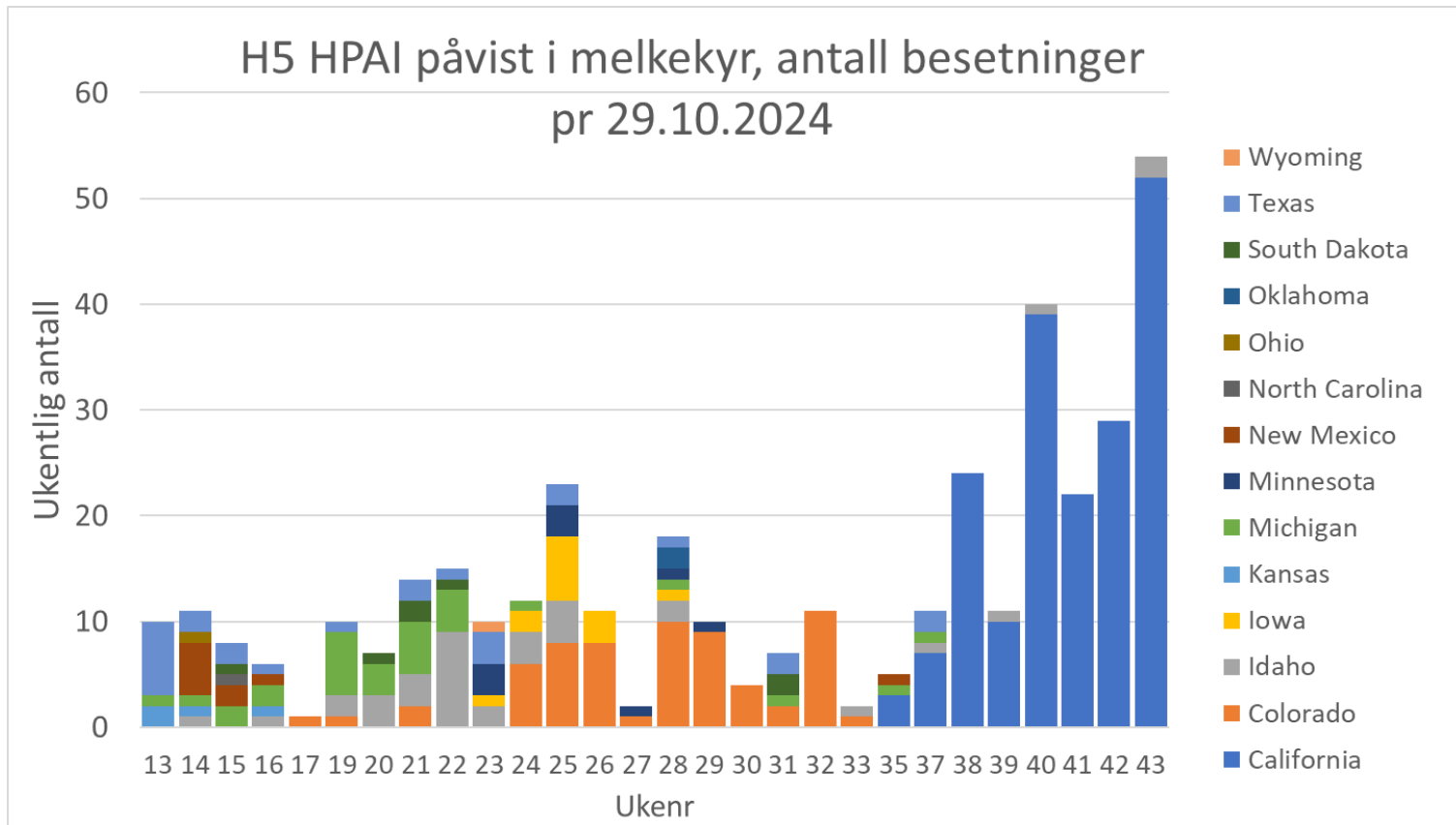
«Eksperimentet» som foregår hos amerikanske melkekyr nå er risikabelt!



- Viktig å få stanset utbruddet!
- Men: Usikkert om seleksjon for human-smittsomt virus er like sterk som hos ilder

Fig. 2 Experiment 3, virus passaging in ferrets (P1 to P10, passages 1 to 10). Because no airborne transmission was observed in experiment 2, A/H5N1<sub>wildtype</sub> and A/H5N1<sub>HA Q222L,G224S PB2 E627K</sub> were serially passaged in ferrets to allow adaptation for efficient replication in mammals. Each virus was inoculated intranasally with  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> in one ferret ( $2 \times 250 \mu\text{l}$ , divided over both nostrils). Nose and throat swabs  
Fritt etter Herfst et al. 2012 Science 336:1534–1541

# Det går ikke over av seg selv



- Stadig økende antall melkekubesetninger rammet 387 i 14 stater pr 29. oktober
- Også fjørfeutbrudd
- Pr. 29.oktober: 36 mennesker smittet, mange de siste månedene i Colorado, California og Washington
- Alle unntatt ett med kjent kontakt med smittede dyr

# Missouri, august 2024

## H5N1 smittetilfelle uten sannsynlig zoonotisk kilde!

- Var dette første tegn på at viruset sprer seg blant folk?
  - Ga litt flashback til april 2009...
- Utbruddsetterforskning identifiserte 7 kontakter med luftveissymptomer
  - 6 helsepersonell, 1 husstandsmedlem
- 24 oktober: CDC publiserer resultat av en meget grundig serologisk utredning: I tillegg til pasienten var det kun husstandsmedlemmet, med samtidig sykdom, som hadde antistoffer mot H5-virus. De andre hadde trolig andre luftveisinfectionsjoner.
- <https://www.cdc.gov/bird-flu/spotlights/missouri-h5n1-serology-testing.html>



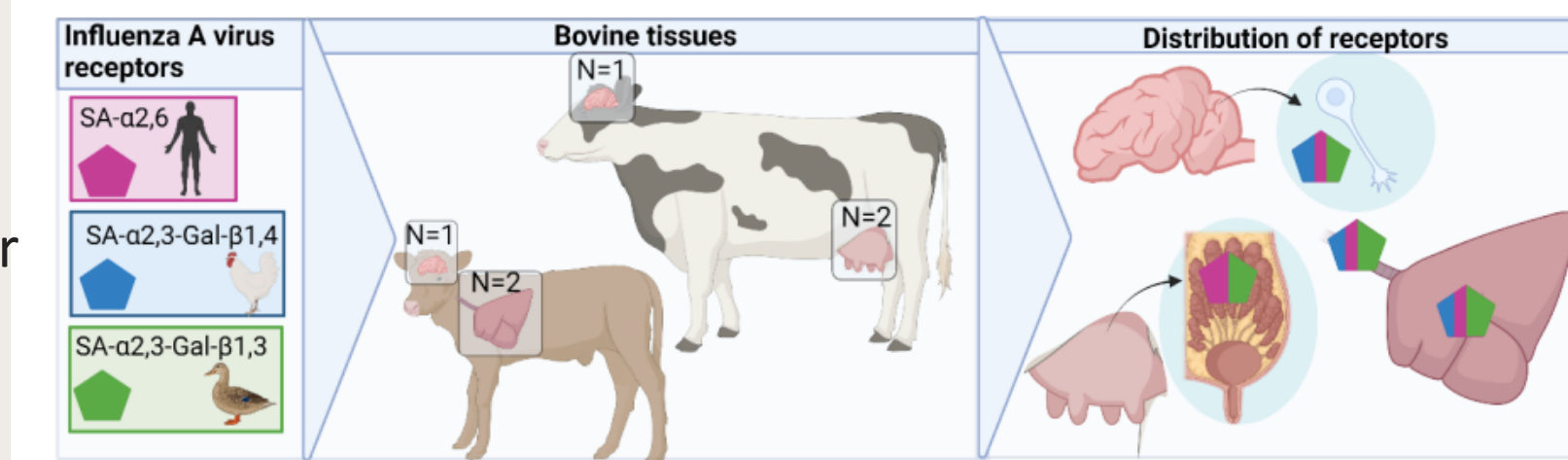
FOTO: ANNE LIV EKROLL / NRK

Vart du skræmt, no?

# Vil smitte mellom kyr drive fram virus som smitter lett til mennesker?

Nye data om reseptor for influensavirus hos storfe

- Storfe har flere varianter av reseptor for influensavirus
- Både aviær og human reseptor i juret som er smittefokus
- Ikke sikkert at det er stor seleksjon for tilpasning til human reseptor
- Men muligheten er der



Graphical abstract. Created with Biorender.com.

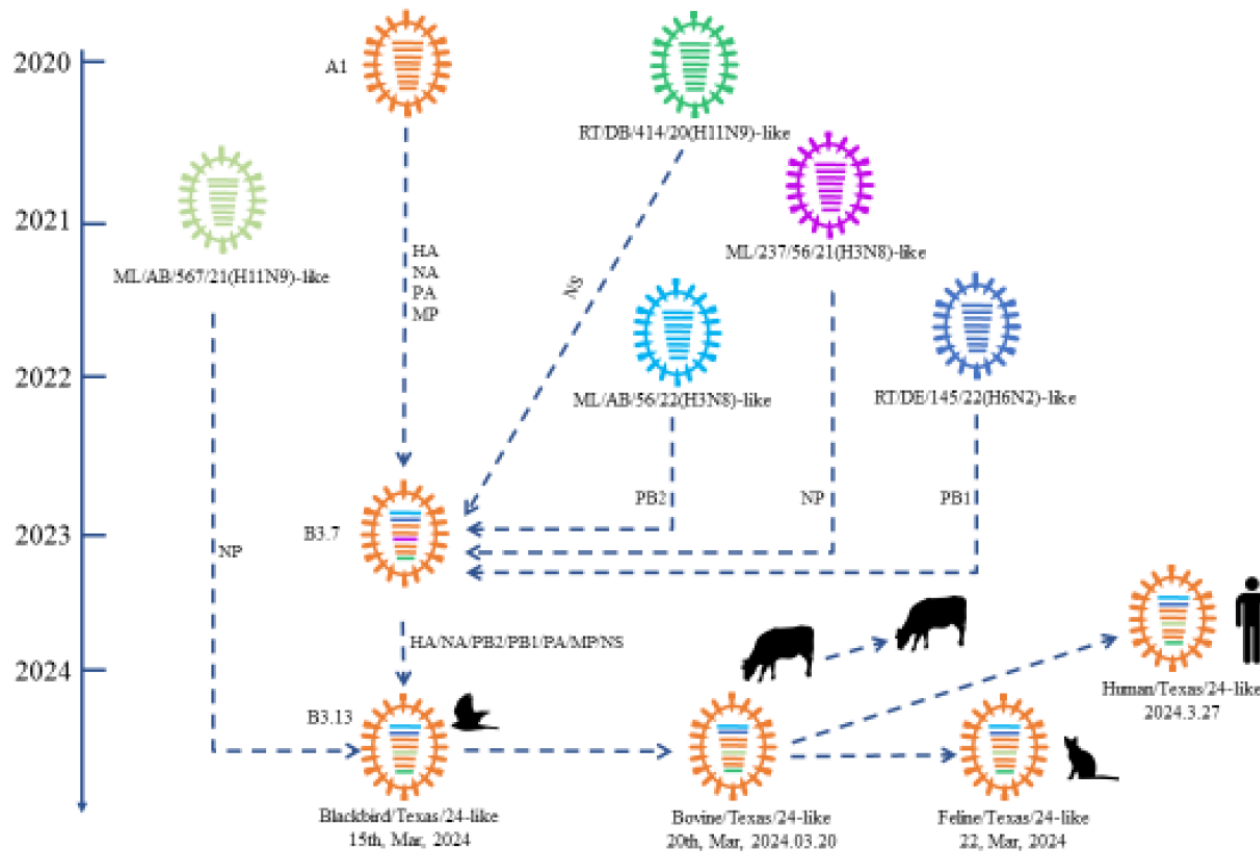
Kristensen et al 3 May 2024

The avian and human influenza A virus receptors sialic acid (SA)- $\alpha$ 2,3 and SA- $\alpha$ 2,6 are widely expressed in the bovine mammary gland

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.03.592326>

# Er utbruddsviruset hos storfe spesielt?

Vi trenger å forstå om genotype B3.13 er særlig egnet til å smitte pattedyr



- Viktig å forstå om slike utbrudd kan komme også andre steder, med andre H5Nx genotyper
- B3.13 og europeisk genotype var ganske like i smitteforsøk: “Our data suggest that in addition to H5N1 B3.13, other HPAIV H5N1 strains have the potential to replicate in the udder of cows”

Halwe, N.J., Cool, K., Breithaupt, A. *et al.* H5N1 clade 2.3.4.4b dynamics in experimentally infected calves and cows. *Nature* (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08063-y>

**Figure 2. Schematic representation of genomic composition and reassortment time of HPAI H5N1 viruses from dairy cattle and other animals and human in March 2024**

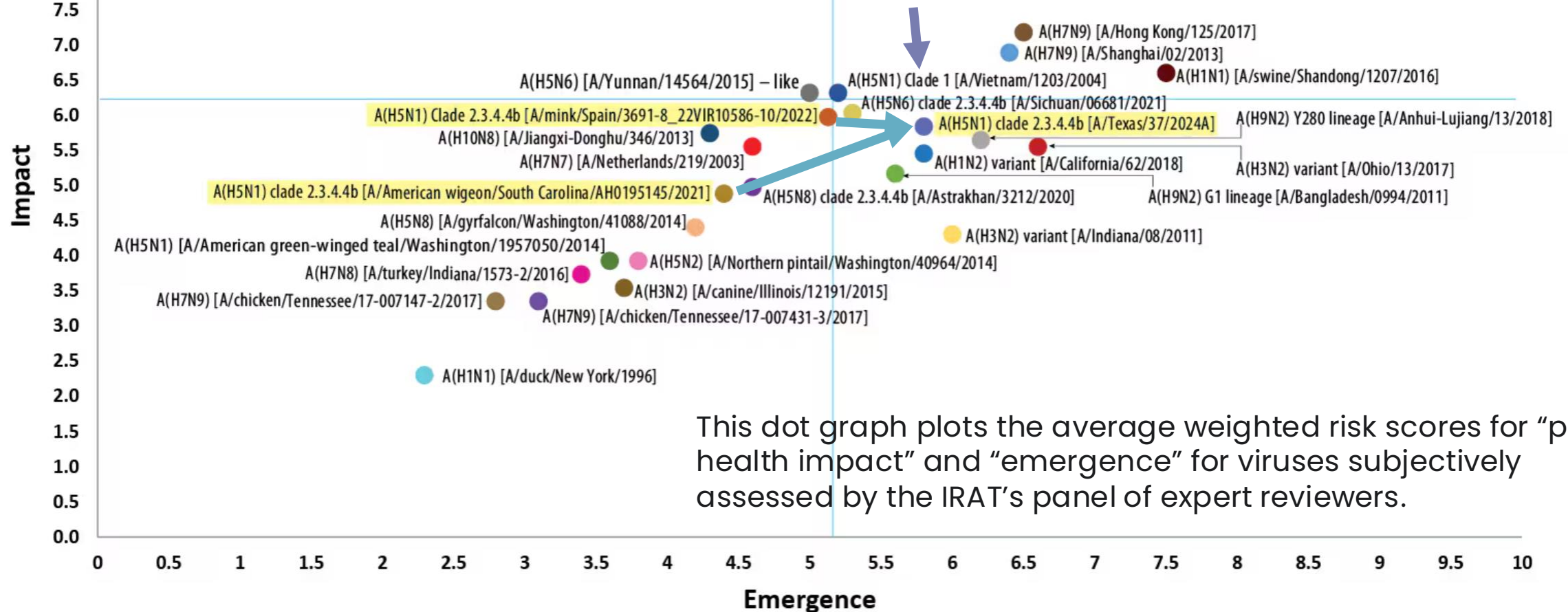
Hu et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) clade 2.3.4.4b Virus detected 1 in dairy cattle bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2024.04.16.588916> ;

# US CDC Influenza Risk Assessment Tool IRAT, juli 2024

## Strukturert, ekspertbasert risikovurdering av konkrete virus

"A/Texas" is in the mid-moderate range for both risk of potential emergence and risk of potential public health impact.

The average score estimates ranked this virus sixth for the emergence and seventh for the impact risks when compared to the other 15 viruses scored with the IRAT to date.





# Noen relevante risikovurderinger

- US CDC IRAT: <https://www.cdc.gov/pandemic-flu/media/pdfs/2024/08/IRATATexas.pdf>
  - Vurdering av flere virus her: <https://www.cdc.gov/pandemic-flu/php/monitoring/virus-description.html>
- FHI: Risikovurdering av utbrudd med fugleinfluenza blant melkekyr i USA  
<https://www.fhi.no/nyheter/2024/risikovurdering-fugleinfluenza-blant-melkekyr-usa/>

Det er grunn til å følge tett med på utviklingen av dette utbruddet. Vedvarende smitte mellom pattedyr øker risikoen for at viruset utvikler seg til å bedre smitte til og mellom mennesker, og i ytterste konsekvens føre til utbrudd hos mennesker. Vi anser imidlertid risikoen for dette som lav på nåværende tidspunkt
- Human health evidence review and situational assessment 17 July (UKHSA, APHA, FSA, and Defra) <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66a0ff6dfc8e12ac3edb03e4/AH5N1-risk-assessment-july-2024.pdf>

Levels are indicators that a zoonotic influenza virus outbreak may be an increasing human health threat, either because the opportunities for it to evolve are increasing or because there is evidence that it has already begun to evolve. All levels are pre-pandemic events.
- FAO/WHO/WOAH updated assessment of recent influenza A(H5N1) virus events in animals and people  
[https://www.who.int/publications/m/item/updated-joint-fao-who-woah-assessment-of-recent-influenza-a\(h5n1\)-virus-events-in-animals-and-people](https://www.who.int/publications/m/item/updated-joint-fao-who-woah-assessment-of-recent-influenza-a(h5n1)-virus-events-in-animals-and-people)

# Oppsummering – potensial for H5Nx epidemi/pandemi

- H5Nx fugleinfluenzavirus har fortsatt ikke lett for å smitte mennesker eller utvikle smittsomhet hos oss
- Omfattende forekomst av smitte til og særlig mellom andre pattedyr kan drive fram endringer hos virus slik at de kan smitte lettere til og mellom mennesker
- Økt og vedvarende smitte hos gårdsdyr øker sannsynligheten for smitte til mennesker
- Ikke sikkert at virus i storfe drives til å bli mer smittsomt hos mennesker
- Hvis dette endrer seg mot økt smittsomhet kan situasjonen utvikle seg meget raskt
  
- «Våre» varianter av H5Nx (klade 2.3.4.4b) har hittil gitt svært lite alvorlig humansmitte
  - Genotype B3.13 er fortsatt godt dekket av klade 2.3.4.4b vaksinstamme (A/Astrakhan/3212/2020), og er følsom for aktuelle antiviraler
- HPAI H5Nx er kun ett av mange influensavirus med pandemipotensiale; kanskje ikke det mest sannsynlige, men med mulighet for høy morbiditet/mortalitet.
- Det arbeides med oppdaterte risikovurderinger – internasjonalt og i Norge
- Amerikanske og internasjonale helsemyndigheter og vi har til nå ikke vurdert at risiko har økt over lavt nivå

# WHO GISRS arbeider konstant for beredskap:

## Aktuelle vaksinevirus-kandidater (CVV) utvikles fortløpende

- Utvikling av representative vaksineviruskandidater (influenza candidate vaccine viruses, **CVVs**), koordinert av WHO, er en nøkkelkomponent i global pandemiberedskap.
- Zoonotiske influensavirusvarianter blir stadig identifisert og fortsetter å utvikle seg både genetisk og antigen. Derfor må det jevnlig utvikles nye vaksineviruskandidater for pandemiberedskap.
- I mai 2024 ble det vurdert at H5N1-viruset hos melkekyr i USA dekkes av allerede utviklede CVV: [Genetic and antigenic characteristics of clade 2.3.4.4b A\(H5N1\) viruses identified in dairy cattle in the United States of America](#)
- WHO's eksperter møtes to ganger årlig for å oppdatere CVVer – sist i september 2024: [Genetic and antigenic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness, September 2024](#)

Antigenic prototype	Clade	Candidate vaccine virus		
		Antigenic prototype	Developing Institute	Available from
A/chicken/Vietnam/NCVD-016/2008	7.1	IDCDC-RG12*	CDC, USA	CDC, USA
A/chicken/Vietnam/NCVD-03/2008	7.1	Wild type virus		WHO CCs
		IDCDC-RG25A*	CDC, USA	CDC, USA
A/duck/Bangladesh/17D1012/2018	2.3.2.1a	IDCDC-RG63A*	CDC, USA	CDC, USA

Page 3 of 6

Antigenic prototype	Clade	Candidate vaccine virus		
		Antigenic prototype	Developing Institute	Available from
A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021-like	2.3.4.4b	Wild type virus		CDC, USA
		IDCDC-RG78A*	CDC, USA	
A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022-like	2.3.4.4b	Wild type virus		NIID, Japan
		NIID-002*	NIID, Japan	

\*These viruses are candidate vaccine viruses which have passed relevant safety testing and two-way haemagglutination inhibition (HI) tests. They can be handled under BSL-2 enhanced containment<sup>1</sup>.

### Candidate vaccine viruses in preparation

Antigenic prototype	Clade	Developing Institute	Available from
A/chicken/Ghana/20/2015-like (IDCDC-RG75A)	2.3.2.1f	CDC, USA	Pending
A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021-like (IDCDC-RG80A)	2.3.4.4b	CDC, USA	Pending
<i>A/Cambodia/SVH24041/2024-like<sup>5</sup></i>	2.3.2.1c	CDC, USA	Pending

<sup>5</sup>New CVV shown in blue

Institutes contact details for candidate vaccine virus orders and other information:

# Klar for en ny pandemi, folkens?

(Klart det! - Det er vår plikt og det jobber vi for å være – selv om vi er trøtt og lei av pandemi)

- Det kommer ganske sikkert nye influensapandemier
- Vi må bygge beredskap på erfaring og kunnskap – ikke bare fra siste covidpandemi
- Erfaring viser at endring av situasjonen kan komme veldig raskt så snart et egnet virus oppstår; og influensavirus har rask evolusjon og svært rask smittetakt
- Alle pandemivirus hittil har dukket opp plutselig, uten observerte forstadier
  - Vi trenger sterk overvåking – over alt – for å kunne oppdage og respondere tidlig
- Samtidig, de fleste situasjoner vi følger med på blir ikke til pandemi