



Risikovurdering

Smitte med influenza A virus fra grise og fugle til mennesker

15. marts 2024





Denne risikovurdering er udarbejdet i samarbejde mellem Statens Serum Institut (SSI) og Københavns Universitet (KU). Følgende eksperter har bidraget til vurderingen: fra SSI; Ramona Trebbien, Charlotte Hjulsager, Klara Marie Anker og Lasse Vestergaard. Fra KU; Lars E Larsen og Yuan Liang. Maarten Nauta og Hanne Rosenquist, SSI, har supporteret eksperterne ift. gennemførelse af ekspertvurdering samt risikovurderingsmetode.



Indhold

Sammendrag.....	3
1. Opdrag, baggrund og formål	4
2. Tolkning af bestilling.....	5
Risikospørgsmål.....	5
Scenarier.....	6
3. Faglig evidens	8
Højpatogen fugleinfluenza (HPAI) i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale	8
Lavpatogen fugleinfluenza (LPAI) i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale	10
Tilfælde med fugleinflenzavirus hos mennesker.....	11
Artsbarriere for aviær Influenza A virus	14
Svineinfluenza i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale.....	15
Tilfælde med svineinflenzavirus (swIAV) hos mennesker	16
Artsbarriere for svineinflenzavirus.....	19
Symptombillede ved zoonotisk influenza.....	20
4. Vurdering af kvaliteten af evidens.....	20
5. Risikovurdering.....	21
6. Konklusion	25
Referencer	26
Bilag 1. Termer anvendt ved vurdering af kvalitet af evidens.....	31
Bilag 2. Termer anvendt ved vurdering af sandsynligheder	32



Sammendrag

Influenza A virus cirkulerer endemisk og/eller sæsonbetonet i både fugle, grise og mennesker. Siden efteråret 2020 har der været omfattende udbrud af højpåstogen fugleinfluenza (HPAI) i både vilde fugle samt fjerkræbesætninger i Europa. Overvågning af svineinfluenza (swIAV) viser også en høj grad af cirkulerende swIAV i svinebesætninger i Danmark og resten af Europa.

Der er observeret relativt få tilfælde af smitte til mennesker med både HPAI og lavpåstogen (LPAI) fugleinfluenza samt swIAV. De fleste af disse tilfælde har været enkeltstående og uden yderligere menneske-til-menneske transmission. Alvorligheden af disse infektioner har varieret fra symptomfrie tilfælde til alvorlig sygdom og i visse tilfælde død. De fleste tilfælde er observeret i Asien og USA efter tæt direkte eller indirekte kontakt med smittede fugle eller grise. Der er ikke påvist tilfælde med fugleinfluenzavirus hos mennesker i Danmark. Viden om, hvilke mekanismer, der gør det muligt for influenzavirus fra dyr at inficere og tilpasse sig mennesker, er stadig meget begrænset. Den samlede evidens der ligger til grund for risikovurderingen er sparsom, og vurderes derfor at være ikke tilfredsstillende. Derfor er vurderingerne af sandsynligheden for smitte under de forskellige scenarier i denne rapport underlagt en vis usikkerhed, hvilket afspejles i brede sandsynlighedsintervaller. De opstillede scenarier er defineret ud fra danske forhold og repræsenterer realistiske situationer for hhv. høj, moderat og lav eksponering for IAV i fjerkræbesætninger, hos vilde fugle, i svinebesætninger og på svineslagterier.

Den største sandsynlighed for smitte af mennesker med influenzavirus fra fugle er vurderet til at forekomme under forhold med høj eksponering for HPAI H5/H7 i smittede fjerkræbesætninger, hvor sandsynligheden for transmission til mennesker varierer mellem ekstremt usandsynlig til meget usandsynlig (0,01-1 %). Denne sandsynlighed antages at være højere inde i inficerede besætninger, hvor der er en høj koncentration af virus, og vurderes at falde med eksponeringsgraden.

Tilsvarende er sandsynligheden for smitte til mennesker med svineinfluenzavirus vurderet til at være meget usandsynlig til usandsynlig (0,001-1%) ved høj eksponering i inficerede svinebesætninger. Ved moderat eksponering er risikoen vurderet til at være ekstremt usandsynlig til meget usandsynlig (0,0001-0,01%), og ved lav eksponering vurderes det næsten umuligt (<0,0001%). Denne lave sandsynlighed gælder også for personer, der arbejder på svineslagterier og er i kontakt med inficerede dyr eller deres kroppe.



1. Opdrag, baggrund og formål

Indeværende risikovurdering er udarbejdet på baggrund af en bestilling fra Sundhedsstyrelsen af d. 29. januar 2024 med frist d. 15. marts 2024. Sundhedsstyrelsen ønsker følgende:

"Et notat, der beskriver overvejelser vedr. smittpotentiale af influenza fra dyr til mennesker, herunder hhv. høj- (HPAI) og lavpatogen fugleinfluenza (LPAI) samt svineinfluenza.

Vedr. smitte med HPAI fra fugle bedes notatet indeholde en opdatering af risikovurderingen fra SSI fra december 2021 (j.nr. 21/07216). Vedr. smitte med HPAI fra pattedyr kan henvises til seneste risikovurdering fra DK-VET, såfremt denne vurderes uændret.

Aktuelt håndteres højpatogen fugleinfluenza (HPAI), LPAI og svineinfluenza forskelligt på veterinærsiden. I Sundhedsstyrelsens Vejledning om forebyggende foranstaltninger hos mennesker ved influenza hos fugle¹ og i anbefalinger fra fx ECDC^{2,3} skelnes der imidlertid ikke mellem HPAI og LPAI i forhold til forebyggende foranstaltninger.

Der ønskes et notat, hvori der beskrives:

- *Hvilke typer af influenza hos dyr, der har kendt potentiale til at smitte og forårsage sygdom blandt mennesker. Der ønskes herunder specifikke overvejelser vedr. LPAI og svineinfluenza.*
- *Kvantificering af risikoen for smitte fra dyr til mennesker for de beskrevne typer af influenza. Herunder overvejelser om betydning af forskellige dyreværter og type/ varighed af eksponering.*

Risikovurderingen skal bruges som fagligt grundlag for Sundhedsstyrelsens nye Vejledning om forebyggelse og håndtering af zoonotisk influenza. Den skal bl.a. bruges til at træffe beslutning om niveauet af smitteforebyggende foranstaltninger og håndtering af infektion hos mennesker med zoonotisk influenza, herunder om der er anledning til at håndteringen bør være forskellig, afhængig af typen af den zoonotiske influenza?"

Bestillingen blev præciseret af Sundhedsstyrelsen i e-mail af d. 7. februar 2024:

- *"Hvad er sandsynligheden for smitte med influenza fra dyr til mennesker og derfra til andre mennesker (altså menneske-til-menneske-smitte)? Herunder, har det fx betydning:*
 - *Hvilket dyr, værten er*
 - *Hvordan man er blevet eksponeret (fx gennem kontakt til fæces/sekreter, inhalation af støv/dråber ved ophold hhv. arbejde i en stald, tæt fysisk kontakt med et dyr mv.)*
- *Er der forskel på alvorlighedsgraden af sygdom, afhængig af, hvilken type influenza, der er tale om? (HPAI, LPAI, svineinfluenza)"*

¹ https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2006/Publ2006/CFF/Fugleinfluenza_vejl/Fugleinfluenzavejledning,-d-,pdf.ashx

² <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/investigation-protocol-human-exposures-cases-avian-influenza.pdf>

³ https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/avian-influenza-virus-targeted-surveillance-to-identify-human%20infections-2023_1.pdf



2. Tolkning af bestilling

Med henblik på at besvare henvendelsen har udpegede eksperter gennemgået spørgsmålene fra Sundhedsstyrelsen. Da vurderingen foruden et humant aspekt også har et veterinært aspekt, har eksperter fra Dansk Veterinær Konsortium (DK-VET) ansat ved SSI og KU deltaget i udarbejdelsen af besvarelsen i samarbejde med eksperter i human sygdom ved SSI.

Sundhedsstyrelsen ønsker en risikovurdering for zoonotisk transmission af influenzavirus til mennesker fra inficerede dyr, afhængig af influenzavirus, dyrevært og eksponeringsgrad. Eksperterne har tolket, at vurderingen skal foretages ud fra danske forhold. Derfor er fokus for vurderingen blevet smitte med influenza A fra fjerkræ, vilde fugle samt grise.

Risikospørgsmål

For at give et så præcist og transparent svar på henvendelsen som muligt, har eksperterne formuleret følgende specifikke risikospørgsmål, som besvares i vurderingen:

1. Hvilke influenza A virus hos dyr er observeret at have medført smitte til mennesker? (i Danmark og resten af verden)
2. For hvilke influenza A virus typer fra dyreværter er der observeret smitte mellem mennesker? (i Danmark og resten af verden)
3. Hvad er den observerede alvorlighed af sygdom hos mennesker, der er smittet med influenza A virus fra forskellige dyreværter?
4. Hvad er sandsynligheden for, at én person bliver smittet i Danmark med influenza A virus fra en dyrevært, hvis personen eksponeres for virus under scenarierne defineret i tabel 1?
5. Hvad er sandsynligheden for smitte til mennesker med højpatogen fugleinfluenzavirus (HPAIV) fra pattedyr? *For dette spørgsmål henviser vi til risikovurdering udarbejdet af DK-VET jvf. bestilling fra Fødevarestyrelsen, SSI journalnr. 23/03645.*



Scenarier

For at kunne besvare spørgsmål 4 har det været nødvendigt at definere nogle specifikke scenarier for smitte med influenza virus fra dyr under danske forhold ved forskellige eksponeringsgrader. Svaret på spørgsmålet vil være påvirket af, hvilken influenzavirus, hvilke dyr, hvor mange dyr, nærheden til dyr, tid for eksponering, brug af værnemidler og andre faktorer. Eksperterne har peget på følgende scenarier (Tabel 1); De omfatter eksponering fra fjerkræbesætninger og vilde fugle i naturen, inficerede med henholdsvis HPAIV med subtyperne H5 og H7, LPAIV med subtyperne H5 og H7 samt AIV med andre subtyper end H5 eller H7. For svineinfluenza er scenarierne henholdsvis svinebesætninger med inficerede dyr og døde inficerede grise på svineslagterier. Der er medtaget scenarier ved høj, moderat og lav eksponering for virus som defineret og eksemplificeret ud fra danske forhold.

De valgte scenarier er et kompromis mellem på den ene side at have mulighed for at sammenligne vurderinger på tværs af de enkelte scenarier og for på den anden side at afspejle en så realistisk situation som mulig.



Tabel 1. Definition af scenarier for smitte med influenza A virus (IAV) fra grise og fugle til mennesker. "Med korrekt anvendelse af værnemidler" menes anvendt i henhold til vejledning af relevante myndigheder.

	Høj eksponering	Moderat eksponering	Lav eksponering
Fjerkræ-besætning	Tilstedeværelse i en time i besætning med høj belægningsgrad af inficerede fjerkræ, og/eller ved direkte kontakt med de inficerede fjerkræ. Dette uden anvendelse af værnemidler eller ved brud herpå. Eksempelvis: Håndtering af inficerede dyr, døde eller levende, eller deres ekskrementer uden anvendelse af værnemidler. Det kan være personale i besætninger, der har håndteret de inficerede fugle, gødning eller lign. Eller personer der har deltaget i nedslagning af inficerede besætninger og hvor der er fremkommet brud på værnemidler.	Tilstedeværelse i en time i besætning med inficerede dyr uden direkte håndtering af dyrene og udenfor selve staldområdet der indeholder dyrene. Dette uden anvendelse af værnemidler. Eksempelvis: Berøring/håndtering af udstyr som har været inde i besætningen, fx tøj, sko, redskaber o.lign. eller ophold i forrum til dyrestalden o.lign.	Tilstedeværelse i en time i besætning med høj belægningsgrad af inficerede fjerkræ, og/eller ved direkte kontakt med de inficerede fjerkræ. Dette med korrekt anvendelse af værnemidler.
Vilde fugle i naturen	Håndtering i en time af inficerede levende eller døde vilde fugle eller deres efterladenskaber udendørs. Dette uden værnemidler eller ved brud herpå. Eksempelvis: Jægere, personale på vildthåndteringsvirksomheder og ring-mærkere.	Kortvarig berøring af en eller flere inficerede levende eller døde vilde fugle og/eller deres efterladenskaber, udendørs, uden yderligere håndtering. Dette uden anvendelse af værnemidler.	Håndtering i en time af inficerede levende eller døde vilde fugle, deres efterladenskaber, udendørs. Dette med korrekt anvendelse af værnemidler.
Svine-besætninger smittet med svineinfluenza	Tilstedeværelse i en time i besætning med høj belægningsgrad af inficerede grise, og/eller direkte kontakt med de inficerede grise. Dette uden anvendelse af værnemidler eller ved brud herpå. Eksempelvis: Håndtering af inficerede dyr, døde eller levende eller deres ekskrementer uden anvendelse af værnemidler. Det kan være personale i besætninger der har håndteret de inficerede grise, gødning eller lign.	Tilstedeværelse i en time i besætning med inficerede dyr uden direkte håndtering af dyrene og udenfor selve staldområdet der indeholder dyrene. Dette uden anvendelse af værnemidler. Eksempelvis: Berøring eller anvendelse af udstyr som har været inde i besætningen, fx tøj, sko, redskaber o.lign., eller ophold i forrum til dyrestalden o.lign.	Tilstedeværelse i en time i besætning med høj belægningsgrad af inficerede grise, og/eller direkte kontakt med de inficerede grise med korrekt anvendelse af værnemidler.
Svineslagteri med inficerede døde dyr/kroppe	Tilstedeværelse i en time på et slagteri med direkte håndtering og kontakt til inficerede døde dyr/kroppe. Dette uden anvendelse af værnemidler eller ved brud herpå.	Tilstedeværelse i en time på et slagteri uden direkte kontakt til inficerede døde dyr/kroppe. Dette uden anvendelse af værnemidler.	Tilstedeværelse i en time på et slagteri med direkte håndtering og kontakt til inficerede døde dyr/kroppe. Dette med korrekt anvendelse af værnemidler.



3. Faglig evidens

Højpatogen fugleinfluenza (HPAI) i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale

Siden efteråret 2020 har Europa været ramt af omfattende udbrud af højpatogen fugleinfluenza (HPAI), forårsaget af aviær influenza virus (AIV) med subtypen H5 og tilhørende clade 2.3.4.4b. Mere end 30 europæiske lande har rapporteret om udbrud i vilde fugle og/eller besætninger med fjerkræ eller andre fugle i fangenskab. Perioden inddeles i epidemiologiske sæsoner, der går fra 1. oktober til 30. september i det følgende år. Antallet af detektioner var 3792 i 2020/2021-sæsonen, 6707 i 2021/2022-sæsonen, 4334 i 2022/2023-sæsonen, og i 2023/2024-sæsonen var der pr. 1. december rapporteret om 222 detektioner fra mere end 17 lande [1]. Sæson 2020/2021 var domineret af HPAIV med subtypen H5N8, mens de øvrige sæsoner har været domineret af virus med subtypen H5N1. Der har været en tydelig sæsonvariation for udbrud i besætninger, hvor langt den største andel lå i vinterperioderne. HPAIV er blevet påvist året rundt i vilde fugle, omend der også for dette segment har været flest fund i vinterperioderne, men sæsonvariationen har været mindre tydelig end for fjerkræbesætninger. Det er den kontinuerlige cirkulation af virus i det vilde fuglereservoir der har ført til hyppige introduktioner af virus til fjerkræpopulationer.

HPAIV er i flere omgange introduceret med trækfugle til Europa (fx. [2]), men de HPAIV, der er påvist i fugle i Europa de seneste sæsoner, ser ikke ud til at være nye virusintroduktioner til Europa, men snarere at være varianter, der har gennemgået en hurtig evolution i Europa. Dette dels ved akkumulering af mutationer og dels ved at blande sig med andre HPAIV og lavpatogene AIV (LPAIV) fra vilde fugle (såkaldte hybrid eller reassorterede virus), og som nu udgør nye genotyper af H5N1 subtype virus (fx [3]). Dette har ført til samtidig cirkulation af mindst 14 forskellige genotyper af H5N1 clade 2.3.4.4b virus alene i perioden oktober 2023 – december 2023. Derudover har én genotype af HPAIV H5N5 cirkuleret i Grønland, Norge, Storbritannien og Island. Udbrud med beslægtede HPAI H5 clade 2.3.4.4b virus er desuden set i vilde fugle og tamfjerkræ i Nordamerika, Sydamerika, Afrika og Asien [1].

For sæson 2023/2024 er der indtil nu detekteret mindst 14 forskellige genotyper af HPAI H5 clade 2.3.4.4b virus i fugle i Europa. Hidtil har de clade 2.3.4.4b virus, der cirkulerer i Europa, udvist de genetiske karakteristika for IAV, som er tilpasset fugle. I sjældne tilfælde er der påvist markører i virus fra fugle, der er forenelige med tilpasning til pattedyr, og oftere er disse markører set i virus, der er isoleret fra pattedyr [1].

Der er konstateret smitte af pattedyr med HPAIV H5 tilhørende clade 2.3.4.4b i en lang række lande og pattedyrarter siden 2016, primært vilde landlevende rovdyr og havpattedyr (Figur 1). De fleste tilfælde i pattedyr har været sporadiske, enkeltstående tilfælde, men der er også rapporteret om større udbrud, hvor der i nogle tilfælde har været mistanke til smitte imellem pattedyr. Ved smitte mellem pattedyr er der bekymring for, at virus vil tilpasse sig yderligere til pattedyr, herunder også til mennesker.

I oktober 2022 blev der konstateret infektion med HPAIV H5N1 i en minkbesætning i Spanien med efterfølgende tegn på smittespredning mellem minkene. Virus havde høj genetisk lighed med virus i vilde fugle i samme område som den smittede minkfarm, og smitten til minkene formodes at være sket direkte eller indirekte fra vilde fugle. Virus indeholdt kendte mutationer for tilpasning til pattedyr [4].

I løbet af sommeren 2023 blev der konstateret udbrud med HPAIV H5N1 i katte i Polen [5]. Både udekatte og katte, der blev holdt indendørs, blev smittet. På baggrund af genetiske undersøgelser af HPAIV fra kattene,

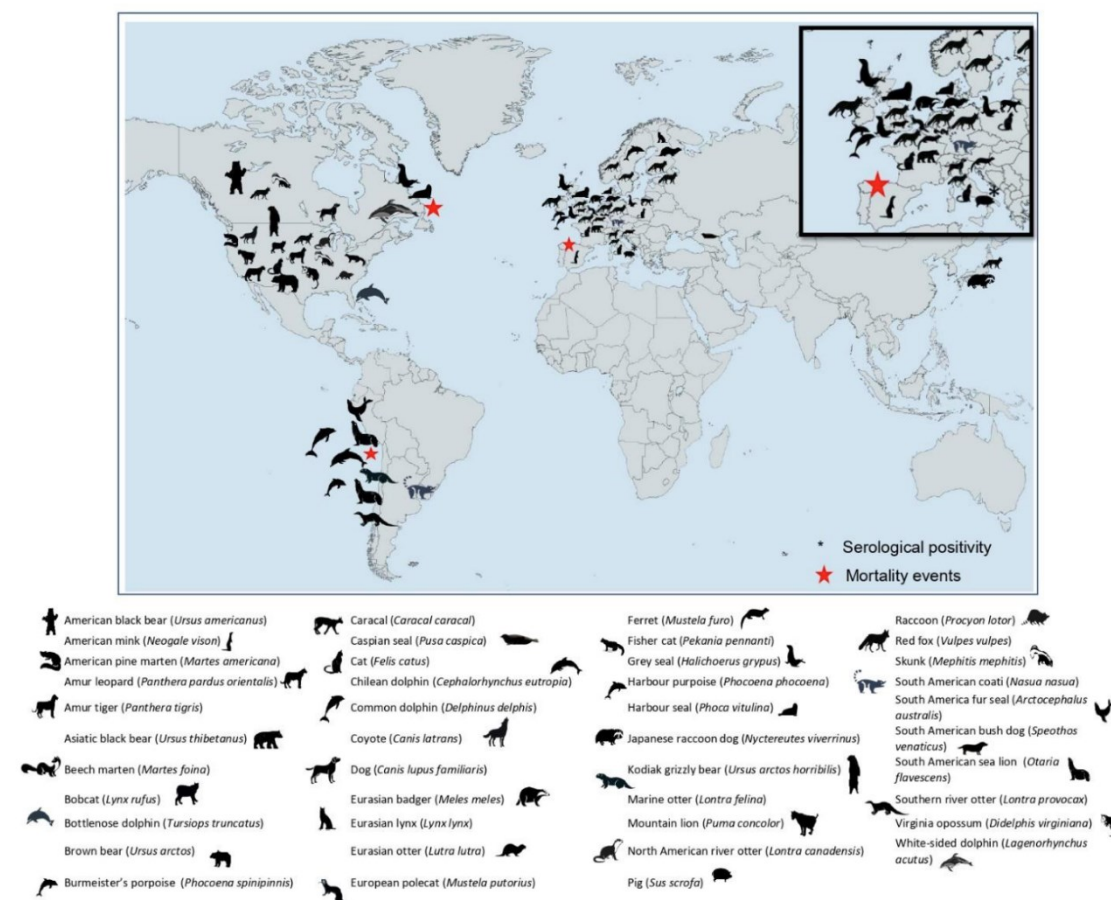


og påvisning af næsten identisk virus i en pakke kyllingekød tiltænkt humant konsum, samt epidemiologiske udredninger af kattetilfældene, anses det for sandsynligt kattene ikke blev smittet direkte fra vilde fugle, men at der var en fælles kilde til smitte af kattene, og at denne kunne være foder. Ingen mennesker blev testet positive for HPAIV i forbindelse med kontakt til de smittede katte.

I perioden fra d. 14. juli 2023 til d. 21. december 2023 er der konstateret udbrud med HPAIV H5N1 i 71 farme med ræve, mink og/eller mårhunde i regionerne Syd- og Mellemösterbotten i Finland [6]. Genetiske analyser af virus fra starten af perioden viste, at de havde stor lighed med HPAIV påvist i måger og andre vilde fugle i samme område. På denne baggrund blev det vurderet, at virus var introduceret til farmene via vilde fugle [7]. Det kunne dog ikke udelukkes, at der også havde været spredning mellem pattedyr både indenfor og mellem farmene. Der er nogle tegn på, at virus påvist på de finske pelsdyrfarme har tilpasset sig pattedyr, idet kendte pattedyrs adaptive mutationer, som fx. PB2-E627K mutationen, blev påvist i virus fra en af de smittede farme, og en anden kendt mutation, PB2-T271A, blev påvist i virus fra en anden af de smittede farme [7]. PB2-T271A mutationen blev også påvist i HPAIV H5N1 fra spanske mink [4].

Mens HPAI H5 clade 2.3.4.4b virus i pattedyr oftest er påvist i døde eller syge pattedyr, er der også rapporteret om asymptomatiske tilfælde, fx fra Italien [8], hvor en kat og fem hunde, der boede på en hobby farm med høns, gæs og ænder, fandtes H5 seropositive. Hønsene udviste kliniske tegn og var positive for HPAI H5N1 virus, mens der ikke kunne påvises virus i ænderne og gæssene, som heller ikke udviste kliniske tegn på HPAI. Virus fra hønsene havde PB2-T271A substitutionen, der er en markør for virusadaptation til pattedyr.

I Danmark er HPAIV tilhørende clade 2.3.4.4b påvist i en dødfunden sæl (subtype H5N8) og 4 dødfundne ræve i 2021 og 2022 (2 genotyper af subtype H5N1 virus) [9]. Det er uklart, om der var smitte mellem 3 af rævene, der var inficeret med samme genotype af H5N1 HPAIV. Desuden blev H5N1 HPAIV påvist i sæler i forbindelse med massedødsfald blandt sæler i området ved Avnø i august-september 2023 [10]. Hvorvidt der var sæl-til-sæl smitte er under udredning af DK-VET.



Figur 1. Eksempler på påvisning af HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b virus i pattedyr ekskl. mennesker i perioden 2016-2023 [11].

Lavpatogen fugleinfluenza (LPAI) i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale

H5 og H7 lavpatogen fugleinfluenza virus (LPAIV), og AIV med andre subtyper, cirkulerer i vilde fugle på verdensplan [12], [13], [14], [15]. AIV som fx H3N8, H6N2 og H11N2 er hyppigt påvist i Danmark (fx. [16], [17]). Da vilde fugle ikke bliver alvorligt påvirket af infektion med LPAIV og derfor for det meste påvises i den aktive overvågning for AIV i vilde fugle og fjerkræ, som er begrænset, er den præcise udbredelse af forskellige LPAIV subtyper uvis.

Patotyperne HPAIV og LPAIV for H5/H7 er defineret i høns, og definitionen gælder dermed ikke for pattedyr, herunder mennesker. Som tidligere beskrevet kan HPAIV forårsage alvorlig human sygdom, men LPAIV kan ligeledes smitte og nogle få LPAIV er også vist at kunne være dødelig i mennesker. Infektion med LPAIV i fjerkræ kan forløbe uden symptomer eller med blot milde symptomer, og som følge heraf kan virus cirkulere i fjerkræ, uden at det bemærkes.

Der er flere eksempler på infektion med LPAIV i pattedyr, herunder H10N7 virus i sæler [18], H10N4 i mink [19] og flere forskellige subtyper af LPAIV i grise [20].



Tilfælde med fugleinfluenzavirus hos mennesker

Det er ECDC/EFSAs vurdering at smitte med fugleinfluenza til mennesker forekommer sjældent, og i de fleste tilfælde er observeret efter nærkontakt med smittede fugle eller efterladenskaber fra smittede fugle [1].

Fra 2003 til d. 8. marts 2024 har World Health Organization (WHO) globalt registreret 882 tilfælde af fugleinfluenzavirus med subtypen H5N1 i mennesker fra 23 lande. Af disse tilfælde var 461 fatale (CFR=52%) [21]. Dette tal dækker over flere forskellige genotyper af H5N1.

Selvom genetiske markører, der tidligere er beskrevet at være forbundet med tilpasning til pattedyr, er blevet identificeret sporadisk i virus isoleret fra smittede pattedyr, er disse ændringer sjældent til stede i HPAIV fra smittet fjerkræ og skyldes sandsynligvis, at mutationerne er opstået i de smittede pattedyr, efter de er smittet med virus fra fugle. Der er altså ikke en klar dokumentation for, at de virus, der cirkulerer blandt fjerkræ og vilde fugle nu, har forøget zoonotisk potentiale ud over det, der kendes fra AIV generelt.

I situationsrapporten fra EFSA/ECDC december 2023 vurderes risikoen for human infektion med de clade 2.3.4.4b virus, der cirkulerer for tiden i Europa, således som lav for den generelle befolkning i EU/EEA og lav til moderat for personer, der har en arbejdsrelateret risiko eller på anden vis er eksponeret for smitte. Usikkerheden på vurderingen er angivet til høj pga. den store genetiske diversitet af clade 2.3.4.4 virus [1]. Denne vurdering er på linje med WHO, der opdaterede deres risikovurdering i december 2022 [22]. Efter udbrud af HPAI H5N1 i en spansk minkbesætning i oktober 2022 vurderede ECDC dog også, at der er en række faresignaler, der fremadrettet kan øge risikoen for infektion af mennesker med de virus, der påvises i Europa [23]. ECDC/EFSA/EURL relaterede denne øgede risiko til seks specificerede forhold, herunder den konstaterede stigning i sporadiske tilfælde, hvor virus er blevet påvist i pattedyr (Figur 1). De andre forhold var transmission til mennesker, sporadisk identifikation af virus med mutationer der er associeret med tilpasning til pattedyr, den fortsatte udvikling af virus med stor diversitet, flere tilfælde med AIV under forhold med co-eksistens af forskellige fuglearter (fx hobbybesætninger og markeder med levende fugle) samt den vidt spredte forekomst af reassorterede virus i geografiske områder med begrænset overvågning i mennesker og dyr [23]. Detaljerede studier af virus isoleret fra pattedyr har vist sporadisk identifikation af virus med mutationer forbundet med tilpasning af virus til pattedyr og dermed formodentlig til mennesker. Samlet set vurderede ECDC, at der er en øget risiko for dannelse af nye genotyper i pattedyr med mulig forøget evne til at smitte mennesker.

Tilfælde med HPAIV i mennesker

I 2023 har der i Europa været 4 tilfælde af påvisning af HPAIV i mennesker, alle i Storbritannien som led i systematisk opfølgning ved eksponering [24]. Det er uafklaret, om nogle af disse har været egentlige infektioner, eller blot har været påvisning af virus fra kontamineret slimhinder. Alle fire tilfælde havde, efter vores oplysninger, haft kontakt med smittet fjerkræ. Ingen af de europæiske tilfælde hos mennesker med HPAI H5 clade 2.3.4.4b virus har haft symptomer. Symptomatiske og alvorlige tilfælde er rapporteret globalt, også med clade 2.3.4.4b, hvilket understreger risikoen ved infektion, når personer uden nogen former for værnemidler eksponeres direkte for virus.

Udover asymptomatiske humane tilfælde, har der i løbet af 2023 været tilfælde med alvorlige sygdomsforløb med HPAIV hos mennesker. Disse humane infektioner er forekommet i Chile (clade 2.3.4.4b H5N1, n=1), Kina (clade 2.3.4.4b H5N1, n=1; H5N6, n=6), og Cambodia (clade 2.3.2.1c H5N1, n=6) [25],[26],[27],[28].



I 2024 (12. februar) har der indtil videre været fire humane tilfælde med smitte af HPAIV. Alle tilfælde har fundet sted i Cambodia og var forårsaget af Gs/Gd clade 2.3.2.1c H5N1 virus. Et af de fire tilfælde havde dødelig udgang. For alle tilfælde havde personerne været i meget tæt kontakt med tamfugle, der med stor sandsynlighed var smittet med HPAIV [28], [29], [30]. WHO har ikke ændret anbefalinger om influenza overvågning og forebyggende tiltag på baggrund af disse humane tilfælde. Der har i ingen af tilfældene været tegn på vedvarende smitte af virus fra menneske til menneske. Da HPAIV cirkulerer enzootisk i fugle i flere lande, kan der forventes yderligere sporadiske tilfælde i mennesker. Epidemiologiske og virologiske analyser tyder ikke på, at de cirkulerende virus har opnået evnen til at opretholde smitte mellem mennesker. WHO vurderer dermed risikoen for, at den generelle befolkning bliver smittet, til at være lav.

Tabel 2. Eksempler på rapporterede zoonotiske tilfælde blandt mennesker med AIV. Listen er primært baseret på oplysninger fra WHO's Avian Influenza Weekly Update 932 pr. 02.02.2024, samt CDC [31], [32].

Subtype	Patotype i høns	Antal tilfælde	Fatale tilfælde	Dødelighed	Lande	År
H3N8	LPAI	3	1	33%	Kina	2022, 2023
H5N1	HPAI	882	461	52%	Cambodia, China, Lao PDR, Vietnam, Storbritannien, USA, Chile, Ecuador	1997, 2003-2017, 2019, 2022, 2023, 2024
H5N6	HPAI	90	35	39%	Kina	2014-2018, 2020-2024
H5N8	HPAI	7	0	0%	Rusland	2021
H6N1	LPAI	1	0	0%	Taiwan	2013
H7N2	LPAI	7	0	0%	USA, Storbritannien	2002, 2003, 2007
H7N3	HPAI	5	0	0%	Storbritannien, Canada, Mexico, Italien	2004, 2006, 2012, 2013
H7N4	LPAI	1	0	0%	Kina	2017
H7N7	LPAI	1	0	0%	Storbritannien	1996
H7N7	HPAI	94	1	1%	Storbritannien, Nederlandene, Italien, Australien	1959, 1977, 1996, 2003, 2013
H7N9	LPAI/HPAI	1568	616	39%	Kina, Taiwan, Malaysia	2013-2018, 2019, 2023
H9N2	LPAI	61	2	3%	Kina, Hong Kong, Bangladesh, Egypten, Oman	1998, 1999, 2003, 2007, 2008, 2009, 2011, 2013-2017, 2019
H10N3	LPAI	1	0	0%	Kina	2021
H10N5*	LPAI	1	1	100%	Kina	2023
H10N7	LPAI	4	0	0%	Egypten, Australien	2004, 2010
H10N8	LPAI	3	2	67%	Kina	2013, 2014

*Co-infektion med human H3N2 influenza A virus



Tilfælde med LPAIV i mennesker

AIV med subtyperne, H3N8, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, og H10 i kombination med forskellige N-typer, er rapporteret at have forårsaget smitte til mennesker, men der er ikke konstateret vedvarende smitte mellem mennesker (Tabel 2). Nedenfor er de humane tilfælde, og det zoonotiske potentiale af LPAIV-infektionerne nævnt i Tabel 2, uddybet.

H3N8

Infektion med virus af subtypen H3N8 blev for første gang konstateret i mennesker i 2022. Der er rapporteret 3 humane tilfælde med H3N8, hvor en person døde. H3N8 er en af de mest almindeligt påviste subtyper af AIV i vilde fugle og tamfugle, og i særdeleshed i høns i Kina. Der er flere forskellige varianter af AIV med subtypen H3N8. Der er rapporteret om spillover-infektioner med AIV H3N8 i hos flere arter af pattedyr, herunder hunde, sæler og heste.

H6N1

Til dato (12 februar 2024) har der været ét tilfælde human smitte med H6N1. I maj 2013 blev en 20-årig kvinde fra Taiwan indlagt med influenzalignende symptomer og åndedrætsbesvær. Patientens symptomer aftog efter tre dage på oseltamivir. Patienten havde ikke haft nogen tæt kontakt med smittede fugle eller besøgt fuglemarkeder.

H7N4

Til dato har der kun været ét laboratoriebekræftet tilfælde af human smitte med LPAIV H7N4. Dette tilfælde blev rapporteret fra Kina i februar 2018. En 68-årig kvinde med underliggende komorbiditet blev smittet og udviklede lungebetændelse med influenza-lignende symptomer. Patienten kom sig efter 23 dages indlæggelse.

H7N7

Human smitte med LPAIV H7N7 er blevet rapporteret i én person. En 43-årig kvinde blev indlagt med konjunktivitis, som aftog efter fire dage. Hun blev sandsynligvis smittet ved at have stukket sit øje med et stykke halm fra hendes fjerkræstald med 26 ænder.

H7N9

I marts 2013 blev der for første gang rapporteret om zoonotiske tilfælde med IAV med subtypen H7N9 fra Kina. Virus med H7N9 subtypen var tidligere fundet fugle, men den zoonotiske variant af H7N9 virus fra Kina var ikke tidligere blevet påvist, hverken i fugle eller mennesker. Den nye H7N9 virus var det første LPAIV med dokumenteret alvorlig sygdom i mennesker [33]. I 2016 muterede dette virus til at blive højpatogent, dvs. efter fjerde bølge. Den femte bølge blev dermed forårsaget af både LPAIV og HPAIV H7N9, hvor antallet af humane smittetilfælde var betydeligt højere end de fire forrige bølger [34]. De humane tilfælde var alle forbundet med direkte kontakt eller besøg på levende fuglemarkeder. Langt de fleste tilfælde er rapporteret fra Kina. Størstedelen af tilfældene blev rapporteret mellem 2013 og 2017. Det kliniske billede varierer fra mild til meget alvorlig sygdom, hvor omtrent en tredjedel af tilfældene har været med dødelig udgang. Siden indførelse af et vaccinationsprogram mod H7N9 virus i fugle, er både antallet af udbrud i fjerkræ og påvisninger i mennesker faldet betydeligt. Siden 2018 er der kun rapporteret om få sporadiske humane tilfælde.



H9N2

AIV med subtypen H9N2 virus betragtes som enzootisk forekommende i mange lande. Der er mange genetiske varianter af H9N2 virus, som overordnet inddeles i hhv. den eurasiske og den amerikanske linje af AIV. Den amerikanske H9N2 detekteres primært i vilde fugle, hvorimod den eurasiske er bredt cirkulerende i både vilde fugle og tamfugle. Den eurasiske linje har forårsaget smitte i mennesker i Asien siden 1998. Det seneste humane tilfælde blev rapporteret fra Sichuan, Kina, i 2023.

H10Nx

H10 virus er enzootisk i både den tamme og vilde fuglepopulation globalt, og detekteres ofte på fuglemarkeder. Det første humane tilfælde med H10 var i 2004, Egypten. Smitten blev forårsaget af H10N7 AIV. Derudover har andre subtyper af H10 (H10N8 og H10N3) også forårsaget sporadisk smitte i mennesker (Tabel 2) [35]. I 2023 blev det for første gang rapporteret et humant tilfælde med H10N5. Patienten var samtidig smittet med human H3N2 influenza A virus.

Artsbarriere for aviær Influenza A virus

HPAIV

Gennem tiden har der globalt været rapporteret om sporadiske humane tilfælde af forskellige AIV i mennesker. Smitte af mennesker med HPAIV sker formodentligt sjældent og er primært konstateret hos mennesker, der har haft nærkontakt med smittede fugle eller efterladenskaber fra smittede fugle. Det er dog vigtigt at understrege, at disse virus ikke har givet anledning til udbredt smitte mellem mennesker. Dette skyldes, at de cirkulerende HPAIV er tilpasset fugle. Dette gælder også de HPAIV H5 virus der for nuværende cirkulerer i fugle i Europa, idet de har bibeholdt en præference for binding til de receptorer der findes på cellerne i fugle [1], og som virus skal binde til for at inficere sin vært.

På trods af de barrierer, der er mellem fugle og pattedyr, er det dog veldokumenteret, at nogle af de virus, der tidligere har forårsaget pandemier i mennesker (f.eks. den spanske syge i 1918) havde oprindelse i fugle, og disse virus formåede alligevel at tilpasse sig mennesker. På trods af en intensiv forskningsindsats på området er det stadig ikke helt klarlagt, hvilke genetiske forandringer et HPAIV skal gennemgå, før det kan smitte mellem mennesker, men der er bred enighed om, at mere end én ændring er nødvendig [36]. Ændringer, der menes at være involveret, kaldes i fagsprog "genetiske markører". Selvom nogle af disse nødvendige ændringer er ens for flere arter af pattedyr, er der også forskelle. Dette betyder dels, at der er forskel på hvor modtagelige forskellige pattedyr er for AIV, og dels at der er forskel på, i hvilken grad tilpasning til et givent pattedyr øger risikoen for smitte til -og mellem mennesker. Men generelt set anses barrieren mellem fugle og pattedyr at være større end barrieren mellem andre pattedyr og mennesker [37]. Dette er baggrunden for, at stigningen i antallet af observerede tilfælde med infektion af pattedyr med HPAIV og eventuel smitte imellem pattedyr, er bekymrende i forhold til en mulig tilpasning af HPAIV til mennesker.

For sæson 2023/2024 er der indtil nu detekteret mindst 14 forskellige genotyper af HPAI H5 clade 2.3.4.4b virus i fugle i Europa. Hidtil har de clade 2.3.4.4b virus, der cirkulerer i Europa, udvist de genetiske karakteristika for AIV, som er tilpasset fugle. I sjældne tilfælde er der påvist markører i virus fra fugle, der er forenelige med tilpasning til pattedyr, og oftere er disse markører set i virus, der er isoleret fra pattedyr [1].



LPAIV og andre AIV

For LPAIV såvel som HPAIV er transmissionen fra fugle til mennesker sporadiske tilfælde, og resultatet af direkte eller indirekte eksponering af inficerede levende eller dødt fjerkræ eller kontaminerede miljøer. På samme vis som HPAIV, har der kun været sjældne tilfælde af human til human smitte og der er ikke konstateret udbredte smittekæder.

Ved sammenligning af LPAIV H7N9 og HPAIV H7N9 fra femte epidemiske bølge i Kina, 2016-2017, viste det sig, at HPAIV H7N9 havde en øget virulens, hvilket resulterede i en højere dødelighed blandt eksperimentelt inficerede dyr. Derudover havde disse virus en øget hjernetropisme i både fritter og mus [38]. Et andet studie belyste derudover, at den højpatogene variant af H7N9 havde en øget præference for både receptorer på humane og aviære celler [39]. Af de få HPAIV H7N9 humane tilfælde der fandt sted i Kina i 2016-2017, tyder det på, at tilfælde med den højpatogene variant havde en hurtigere sygdomsudvikling samt sværere sygdomsgrad med en højere dødelighed i forhold til LPAIV H7N9 [40].

AIV der har forårsaget human smitte, så som H5N6, H7N9, H10N8, har indeholdt interne gener som har oprindelse i H9N2 virus [41], [42]. Derudover har man via retrospektive undersøgelser vist at clade 0 HPAIV H5N1 modtog dets interne genkasette (gensegmenter, der ikke koder for overfladeproteiner) fra H9N2 virus. Den fortsatte cirkulation af H9N2 virus øger risikoen for yderligere reassorteringer med andre AIV og kan dermed drive fremkomsten af fremtidige zoonotiske virus.

I Danmark og andre europæiske lande er humane tilfælde med LPAIV så vidt vides aldrig blevet rapporteret.

Svineinfluenza i Europa og Danmark og zoonotisk potentiale

Overordnet set er der tre subtyper af influenza A virus (IAV), H1N1, H1N2 og H3N2, der cirkulerer endemisk i svinepopulationer verden over, selvom grise også kan være modtagelige for andre IAV-subtyper af avier og human oprindelse [43], [44], [45]. Genetisk og antigen diversitet inden for disse svine IAV (swIAV)-subtyper overstiger den der ses hos mennesker, sandsynligvis som en delvis konsekvens af den intensive svineproduktion, hvilket har ledt til et konstant flow af naive individer og kontinuerlig cirkulation af swIAV i de enkelte besætninger i flere måneder eller år [45], [46]. Svinebesætninger kan betragtes som isolerede populationer, hvor swIAV ændrer sig i separate evolutionære mønstre gennem mutationer og reassorteringer, hvilket resulterer i cirkulation af swIAV med karakteristiske genetiske afstamninger i forskellige geografiske regioner. SwIAV af den samme subtype (f.eks. H1N1) kan derfor eksistere med forskellige antigene egenskaber og kombinationer af gener (genotyper), afhængigt af deres afstamning og geografiske placering. Dette kan blive yderligere kompliceret af global handel med levende grise samt introduktioner af den humane sæsoninfluenza til grise [47], [48], [49], [50].

Fremkomsten af swIAV der cirkulerer endemisk i svinebesætninger i Danmark følger i hovedtræk samme oprindelse og tidslinjer som i resten af Europa, men indeholder også separate introduktioner og reassorteringer med human sæsoninfluenza, som er opstået i de danske svinepopulationer [50], [51]. Subtypen H1N1 af den afstamning, der kaldes "classical swine", blev første gang påvist i europæiske svinebesætninger i 1976 efter import af grise fra USA [52]. Efterfølgende spredte den sig over hele Europa, men blev allerede i 1979 udkonkurreret og erstattet af en ny H1N1 virus, der var af "Eurasian avian-like" afstamning og introduceret fra fugle. Efter H3N2 "Hongkong-influenza"-pandemien hos mennesker i 1968,



blev efterkommere af denne H3N2 virus, der siden har cirkuleret som sæsoninfluenza hos mennesker, introduceret til grise i 1973. Efterfølgende opstod en reassortet H3N2 virus med H3 HA- og N2 NA-generne fra 1973 H3N2 virussen i en reassortering med de interne gener (gensegmenter, der ikke koder for overfladeproteiner) fra "Eurasian avian-like" H1N1 virussen, som begyndte at co-cirkulere i midten af 1980'erne (H3swN2sw) [53]. I Danmark blev "Eurasian avian-like" H1N1 første gang påvist i 1981, mens den svine-adaptede H3swN2sw virus blev påvist i 1990. I 2003 dukkede en ny, reassortet H1N2 virus (H1avN2sw) op i Danmark indeholdende gensegmenter fra disse to vira (HA og interne gener fra "Eurasian avian-like" H1N1 og N2 fra H3swN2sw). Denne H1avN2sw virus var således forskellig fra den H1N2 virus (reassortet mellem H3swN2sw virussen og human sæsoninfluenza H1N1), der opstod og dominerede resten af Europa i 1995, men aldrig kom ind i de danske svinebesætninger [48], [54]. Efter den pandemiske spredning hos mennesker af en ny, reassortet H1N1 virus fra grise i løbet af 2009, blev denne H1N1pdm09 virus spredt til europæiske svinebesætninger af flere omgange og blev første gang påvist i Danmark i løbet af 2010 [50], [51]. Siden da har en betydelig stigning i reassorteringer af swIAV samt introduktioner af andre humane IAV ført til observation af omkring 35 forskellige genotyper af svineinfluenza i danske svinebesætninger siden overvågningen startede i 2011 [55], [56]. Af disse har de mest prævalente genotyper i de seneste år været H1avN2sw, H1N1pdm09 samt en reassortet H1N1pdm09 virus indeholdende "Eurasian-avian like" N1 (H1pdmN1av), som er observeret i stigende grad i forbindelse med overvågningen af IAV i grise siden 2018 [55], [57], [58]. H3N2 virus har aldrig været særligt prævalent i de danske svinebesætninger, og H3swN2sw er ikke observeret siden 2014 [50].

Der har været udført en systematisk passiv overvågning af IAV i grise i Danmark siden 2011, og i 2023 havde 59 % af indsendelserne fra 496 danske besætninger, der blev testet for swIAV, mindst én positiv prøve, hvilket viser, at swIAV er vidt udbredt i danske besætninger [58]. IAV smitter oftest grise omkring fravænningsperioden, og grundet de nuværende besætningsstørrelser og management systemer, kan virus i de fleste besætninger cirkulere året rundt. I overvågningsprogrammet foretages genetisk karakterisering af de påviste virus, og der er aldrig påvist aviær influenza (AIV) i danske svin. Da overvågningen primært er baseret på prøver fra grise med kliniske tegn på influenza (passiv overvågning), kan det dog ikke udelukkes, at grise har været smittet, uden at der er indsendt prøver til test. Prævalensen af IAV i danske udegående grise blev undersøgt i ca. 20 besætninger i 2023. Der blev i den undersøgelse ikke påvist AIV (DK-VET; upubliceret data)

Tilfælde med svineinflenzavirus (swIAV) hos mennesker

Der er gennem tiden rapporteret om sporadiske tilfælde af swIAV hos mennesker, både i Europa og resten af verden (Tabel 3). Disse tilfælde kan ofte korreleres med direkte kontakt til grise, f.eks. ved arbejde på svinebesætninger, slagterier, eller ved deltagelse og tæt kontakt med grise på dyrskuer. Med undtagelse af den pandemiske H1N1 virus, der spredtes fra grise til mennesker i 2009 (H1N1pdm09), har ingen andre rapporterede tilfælde af smitte fra grise til mennesker ledt til videre smitte mellem mennesker. I få tilfælde har der været rapporteret om små udbrud med flere inficerede mennesker, hvilket sandsynligvis har skyldtes en fælles smittekilde fra grise, nærmere end smitte fra menneske-til-menneske [59], [60], [61].

I mange af de rapporterede tilfælde af zoonotisk influenza fra grise har de inficerede personer haft influenza-lignende symptomer og et mildt forløb. Derfor kan der reelt være mange uopdagede tilfælde, da



symptomerne kan være svære at skelne fra sæson-influenza symptomer, og smittede personer ikke nødvendigvis bliver testet for influenza [61].

Ifølge ECDC, har der siden 2011 globalt været rapporteret om 75 tilfælde hos mennesker med swIAV af subtypen H1N1v, hvoraf 19 tilfælde var i Europa [62]. Også H1N2v er rapporteret hos mennesker med 5 tilfælde i Europa siden 2018 og 50 tilfælde globalt siden 2005 [63]. Subtypen H3N2v har indtil nu ikke været rapporteret i forbindelse med zoonotiske tilfælde i Europa, men er rapporteret fra især USA (Tabel 3). Dette kan hænge sammen med, at swIAV af subtypen H3N2 ikke cirkulerer i særlig stort omfang i Europa, og at den variant af H3N2, der har været involveret i de amerikansk udbrud, ikke er påvist i europæiske grise. De fleste zoonotiske tilfælde i Europa har været forårsaget af swIAV med genotyper der stammer fra "Eurasian avian-like" H1N1, som også cirkulerer i langt større omfang i europæiske svinebesætninger [61], [64].



Tabel 3: Eksempler på rapporterede zoonotiske tilfælde med swIAV hos mennesker de seneste 10 år. Tabellen er baseret på årlige og opsummerende rapporter fra ECDC og WHO, og enkelte tilfælde kan mangle i opgørelsen. Subtyper er angivet med et "v", som står for "variant" og bruges til at betegne swIAV observeret i mennesker.

År	Tilfælde i alt	Subtype	Tilfælde	Lande (tilfælde)	Referencer
2014	6	H1N1v	1	USA (1)	[65]
		H1N2v	2	Sverige (2)	
		H3N2v	3	USA (3)	
2015	7	H1N1v	3	USA (3)	[66]
		H1N2v	1	Brasilien (1)	
		H3N2v	3	USA (3)	
2016	26	H1N1v	3	Holland (1), Italien (1), Schweiz (1)	[67]
		H1N2v	4	USA (4)	
		H3N2v	19	USA (18), Canada (1)	
2017	68	H1N1v	2	Schweiz (1), USA (1)	[68]
		H1N2v	4	USA (4)	
		H3N2v	62	USA (62)	
2018	16	H1N2v	14	USA (13), Holland (1)	[69], [70]
		H3N2v	2	Australien (1), USA (1)	
2019	2	H1N1v	2	USA (1), Kina (1)	[71]
2020	12	H1N1v	8	Kina (5), USA (1), Tyskland (1), Holland (1)	[72]
		H1N2v	3	Brasilien (2), Canada (1)	
		H3N2v	1	USA (1)	
2021	35	H1Nxv	1	USA (1)	[73], [74]
		H1N1v	17	Danmark (2), Tyskland (1), Canada (1), Kina (5), USA (7), Brasilien (1)	
		H1N2v	10	Østrig (1), Frankrig (1), Canada (2), Taiwan (1), USA (5)	
		H3N2v	7	Australien (1), Canada (1), USA (3), Brasilien (2)	
2022	16	H1N1v	4	Tyskland (1), Kina (2), Brasilien (1)	[75]
		H1N2v	7	Holland (1), USA (5), Taiwan (1)	
		H3N2v	5	USA (5)	
2023	10	H1N1v	5	Kina (2), Brasilien (1), Holland (1), Schweiz (1)	[76], [77], [78], [79]
		H1N2v	4	Taiwan (1), USA (2), Storbritannien (1)	[78], [79], [80], [81]
		H3Nxv	1	USA (1)	[81]
2024	2	H1N1v	2	Brasilien (1), Spanien (1)	[74], [82]



Artsbarriere for svineinfluenzavirus

På trods af at swIAV og human IAV har store ligheder i forhold til subtyper, samt at cirkulerende swIAV i mange tilfælde er opstået og har udviklet sig efter overførsel af human IAV til grise, er der en artsbarriere mellem grise og mennesker, der forhindrer effektiv videre transmission af virus indenfor en art efter smitte mellem arter. Hvilke specifikke virale- eller værts-faktorer, der muliggør udveksling af IAV mellem grise og mennesker, er stadig stort set ukendte. Der er dog gjort nogle fremskridt, især i retning af identifikation af adaptive signaturer der tillader AIV at inficere pattedyr, hvilket også kan have relevans for smitte mellem grise og mennesker [83]. Nogle af de faktorer, man ved har betydning for IAVs evne til at formere sig i en vært, omhandler de overfladeproteiner (HA og NA), som bruges til at binde til og inficere værtsceller, samt hvilke receptorer der er til stede på værtscellerne. IAV, der cirkulerer i mennesker og grise, har overfladeproteiner, der er tilpasset binding til en type af receptorer, der er udbredt i de øvre luftveje hos grise og mennesker, mens de fleste AIV er tilpasset binding til en anden type af receptorer, der findes i større omfang hos fugle [84], [85]. Andre vigtige faktorer omhandler evnen til at replicere virusgenomet, der bl.a. påvirkes af temperaturer i værtscellerne, som er forskellige i hhv. fugle (ca. 41 °C) og de øvre luftveje hos grise (ca. 37 °C) og mennesker (ca. 33 °C). Mutationer, der påvirker temperaturfølsomheden af specifikke influenza-vira kan altså være med til at øge effektiv formering af virus i en ny vært [84]. En tredje vigtig faktor er virus' evne til at overkomme forskellige typer af immunrespons fra værten, som sandsynligvis også udgør en stor del af artsbarrieren for IAV mellem grise og mennesker. Det er f.eks. observeret, at IAV kan have forskellige mutationer, der medfører resistens over det humane immunprotein, MxA, hvilket kan øge virussens evne til at formere sig i menneskelige celler og potentielt føre til mere alvorlige infektioner hos mennesker. Både det virus, der forårsagede H1N1 pandemien i 1918, samt H1N1pdm09 virussen der gav anledning til pandemien i 2009 indeholdt sådanne MxA resistens mutationer [86], og det samme er gældende for de fleste "Eurasian avian-like" IAV, der pt. cirkulerer i europæiske svinebesætninger [64], [87]

Analyse af den genetiske sammensætning af et nyt virus kan ikke alene anvendes til at forudsige om et virus har forsøget zoonotisk potentiale. For at vurdere det zoonotiske og pandemiske potentiale af specifikt fremkomne IAV fra dyr med påvist smitte til mennesker, ændring i epidemiologiske spredningsmønstre eller med bekymrende genetiske ændringer, anvendes internationalt "Tool for influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA), version 2" der er udviklet af WHO i 2020 [88]. Formålet med TIPRA er bl.a. at støtte en rettidig og ajourført risikovurdering for influenzavirus med zoonotisk/pandemisk potentiale. Med TIPRA værktøjet foretages en vurdering af risikoen for, at mennesker smittes, ved systematisk scoring af et virus biologiske egenskaber kombineret med epidemiologiske data. Endvidere foretages en vurdering af impact i det tilfælde, at virusset spredes til og mellem mennesker. TIPRA indeholder syv risikoelementer til vurdering af sandsynligheden for, at et virus smitter til mennesker, samt fem elementer der beskriver impact for populationen, hvis dette sker. For hvert virus vurderes alle elementer på en skala fra 1-10, hvorved der opnås en samlet score (point estimate) for hvert virus for hhv. sandsynlighed og impact.



Symptombillede ved zoonotisk influenza

Infektion med fugle- og svineinfluenzavirus i mennesker kan forløbe asymptomatisk eller forårsage sygdom lige fra mild øvre luftvejsinfektion med feber, ondt i halsen, hoste og besværet vejrtrækning til svær lungebetændelse, akut respiratorisk distress-syndrom, shock og død. Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré er blevet rapporteret hyppigere ved A(H5N1)-infektion. Konjunktivitis er også blevet rapporteret ved influenza med subtypen H7.

Atypiske symptomer kan fx involvere det centrale nervesystem, og influenza-diagnosen bør overvejes som differentialdiagnose til encefalitis, meningoencefalitis eller encefalopati [89].

Sygdomstræk såsom inkubationsperiode, symptomernes sværhedsgrad og kliniske udfald varierer afhængigt af den virus, der forårsager infektionen, men manifesterer sig hovedsageligt med luftvejssymptomer.

4. Vurdering af kvaliteten af evidens

I forhold til hvor udbredt IAV i dyr er globalt, har der helt overordnet set været meget få rapporterede tilfælde med zoonotisk (fra dyr til menneske) transmission af IAV. I langt de fleste tilfælde er det enkeltstående cases uden tegn på yderligere transmission fra menneske til menneske. Der er manglende viden om de eksakte mekanismer, der skal til for at et influenzavirus smitter fra dyr til mennesker og erhverver evnen til at sprede sig mellem mennesker. Derfor er evidensgrundlaget for at foretage indeværende risikovurdering sparsomt. Risikovurderingen bygger derfor på antagelser ud fra den eksisterende viden. Kvaliteten af evidensen er vurderet ud fra kriterierne i Bilag 1, Tabel 1.1.

I forhold til viden om smitte til mennesker med svine- eller fugleinfluenzavirus, vurderes kvaliteten af evidensen til at være **ikke tilfredsstillende**. Dette skyldes, at der globalt set kun er rapporteret relativt få humane tilfælde med svine- og fugleinfluenzavirus (Tabel 2 og 3). Formodningen er dog, at der er et mørketal af ukendt størrelse. Da infektion med svineinfluenzavirus hos mennesker jvf. de rapporterede tilfælde, kan have et symptombillede, der varierer fra asymptomatisk, milde symptomer, influenza-lignende symptomer til alvorlig sygdom, antages det at især de mildeste tilfælde ikke påvises. For infektion med fugleinfluenzavirus er symptombilledet ligeledes med stor variation, men hvor de fleste rapporterede tilfælde gennem tiderne har været alvorlige og med en høj dødelighed i nærheden af 50%. Derfor kan det for fugleinfluenzavirus også formodes, at der er et mørketal, som dog nok er mindre end for svineinfluenza. Derudover er der meget lidt viden om de eksakte mekanismer, der ligger bag evnen til at smitte til mennesker for et svineinfluenzavirus. Der er lidt mere viden i forhold til fugleinfluenzavirus, hvor der er nogle få kendte faktorer blandt andet receptorbinding og markører i polymerasegener, der er associeret med tilpasning til pattedyr. Men overordnet set mangler der viden for mekanismerne bag smitte til mennesker for både svine- og fugleinfluenzavirus. Den manglende evidens betyder, at der er en større grad af usikkerhed og derfor et bredt spænd for de estimerede sandsynligheder for smitte med svineinfluenzavirus til mennesker, der er angivet i Tabel 5.



5. Risikovurdering

Risikovurderingen er baseret på scenarier ud fra de mest sandsynlige eksponeringer for fugle -og svineinfluenza i dansk regi. Scenarierne er udvalgt til fjerkræbesætninger og vilde fugle i naturen, inficerede med henholdsvis HPAIV med subtyperne H5 og H7, LPAIV med subtyperne H5 og H7 samt AIV med andre subtyper end H5 eller H7. For svineinfluenza er scenarierne henholdsvis svinebesætninger med inficerede dyr og døde inficerede grise på svineslagterier. Eksperterne har vurderet de forskellige scenarier ved høj, moderat og lav eksponering for virus som defineret og eksemplificeret ud fra danske forhold (Tabel 1).

Besvarelse af spørgsmålene 1-3 er sammenfattet i Tabel 4 og baserer sig på den ovenfor beskrevne evidens.

Spørgsmål 1-3:

1. Hvilke influenza A virus hos dyr er observeret at have medført smitte til mennesker? (i Danmark og resten af verden)
2. For hvilke influenza A typer fra dyreværter er der observeret smitte mellem mennesker? (i Danmark og resten af verden)
3. Hvad er den observerede alvorlighed af sygdom hos mennesker, der er smittet med influenza A fra forskellige dyreværter?

Tabel 4. Observeret smitte til mennesker, observeret smitte mellem mennesker og observeret alvorlighed af human sygdom fra influenza A virus i fugle og grise. Sammenfattende svar på spørgsmål 1-3.

Scenarie	Observeret smitte til mennesker	Observeret smitte mellem mennesker	Observeret alvorlighed af human sygdom
	Ja/nej*	Ja/nej*	Kort beskrivelse af symptomer
FJERKRÆ			
Fjerkræbesætning smittet med H5/H7 HPAI	Ja, eksempler i Tabel 2	Muligvis. Der er beskrevet tilfælde med mulig smitte fra menneske til menneske, men ikke tilfælde med udbredt smitte mellem mennesker.	Fra ingen eller milde symptomer til alvorlige symptomer og dødsfald.
Fjerkræbesætning smittet med H5/H7 LPAI	Ja. Eksempler i Tabel 2.	Der er beskrevet tilfælde med mulig smitte fra menneske til menneske for H7N9 virus, det er uklart hvilke/om det var HPAI eller LPAI H7N9 virus i de pågældende tilfælde.	Fra ingen eller milde symptomer til alvorlige symptomer og dødsfald.
Fjerkræbesætning smittet med andre IAV	Ja. Eksempler i Tabel 2.	Nej	Fra ingen eller milde symptomer til alvorlige symptomer og dødsfald.



VILDE FUGLE			
Vilde fugle i naturen smittet med H5/H7 HPAI	Nej	Nej	-
Vilde fugle i naturen smittet med H5/H7 LPAIV	Nej	Nej	-
Vilde fugle i naturen smittet med andre subtyper	Nej	Nej	-
GRISE			
Svinebesætninger smittet med svineinfluenza	Ja	Ja. Eksempelvis 2009 pandemien, men de andre tilfælde har været enkeltstående uden vedvarende smitte fra menneske til menneske.	Fra ingen eller milde symptomer til influenzalignende symptomer, og i få tilfælde alvorlige symptomer og dødsfald.
Svineslagteri med inficerede døde dyr/kroppe	Ja. Der har globalt været rapporteret få cases med svineinfluenza i forbindelse med slagting i bl.a. USA [90] og Danmark [91]. I tilfældene var det uvist om smitekilden var fra eksponering til levende grise eller slagtekroppe.	Ja. Eksempelvis 2009 pandemien, men i de andre tilfælde har været enkeltstående uden vedvarende smitte fra menneske til menneske.	Fra ingen eller milde symptomer til influenzalignende symptomer, og i få tilfælde alvorlige symptomer og dødsfald.

Med "Nej" menes ikke så vidt arbejdsgruppen for denne risikovurdering er bekendt med og har kunnet finde litteratur på. "-", ikke relevant.

Spørgsmål 4 er besvaret ud fra en vurdering af den indsamlede evidens. Den anvendte metode er en semi-formaliseret ekspertvurdering, hvor eksperterne først individuelt foretager en vurdering af spørgsmålet og herefter ved en faciliteret diskussion bliver enige om et svar fra gruppen af eksperter, hvilket rummer både usikkerhed i forhold til kvalitet af evidens samt eksperternes eventuelle forskellige vurderinger. Ved vurderingen er anvendt kvantitative estimater for sandsynlighed som anført i Bilag 2, Tabel 2.1.

Eksperternes vurdering fremgår af Tabel 5.

Spørgsmål 4:

4. Hvad er sandsynligheden for, at én person bliver smittet i Danmark med influenza A fra en dyrevært, hvis personen eksponeres for virus under scenarierne i tabel 1?



Tabel 5. Eksperternes vurdering af sandsynligheden for, at én person bliver smittet i Danmark med influenza A virus fra en dyrevært, hvis personen kan blive eksponeret for virus under scenarierne beskrevet i Tabel 1.

Scenarie	Eksponeringsgrad (jf. tabel 1)		
	Høj eksponering	Moderat eksponering	Lav eksponering
FJERKRÆ			
Fjerkræbesætning smittet med H5/H7 HPAI	0,01-1	0,001-0,01	<0,0001-0,001
Fjerkræbesætning smittet med H5/H7 LPAI	0,0001-0,01	<0,0001	<0,0001
Fjerkræbesætning smittet med andre IAV	0,0001-0,01	<0,0001	<0,0001
VILDE FUGLE			
Vilde fugle i naturen smittet med H5/H7 HPAI	0,001-0,01	<0,0001	<0,0001
Vilde fugle i naturen smittet med H5/H7 LPAIV	0,0001-0,001	<0,0001	<0,0001
Vilde fugle i naturen smittet med andre subtyper	0,0001-0,001	<0,0001	<0,0001
GRISE			
Svinebesætninger smittet med svineinfluenza	0,001-1	0,0001-0,01	<0,0001
Svineslagteri med inficerede døde dyr/kroppe	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Fugleinfluenza

Ved høj eksponering for HPAI H5/H7 i en fjerkræbesætning antages personer at være i kontakt med en massiv mængde virus. I dette scenarie vurderes sandsynligheden for, at virus kan smitte til mennesker at være meget usandsynlig til usandsynlig (0,01-1 %). Sandsynligheden for infektion vurderes at falde med eksponeringsgraden, idet tæt kontakt med virus, der udskilles fra levende fugle, vurderes at være af afgørende betydning.

For LPAIV med subtyperne H5, H7 eller andre subtyper, vurderes sandsynligheden for infektion af mennesker ved høj eksponering at være ekstremt usandsynlig til meget usandsynlig (0,0001-0,1 %). Sandsynligheden for infektion vurderes at falde med eksponeringsgraden, idet tæt kontakt med virus vurderes at være af afgørende betydning. Sandsynligheden for smitte til mennesker vurderes at være lavere end ved eksponering for HPAIV inficerede dyr, fomitter og omgivelser, baseret på et forventet lavere niveau af virusudskillelse og en langsommere smittegang fra fugl til fugl for LPAIV end for HPAIV.

I forhold til vilde fugle i naturen vurderes sandsynligheden for infektion af mennesker ved eksponering for fugle inficeret med HPAIV at være meget usandsynlig (0,001-0,01%). Sandsynligheden vurderes at falde med faldende eksponeringsgrad, og er lavere end ved kontakt med HPAIV inficerede fjerkræbesætninger. Denne vurdering er baseret på den antagelse, at kontakt med vilde fugle i naturen inkluderer færre dyr, og at det foregår i det fri. Dermed eksponeres personer for færre viruspartikler pga. fortynding af virus i luften. Sandsynligheden for infektion vurderes at falde med eksponeringsgraden.



Svineinfluenza

Ved høj eksponering for svineinfluenza vurderes sandsynligheden for, at virus kan smitte til mennesker at være meget usandsynlig til usandsynlig (0,001-1%), og faldende ved lavere niveauer af eksponering. Ved vurderingerne er den tilgængelige evidens taget i betragtning, og det vurderes, at risikoen afhænger af en række faktorer relateret til både virus' egenskaber og værten. For svineinfluenza er der flere rapporteringer om sporadiske, enkeltstående tilfælde, uden yderligere spredning blandt mennesker. Undtagelsen var den seneste influenzapandemi i 2009, der var forårsaget af et på det tidspunkt tilsyneladende nyopstået svineinflenzavirus. Det er formodningen, at svineinflenzavirus skal tilpasses den humane vært for at sprede sig effektivt. Mennesker og grise har flere ligheder i forhold til modtagelighed for influenzavirus, og der er også en løbende udveksling af virus de to værter imellem. Dog er der en værtsbarriere, der tilsyneladende forhindrer effektiv transmission. Det formodes også, at der kan være en større eller mindre grad af krydsimmunitet i den humane befolkning overfor svineinflenzavirus, der har haft oprindelse i den humane befolkning eller som har lighed med virus, der cirkulerer i mennesker. Da de påviste humane tilfælde med svineinflenzavirus overvejende, har givet anledning til symptomer, der er milde eller influenza-lignende, formodes det at tilfælde kan gå uopdaget hen. Dette begrundes i, at der ikke nødvendigvis er behov for kontakt til sundhedssystemet, hvor et tilfælde i givet fald ville kunne påvises. Det antages derfor, at der er et ukendt mørketal, der formodentligt er større end de aktuelt rapporterede tilfælde.

Ved ophold i en inficeret svinebesætning med høj belægningsgrad, er formodningen, der er anvendt i vurderingerne, at virusmængden er høj, og lavere udenfor staldområdet. Ved vurdering af sandsynligheden for smitte på slagteri, har vi valgt at fokusere på kontakten til de døde grise, da håndteringen af de levende grise vurderes at indgå i besætningsscenariet. For høj eksponering på svineslagteri ved håndtering af døde dyr/kroppe vurderes sandsynligheden for smitte til mennesker som næsten umuligt (<0,0001%). Denne vurdering er foretaget ud fra overvejelsen om, at svineinfluenza er en lokal infektion i respirationsvejene, og håndtering af respirationsvejsorganerne udtages som oftest hele (pluks der indeholder lunger og luftrør), og udgør en mindre del af arbejdet med de døde dyr/kroppe.



6. Konklusion

Fugleinfluenza

Der er rapporteret om påvisning af HPAI H5 virus i mennesker med en høj case-fatality rate særligt i Asien i perioden 2003-2023, men der forventes at være et stort mørketal, fordi infektionen kan være asymptomatisk, og fordi smittede personer med lettere symptomer ikke opsøger læge og derved ikke testes. I forbindelse med HPAI clade 2.3.4.4b H5 epizootien, har der, på trods af den massive udbredelse af virus, kun været rapporteret om enkelte tilfælde af påvisning af HPAI H5 virus i Europa og Nordamerika, hvoraf flere af disse tilfælde antages at være "kontaminering" af personer og ikke egentlige infektioner.

Både for HPAIV og LPAIV med subtyperne H5 og H7, samt AIV med andre subtyper end H5 og H7, er der observeret smitte til mennesker. Der er ikke observeret udbredt smitte mellem mennesker, men der er eksempler på mulig smitte fra et menneske til et andet (Tabel 2). Alvorligheden af sygdom hos mennesker rangerer fra ingen eller milde symptomer til alvorlige symptomer og dødsfald, og er ikke direkte relateret til alvorligheden af sygdom i fugle.

Den største sandsynlighed for smitte af mennesker med influenzavirus fra fugle er vurderet at være ved høj eksponering for HPAI H5/H7. I dette tilfælde vurderes sandsynligheden for, at virus vil smitte mennesker at være ekstremt usandsynlig til meget usandsynlig (0,01-1 %). Vurderingen er baseret på, at personen er i kontakt med en massiv mængde virus, som der må forventes at være inde i en smittet besætning i det rum, hvor de smittede dyr befinder sig, sammenholdt med en forventet ikke-eksisterende immunitet overfor disse virus for den eksponerede person. Sandsynligheden for infektion med influenzavirus fra fugle vurderes at falde med eksponeringsgraden, idet tæt kontakt med virus vurderes at være af afgørende betydning.

Svineinfluenza

swIAV i grise har i et mindre antal tilfælde globalt set vist sig at kunne smitte til mennesker, men udover influenzapandemien i 2009, der var forårsaget af et nyopstået swIAV, er det i langt de fleste tilfælde sporadiske, enkeltstående begivenheder uden yderligere transmission mellem mennesker. Rapporterede symptomer med swIAV hos mennesker har rangeret fra asymptomatiske/milde symptomer til influenzalignende symptomer og i få tilfælde alvorlig sygdom. Vi vurderer, at sandsynligheden for smitte til mennesker med swIAV er meget usandsynlig til usandsynlig (0,001-1%) ved høj eksponering i en inficeret svinebesætning, ekstremt usandsynlig til meget usandsynlig (0,0001-0,01%) ved moderat eksponering, og næsten umuligt (<0,0001%) ved lav eksponering. Vi vurderer, at sandsynligheden for smitte til mennesker med swIAV er næsten umuligt (<0,0001%) ved høj, moderat og lav eksponering på svineslagterier med inficerede døde dyr/kroppe.

Evidensen, der ligger til grund for vurderingerne, er vurderet at være ikke tilfredsstillende, og usikkerheden afspejles i brede intervaller for de vurderede sandsynligheder.



Referencer

- [1] C. Adlhoch *et al.*, "Avian influenza overview September–December 2023," *EFSA Journal*, vol. 21, no. 12, Dec. 2023, doi: 10.2903/j.efsa.2023.8539.
- [2] P. Alarcon *et al.*, "Comparison of 2016–17 and Previous Epizootics of Highly Pathogenic Avian Influenza H5 Guangdong Lineage in Europe," *Emerg Infect Dis*, vol. 24, no. 12, pp. 2270–2283, Dec. 2018, doi: 10.3201/eid2412.171860.
- [3] A. Pohlmann *et al.*, "Has Epizootic Become Enzootic? Evidence for a Fundamental Change in the Infection Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza in Europe, 2021," *mBio*, vol. 13, no. 4, pp. e00609–22, Aug. 2022, doi: 10.1128/mbio.00609–22.
- [4] M. Agüero *et al.*, "Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022," *Eurosurveillance*, vol. 28, no. 3, Jan. 2023, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001.
- [5] L. Rabalski *et al.*, "Emergence and potential transmission route of avian influenza A (H5N1) virus in domestic cats in Poland, June 2023," *Eurosurveillance*, vol. 28, no. 31, Aug. 2023, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2300390.
- [6] "Avian influenza in Finland - Finnish Food Authority." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ruokavirasto.fi/en/animals/animal-health-and-diseases/animal-diseases/poultry/avian-influenza/avian-influenza-in-finland/>
- [7] E. Lindh *et al.*, "Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection on multiple fur farms in the South and Central Ostrobothnia regions of Finland, July 2023," *Eurosurveillance*, vol. 28, no. 31, Aug. 2023, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2300400.
- [8] A. Moreno *et al.*, "Asymptomatic infection with clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in carnivore pets, Italy, April 2023," *Euro Surveill*, vol. 28, no. 35, Aug. 2023, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.35.2300441.
- [9] Y. Liang, C. K. Hjulsager, T. K. Jensen, A. S. V Hammer, M. T. Ovesen, and L. E. Larsen, "Characterization of high pathogenicity avian influenza H5Nx viruses from a wild harbor seal and red foxes in Denmark, 2021 and 2022," *Influenza Other Respir Viruses*, vol. 17, no. 10, p. e13208, Oct. 2023, doi: 10.1111/irv.13208.
- [10] "Udbrud af fugleinfluenza i sæler – Københavns Universitet." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://dkvet.dk/nyheder/2023/udbrud-af-fugleinfluenza-i-saeler/>
- [11] C. Adlhoch *et al.*, "Avian influenza overview April – June 2023," *EFSA Journal*, vol. 21, no. 7, Jul. 2023, doi: 10.2903/j.efsa.2023.8191.
- [12] Y.-N. Lee *et al.*, "Genetic characteristics and pathogenesis of H5 low pathogenic avian influenza viruses from wild birds and domestic ducks in South Korea," *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 12151, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-68720-w.
- [13] J. Tian *et al.*, "H5 low pathogenic avian influenza viruses maintained in wild birds in China," *Vet Microbiol*, vol. 263, p. 109268, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.vetmic.2021.109268.
- [14] M. Wille *et al.*, "Australia as a global sink for the genetic diversity of avian influenza A virus," *PLoS Pathog*, vol. 18, no. 5, p. e1010150, May 2022, doi: 10.1371/journal.ppat.1010150.
- [15] S. Youk, D.-H. Lee, M. L. Killian, M. J. Pantin-Jackwood, D. E. Swayne, and M. K. Torchetti, "Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N3) Virus in Poultry, United States, 2020," *Emerg Infect Dis*, vol. 26, no. 12, pp. 2966–2969, Dec. 2020, doi: 10.3201/eid2612.202790.
- [16] C. K. Hjulsager *et al.*, "Surveillance for Avian Influenza Viruses in Wild Birds in Denmark and Greenland, 2007–10," *Avian Dis*, vol. 56, no. 4s1, pp. 992–998, Dec. 2012, doi: 10.1637/10190-041012-ResNote.1.
- [17] "Fugleinfluenza virus i vilde fugle." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.vetssi.dk/overvaagning/overvaagningsprogrammer/fugleinfluenza-virus-i-vilde-fugle>



-
- [18] J. S. Krog *et al.*, "Influenza A(H10N7) Virus in Dead Harbor Seals, Denmark," *Emerg Infect Dis*, vol. 21, no. 4, pp. 684–687, Apr. 2015, doi: 10.3201/eid2104.141484.
- [19] L. Englund, B. Klingeborn, and T. Mejerland, "Avian Influenza a Virus Causing an Outbreak of Contagious Interstitial Pneumonia in Mink," *Acta Vet Scand*, vol. 27, no. 4, pp. 497–504, Dec. 1986, doi: 10.1186/BF03548129.
- [20] R. P. Chauhan and M. L. Gordon, "A Systematic Review Analyzing the Prevalence and Circulation of Influenza Viruses in Swine Population Worldwide," *Pathogens*, vol. 9, no. 5, p. 355, May 2020, doi: 10.3390/pathogens9050355.
- [21] N. É. Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Marangon S, Stahl K and B. A. and B. F. Staubach C, Terregino C, Mirinaviciute G, Aznar I, "Avian influenza overview December 2022–March 2023," *EFSA Journal*, vol. 21, no. 3, 2023, doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7917>.
- [22] WHO, "Assessment of risk associated with recent influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b viruses." 2022. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: [https://www.who.int/publications/m/item/assessment-of-risk-associated-with-recent-influenza-a\(h5n1\)-clade-2.3.4.4b-viruses](https://www.who.int/publications/m/item/assessment-of-risk-associated-with-recent-influenza-a(h5n1)-clade-2.3.4.4b-viruses)
- [23] C. Adlhoch, F. Baldinelli, A. Fusaro, and C. Terregino, "Avian influenza, a new threat to public health in Europe?," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 28, no. 2, pp. 149–151, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.005.
- [24] Z. Maria. Abbey Rachel, Barclay Wendy, Bray Neil, Brown Ian, Banyard Ashley, Byrne Alexander, Capelastegui Fernando, Cattarino Lorenzo, Chand Meera, Cunningham Neil, Puleston Richard, Gallagher Eileen, Groves Natalie, Hack Berkin, Hoschler Katja, Hopkins Susan, How, "Investigation into the risk to human health of avian influenza (influenza A H5N1) in England: technical briefing 5," GOV.UK. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-influenza-a-h5n1-technical-briefings/investigation-into-the-risk-to-human-health-of-avian-influenza-influenza-a-h5n1-in-england-technical-briefing-5>
- [25] CDC, "Technical Report: Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Viruses," Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report_october.htm
- [26] WHO, "Avian Influenza Weekly Update Number 877 Human infection with avian influenza A(H5) viruses," World Health Organization. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/365675>
- [27] WHO, "Avian Influenza Weekly Update Number 927 Human infection with avian influenza A(H5) viruses," World Health Organization, 2023, Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/365675>
- [28] CDC, "First Human Influenza A(H5N1) (Bird Flu) Virus Infections in Cambodia Reported for 2024," Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2023-2024/cambodia-human-reported-2024.htm>
- [29] WHO, "Avian Influenza A (H5N1) - Cambodia," World Health Organization. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON501>
- [30] WHO, "Avian Influenza A (H5N1) - Cambodia," World Health Organization. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON445>
- [31] Centers for Disease Control and Prevention, "Reported Human Infections with Avian Influenza A Viruses," Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/reported-human-infections.htm>
- [32] WHO, "Avian Influenza Weekly Update Number 932 Human infection with avian influenza A(H5) viruses," World Health Organization. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/365675>



- [33] ECDC, "Factsheet on A(H7N9)." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/zoonotic-influenza/facts/faq-H7N9>
- [34] S.-W. Huang and S.-F. Wang, "The Effects of Genetic Variation on H7N9 Avian Influenza Virus Pathogenicity," *Viruses*, vol. 12, no. 11, p. 1220, Oct. 2020, doi: 10.3390/v12111220.
- [35] H. Chen *et al.*, "Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: A descriptive study," *The Lancet*, vol. 383, no. 9918, pp. 714–721, Feb. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60111-2.
- [36] M. Shaw *et al.*, "Molecular changes associated with the transmission of avian influenza a H5N1 and H9N2 viruses to humans," *J. Med. Virol.*, vol. 66, no. 0146-6615 (Print), pp. 107–114, Jan. 2002.
- [37] K. K. S. Lloren, T. Lee, J. J. Kwon, and M. S. Song, "Molecular Markers for Interspecies Transmission of Avian Influenza Viruses in Mammalian Hosts," *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 12, Dec. 2017, doi: 10.3390/IJMS18122706.
- [38] X. Sun *et al.*, "Risk Assessment of Fifth-Wave H7N9 Influenza A Viruses in Mammalian Models," *J Virol*, vol. 93, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1128/JVI.01740-18.
- [39] W. Zhu *et al.*, "Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017," *Eurosurveillance*, vol. 22, no. 19, May 2017, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30533.
- [40] L. Zhou *et al.*, "Preliminary Epidemiology of Human Infections with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9) Virus, China, 2017," *Emerg Infect Dis*, vol. 23, no. 8, pp. 1355–1359, Aug. 2017, doi: 10.3201/eid2308.170640.
- [41] T. P. Peacock, J. James, J. E. Sealy, and M. Iqbal, "A Global Perspective on H9N2 Avian Influenza Virus," *Viruses*, vol. 11, no. 7, p. 620, Jul. 2019, doi: 10.3390/v11070620.
- [42] Q. Yao *et al.*, "One-Health Challenge in H9N2 Avian Influenza: Novel Human-Avian Reassortment Virus in Guangdong Province, China," *Transbound Emerg Dis*, vol. 2024, pp. 1–17, Feb. 2024, doi: 10.1155/2024/9913934.
- [43] V. Bourret, "Avian influenza viruses in pigs: An overview," *The Veterinary Journal*, vol. 239, pp. 7–14, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.tvjl.2018.07.005.
- [44] C. Meseko *et al.*, "Evidence of exposure of domestic pigs to Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 in Nigeria," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 5900, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24371-6.
- [45] N. S. Lewis *et al.*, "The global antigenic diversity of swine influenza A viruses," *Elife*, vol. 5, no. APRIL2016, Apr. 2016, doi: 10.7554/eLife.12217.
- [46] T. W. Drew, "The emergence and evolution of swine viral diseases: to what extent have husbandry systems and global trade contributed to their distribution and diversity?," *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, vol. 30, no. 1, pp. 95–106, Apr. 2011, doi: 10.20506/rst.30.1.2020.
- [47] W. Ma, "Swine influenza virus: Current status and challenge," *Virus Res*, vol. 288, p. 198118, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.virusres.2020.198118.
- [48] T. K. Anderson *et al.*, "Swine Influenza A Viruses and the Tangled Relationship with Humans," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 11, no. 3, p. a038737, Mar. 2021, doi: 10.1101/cshperspect.a038737.
- [49] M. I. Nelson *et al.*, "Global migration of influenza A viruses in swine," *Nat Commun*, vol. 6, no. 1, p. 6696, Mar. 2015, doi: 10.1038/ncomms7696.
- [50] P. Ryt-Hansen *et al.*, "Co-circulation of multiple influenza A reassortants in swine harboring genes from seasonal human and swine influenza viruses," *Elife*, vol. 10, Jul. 2021, doi: 10.7554/eLife.60940.
- [51] S. J. Watson *et al.*, "Molecular Epidemiology and Evolution of Influenza Viruses Circulating within European Swine between 2009 and 2013," *J Virol*, vol. 89, no. 19, pp. 9920–9931, Oct. 2015, doi: 10.1128/JVI.00840-15.
- [52] I. H. Brown, "The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs," *Vet Microbiol*, vol. 74, no. 1–2, pp. 29–46, May 2000, doi: 10.1016/S0378-1135(00)00164-4.
- [53] J. C. Mancera Gracia, D. S. Pearce, A. Masic, and M. Balasch, "Influenza A Virus in Swine: Epidemiology, Challenges and Vaccination Strategies," *Front Vet Sci*, vol. 7, Sep. 2020, doi: 10.3389/fvets.2020.00647.



- [54] R. Trebbien *et al.*, "Genetic and biological characterisation of an avian-like H1N2 swine influenza virus generated by reassortment of circulating avian-like H1N1 and H3N2 subtypes in Denmark," *Virology*, vol. 10, no. 1, p. 290, Dec. 2013, doi: 10.1186/1743-422X-10-290.
- [55] P. Ryt-Hansen, C. K. Hjulsager, J. Schak, and L. E. Larsen, "Overvågning af influenza A virus i svin Slutrapport 2021," 2022.
- [56] J. S. Krog, C. K. Hjulsager, M. A. Larsen, and L. E. Larsen, "Triple-reassortant influenza A virus with H3 of human seasonal origin, NA of swine origin, and internal A(H1N1) pandemic 2009 genes is established in Danish pigs," *Influenza Other Respir Viruses*, vol. 11, no. 3, pp. 298–303, May 2017, doi: 10.1111/irv.12451.
- [57] DK-VET, "Overvågning af Influenza A virus i grise i Danmark - december 2022." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.vetssi.dk/-/media/arkiv/projekt-sites/vetdiagnostik/overvaagning/overvaagning-af-influenza-a-virus-i-svin-i-dk/siv_december_2022.pdf
- [58] DK-VET, "Surveillance of Influenza A virus in Danish pigs - December 2023," 2024.
- [59] K. P. Myers, C. W. Olsen, and G. C. Gray, "Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, no. 8, pp. 1084–1088, Apr. 2007, doi: 10.1086/512813.
- [60] S. Kessler, T. Harder, M. Schwemmler, and K. Cimini, "Influenza A Viruses and Zoonotic Events—Are We Creating Our Own Reservoirs?," *Viruses*, vol. 13, no. 11, p. 2250, Nov. 2021, doi: 10.3390/v13112250.
- [61] C. Hennig *et al.*, "Are pigs overestimated as a source of zoonotic influenza viruses?," *Porcine Health Manag*, vol. 8, no. 1, p. 30, 2022, doi: 10.1186/s40813-022-00274-x.
- [62] ECDC, "Communicable Disease Threats Report - Week 6, 4 - 10 February 2024," 2024. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-6-2024.pdf>
- [63] ECDC, "Communicable Disease Threats Report - Week 48, 26 - 2 December 2023," 2023. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-48-2023_0.pdf
- [64] D. Henritzi *et al.*, "Surveillance of European Domestic Pig Populations Identifies an Emerging Reservoir of Potentially Zoonotic Swine Influenza A Viruses," *Cell Host Microbe*, vol. 28, no. 4, pp. 614–627.e6, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.07.006.
- [65] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2014 – Zoonotic influenza," 2014. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/zoonotic-influenza-annual-epidemiological-report-2014>
- [66] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2015 – Zoonotic influenza," 2015. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-influenza-avian.pdf
- [67] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2016 – Zoonotic influenza," 2016. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-influenza-avian.pdf
- [68] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2017 – Zoonotic influenza," 2017. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-zoonotic-influenza_0.pdf
- [69] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2018 – Zoonotic influenza," 2018. Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zoonotic-influenza-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
- [70] WHO, "Human infection with a seasonal reassortant A(H1N2) influenza virus – Netherlands." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-march-2018-seasonal-reassortant-ah1n2-netherlands-en>
- [71] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2019 – Zoonotic influenza," 2019, Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2019-zoonotic-influenza.pdf



-
- [72] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2020 – Zoonotic influenza," 2020, Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-zoonotic-influenza-2020-final.pdf>
- [73] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2021 – Zoonotic influenza," 2021, doi: 10.2903/j.efsa.2021.6497.
- [74] Ecdc, "Communicable Disease Threats Report - Week 6, 4 - 10 February 2024", Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: www.ecdc.europa.eu
- [75] ECDC, "Annual Epidemiological Report 2022 – Zoonotic influenza," 2022, Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_zoonoticFlu_2022_Final.pdf
- [76] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 4 March to 24 April 2023." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/influenza-at-the-human-animal-interface-summary-and-assessment--from-4-march-to-24-april-2023.pdf?sfvrsn=e667a5dc_1&download=true
- [77] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 1 June to 14 July 2023." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/influenza-at-the-human-animal-interface-summary-and-assessment--from-1-june-to-14-july-2023.pdf?sfvrsn=42692eec_1&download=true
- [78] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 22 December 2023 to 26 February 2024."
- [79] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 31 August to 3 October 2023."
- [80] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 25 April to 31 May 2023."
- [81] WHO, "Influenza at the human-animal interface - Summary and risk assessment, from 15 July to 30 Aug 2023."
- [82] WHO, "Influenza A(H1N1) variant virus - Spain." Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON503>
- [83] K. K. S. Lloren, T. Lee, J. J. Kwon, and M.-S. Song, "Molecular Markers for Interspecies Transmission of Avian Influenza Viruses in Mammalian Hosts," *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 12, p. 2706, Dec. 2017, doi: 10.3390/ijms18122706.
- [84] D. S. Rajao, A. L. Vincent, and D. R. Perez, "Adaptation of Human Influenza Viruses to Swine," *Front Vet Sci*, vol. 5, Jan. 2019, doi: 10.3389/fvets.2018.00347.
- [85] M. de Graaf and R. A. M. Fouchier, "Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis," *EMBO J*, vol. 33, no. 8, pp. 823–841, Apr. 2014, doi: 10.1002/embj.201387442.
- [86] B. Mänz *et al.*, "Pandemic Influenza A Viruses Escape from Restriction by Human MxA through Adaptive Mutations in the Nucleoprotein," *PLoS Pathog*, vol. 9, no. 3, p. e1003279, Mar. 2013, doi: 10.1371/journal.ppat.1003279.
- [87] D. Dornfeld, P. P. Petric, E. Hassan, R. Zell, and M. Schwemmler, "Eurasian Avian-Like Swine Influenza A Viruses Escape Human MxA Restriction through Distinct Mutations in Their Nucleoprotein," *J Virol*, vol. 93, no. 2, pp. 10.1128/jvi.00997-18, Jan. 2019, doi: 10.1128/JVI.00997-18.
- [88] WHO, "Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment-version 2 Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA), second edition (electronic version)," 2020, Accessed: Mar. 12, 2024. [Online]. Available: <http://apps.who.int/bookorders>.
- [89] ECDC, "Investigation protocol for human exposures and cases of avian influenza in the EU/EEA," 2023. doi: 10.2900/207223.
- [90] A. P. Newman *et al.*, "Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin," *Emerg Infect Dis*, vol. 14, no. 9, pp. 1470–1472, Sep. 2008, doi: 10.3201/eid1409.080305.
- [91] K. M. Andersen *et al.*, "Severe Human Case of Zoonotic Infection with Swine-Origin Influenza A Virus, Denmark, 2021," *Emerg Infect Dis*, vol. 28, no. 12, pp. 2561–2564, Dec. 2022, doi: 10.3201/eid2812.220935.



Bilag 1. Termer anvendt ved vurdering af kvalitet af evidens

Tabel 1.1. Definition af niveauerne for kvaliteten af indsamlet evidens (ECDC (2019)⁴ og Public Health England (2018))⁵

Niveau	Forklaring	Eksempler
God	Yderligere forskning vil formentlig ikke ændre på tilliden til den pågældende information	• Peer-reviewed studier, hvor design og analyse reducerer bias, fx systematiske reviews, randomiserede control studier, udbruds rapporter med analytisk epidemiologi • Fagbøger såfremt kilderne er definitive • Ekspertgruppe risikovurderinger, specialiseret ekspertviden eller eksperters konsensus vurdering • Etablerede overvågningssystemer hos anerkendte myndigheder/institutioner
Tilfredsstillende	Yderligere forskning kan få betydning for tilliden til den pågældende information, hvilket kan føre til ændret vurdering	• Ikke peer-reviewed studier og rapporter • Observationsstudier, overvågnings- og udbrudsrapporter • Individuelle (ekspert) vurderinger
Ikke tilfredsstillende	Yderligere forskning vil højst sandsynligt få betydning for tilliden til den pågældende information og vil formentlig føre til ændret vurdering	• Individuelle case reporter • Grå litteratur • Individuelle (ikke-ekspert) vurderinger

⁴ ECDC, "Operational tool on rapid risk assessment methodology - ECDC 2019," Stockholm, 2019. doi: 10.2900/104938.

⁵ PHE (Public Health England), "Human Animal Infections and Risk Surveillance (HAIRS) group Processes of risk assessment," 2018. Accessed: Mar. 15, 2024. [Online]. Available: https://allcatsrgrey.org.uk/wp/download/public_health/zoonoses/HAIRS_risk_assessment_processes.pdf



Bilag 2. Termer anvendt ved vurdering af sandsynligheder

Tabel 2.1. Kvalitative og kvantitative betegnelser for sandsynlighed.

Kvalitativ betegnelse	Kvantitativ betegnelse (% , sandsynlighedsinterval)
Sikker	100
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
Ikke sandsynligt	1 - 10
Usandsynligt	0,1 - 1
Meget usandsynligt	0,001 – 0,1
Ekstremt usandsynligt	0, 0001 – 0,001
Næsten umuligt	<0,0001