



Uttalelse fra Hovedkomiteen i Vitenskapskomiteen for mattrygghet 16.02.07

Oppdatert risikovurdering – introduksjon av høypatogent aviært influenzavirus til Norge våren 2007

SAMMENDRAG

VKM ga i 2006 to risikovurderinger vedrørende introduksjon av høypatogent aviært influensavirus til Norge. Den foreliggende vurderingen er en oppdatering av disse vurderingene og besvarer spørsmål om risiko i ulike situasjoner i Norge våren 2007.

Gitt det trusselbilde som for tiden foreligger, gjør en risikovurdering av introduksjon av høypatogent aviært influensa-virus (HPAI-virus) våren 2007 til villfuglpopulasjoner i Norge

Det er tatt utgangspunkt i tre ulike scenarier:

1. HPAI-virus påvises i Europa hos ville fugler unntatt Østersjø- og Nordsjøområdene vinteren/våren 2007. Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **lav** våren 2007.
2. HPAI-virus påvises hos ville fugler i Østersjøområdet vinteren/våren 2007. Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **lav** våren 2007.
3. Smitte påvises hos ville fugler i Nordsjøkysten og/eller de britiske øyer våren 2007. Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **moderat** våren 2007.

Gitt introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge, gjør en risikovurdering av smitte fra villfugl til menneske i Norge (spesielt smitte via forsendelse av døde fugler)

Risiko for HPAI-smitte til personer som håndterer levende villfugl (for eksempel ornitologer, veterinærer, ringmerkere etc) vurderes som **minimal** til **veldig lav**, avhengig av om smittebeskyttelse anvendes på adekvat måte.

Risiko for HPAI-smitte til personer som håndterer død villfugl (for eksempel ornitologer, veterinærer, jegere etc) vurderes som **minimal**, forutsatt adekvat smittebeskyttelse.

Risiko for HPAI-smitte i forbindelse med håndtering av forsendelser av døde fugler vurderes som **minimal**.

Gjør en risikovurdering av HPAI-smitte til menneske via produkter (kjøtt, egg, fjær)

VKM opprettholder sin konklusjon fra risikovurdering fra 15. januar 2006 der det heter det at ”Risiko for HPAI-smitte til menneske via produkter (kjøtt, egg, fjær) vurderes som **minimal**.”

Gjør en vurdering av sannsynligheten for at smitten allerede er i Norge

Sannsynligheten for HPAI-smitte i villfuglpopulasjonen i Norge vurderes som **minimal**, først og fremst begrunnet med at omfattende prøvetaking har funnet sted i Norge uten positive funn.

INNLEDNING

VKM ga uttalelsene: ” Risikovurdering- introduksjon av høypatogent aviært influensavirus til Norge” 10. januar 2006 (1) og ”Risikovurdering – introduksjon av HPAI-virus til Norge høsten/vinteren 2006” 6. oktober 2006 (2). Hovedtrekkene i disse risikovurderingene anses som relevante for den nye risikovurderingen som Mattilsynet ønsker utført. Teksten i foreliggende risikovurdering bygger således på teksten i de to tidligere vurderingene, men er oppdatert med ny kunnskap.

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

- Gitt det trusselbilde som for tiden foreligger, gjør en risikovurdering av introduksjon av høypatogent aviært influensa-virus (HPAI-virus) **våren 2007** til villfuglpopulasjoner i Norge
- Gitt introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge, gjør en risikovurdering av smitte fra villfugl til menneske i Norge (spesielt smitte via forsendelse av døde fugler)
- Gjør en risikovurdering av HPAI-smitte til menneske via produkter (kjøtt, egg, fjær)
- Gjør en vurdering av sannsynligheten for at smitten allerede er i Norge

BAKGRUNN

FORKORTELSER

AI	Aviær influensa
H5N1	Influensa A-virus subtype H5N1
HPAI	Høypatogen aviær influensa
LPAI	Lavpatogen aviær influensa

INFLUENSA A-VIRUS MED HOVEDVEKT PÅ H5N1

Influensavirusene tilhører familien *Orthomyxoviridae*. En deler influensavirusene opp i type A-, B- og C- virus. Influensa B- og C-virus regnes som humanspesifikke. Det nåværende fugleinfluensautbruddet er forårsaket av H5N1 som er et influensa A-virus. Subtypen H5N1-viruset kan spores tilbake til 1996, men har endret seg siden med henblikk på opprinnelse av de ulike segmentene som ikke koder for H eller N. De reassorteringene (segmentbytte) som har funnet sted har gitt opphav til ulike genotyper. Varianter av H5N1 har vært kjent å sirkulere i Kina siden 2001, og har hatt en sesongmessig forekomst med flest påviste funn fra oktober til mars, det vil si når temperaturen er under 20° C. I mai 2005 ble det registrert et stort utbrudd av H5N1 blant migrerende vannfugl i Qinghai-sjøen i Kina. Dette utbruddet er satt i sammenheng med den ekspansjonen H5N1 gjorde geografisk i Eurasia og Afrika. Det var blant annet den samme genetiske stammen av virus som man fant både i Qinghai og senere lenger vest. Siden høsten 2005 har en annen variant av H5N1 (kalt ”Fujian”) erstattet Qinghai-liknende virus i Kina og noen andre deler av sørøst Asia (3).

Aviær influensa (AI) deles inn i to distinkte kliniske former: høypatogen aviær influensa (HPAI) og lavpatogen aviær influensa (LPAI).

Fysiske/kjemiske egenskaper

Viruspartiklene er dekket av en membran, en såkalt viruskappe. Navnsetting av influensa A-virus baserer seg på antigene egenskaper på to virusproteiner i kappen, hemagglutinin (H) og neuraminidase (N). Antigene egenskaper hos det reseptorbindende protein, hemagglutinin og det reseptorødeleggende protein, neuraminidase, benyttes til klassifisering av virus i subtyper, og forkortes som henholdsvis H1- H16 og N1-N9. Influensa A-virus kjennetegnes ved at de er ca 100 nm store viruspartikler med et genom bestående av 8 enkelttrådede RNA segmenter. De 8 gensegmentene koder for 11 kjente proteiner. Gensegmentene nummereres fra 1-8 etter størrelse, der segment 1 er det største segmentet.

Segmentene 1-3 koder for den enzymatiske aktiviteten for replikasjon av virus-genomet, proteinene kalles basiske og sur polymerase, henholdsvis PB1, PB2 og PA. Til sammen utgjør disse RNA-avhengig RNA-polymerase (RdRp). Manglende korrekturlesing av dette enzymet ved virusreplikasjon er en viktig årsak til virusets høye mutasjonsfrekvens. **En del av den oppmerksomheten H5N1 har fått skyldes at enkelte molekylære motiver i polymerase-proteinene som er tilstede i H5N1, også var tilstede på spanskesykeviruset (H1N1, som regnes å være direkte adaptert til mennesker fra fugl), samt hos de vanlige sesong-influensavirusene hos mennesker (H3N2, H1N1). Dette regnes dermed som et skritt mot et mulig pandemisk virus.**

Segment 4 koder for det reseptorbindende protein, hemagglutinin (forkortet H når en omtaler subtyper av influensa A-virus eller HA når en omtaler hemagglutinin som sådan). HA er lokalisert til viruskappen. Ved hjelp av dette proteinet bindes virus til reseptorer som er ulike former av neuraminsyrer. Viruset er ikke infektivt med mindre HA er spaltet i to proteiner, HA₁ og HA₂. Denne spaltningen utføres av proteaser fra vertsdyret. **Det som kjennetegner HPAI er at kløyvingssetet på HA består av en rekke basiske aminosyrer og derfor gjenkjennes av flere ulike proteaser. Dette innebærer at HPAI gir systemisk infeksjon, mens LPAI er begrenset til tarm/øvre luftvei hos fjørfe. Påvisning av spesifikke aminosyrer i kløyvingssetet på H5N1 brukes blant annet som kriterium ved laboratoriediagnostikk.**

HPAI knyttet til de basiske aminosyrene i kløyvingssetet er hittil kun påvist for to H typer (H5 og H7), og HPAI er blitt vist å oppstå fra LPAI-virusstammer ved hjelp av mutasjoner.

Gensegment 5 koder for nukleoproteinet (NP), som pakker inn gensegmentene.

Gensegment 6 koder for det reseptorødeleggende protein, neuraminidase, forkortet N eller NA som er lokalisert til viruskappen. Funksjonen til NA er blant annet å "klippe" løs viruspartikler som knoppskyter ut av celler. I denne prosessen ødelegges reseptorer. **Viktige antivirale midler (oseltamivir og zanamivir) hemmer neuraminidase-aktiviteten. Det er begrenset erfaring med bruk av antivirale midler mot influensavirus hos dyr,**

Influensa A-virus deles i subtyper ut fra antigene egenskaper hos HA og NA, for eksempel H5N1.

Gensegment 7 koder for matriks proteinene M1 og M2. M1 utgjør fyllmateriale mellom nukleokapsidet, det vil si RNA-gensegmenter + NP, og viruskappen. M1 er det mest tallrike proteinet i viruspartikkelen. M2 proteiner danner en ionekanal i viruskappen som brukes til regulering av pH internt i viruspartikkelen. **Blokkering av ionekanalene er det andre viktige angrepspunkt for dagens antivirale midler (amantadin og rimantadin).**

Gensegment 8 koder for to proteiner NS1 og NEP (tidligere benevnt NS2). NS1 er ikke en del av viruspartikkelen, og finnes kun i virusinfiserte celler. NS1 er en antagonist mot cellenes tidlige antivirale aktivitet, det vil si proteinet nedregulerer blant annet interferon α/β respons og **kan være en viktig virulensfaktor**. Denne effekten utøves blant annet av NS1 sin evne til selektivt å binde RNA. NEP (nucleic exporting protein) er et protein som bidrar til å eksportere virusproteiner ut av cellekjernen i løpet av replikasjonsyklus.

Antigen variasjon

Drift

Som for andre RNA-virus er mutasjonsraten høy på grunn av feilinkorporering av RNA-avhengig RNA-polymerase. Dersom dette medfører gunstigere betingelser for avkomviruset vil dette selekteres. Det humorale immunsvaret som er rettet mot HA, og til dels det som er rettet mot NA er en sterk seleksjonsfaktor og en finner stor antigen-variasjon i disse proteinene. Den mutasjonsbetingede antigenen variasjonen, det vil si akkumulerte aminosyreendringer, kalles antigen drift.

Det er imidlertid **stor variasjon i antigen drift over tid mellom ulike influensa A-varianter**. For eksempel, H3N2 som er en av de nåværende subtyper av humane influensa A-virus, viser mye antigen drift, mens tilsvarende virus som infiserer akvatiske fugler har vært antigen stabile over mange år. Generelt er det mye antigen drift i humane influensa A-virus, noe mindre i influensa A-virus hos hest og gris og enda mindre hos fugl. En antar at dette påvirkes av seleksjonsfaktorer som ulikt humoralt respons fra de forskjellige dyrearter, prevalens av infeksjon i populasjonen, antall individer i mottagelig populasjon etc.

Skift

Influensa A-virus kan danne reassortanter ved at gensegmenter fra ulike opphavsvirus kan finnes i avkomvirus. **Skal dette skje, må de ulike opphavsvirus infisere en og samme celle samtidig**. Når reassorteringen omfatter gensegmenter som koder for immunologisk viktige proteiner (HA og NA), kaller en dette for antigen skift. To av de pandemiske influensa A-virus i forrige århundre var et resultat av forutgående reassortering. Ved pandemien i 1957, forårsaket av H2N2, stammet gensegmentene for HA, NA og PB1 fra et aviært virus, mens de resterende 5 segmentene stammet fra H1N1 som sirkulerte i humanpopulasjon forut for pandemien. I 1968 ble HA og PB1 på nytt skiftet ut med tilsvarende segmenter fra en aviær kilde og H3N2 ga en pandemi. De humane pandemiene hvor vi kjenner viruset som forårsaket det, har til nå vært begrenset til H1, H2 og H3 subtyper.

Det ser ikke ut til at det skjer en tilfeldig segregering av gensegmenter ved reassortering fordi enkelte virusproteiner tilsynelatende trenger tilpassede virus-subtype spesifikke proteiner.

Faktorer av betydning for mottagelighet/virulens.

Virulensen til influensa A-virus er generelt en polygenetisk egenskap, og en viser til det som er nevnt ovenfor om HA, NA, NS1 og PB2.

Når det gjelder mottagelighet for influensa A-virus hos ulike dyrearter er ikke dette kjent i detalj. Det vil si at en ikke vet hvilke molekylære faktorer som må være tilstede i for eksempel H5N1 for at denne skal kunne etablere seg i den humane populasjon og smitte mellom mennesker.

Man vet at det er forskjellige cellulære reseptorer som influensa A-virus binder seg til hos fugl (Sia2-3Gal) og pattedyr (Sia2-6Gal). Virusets evne til å foretrekke/gjenkjenne ulike reseptorer kan derfor si noe om muligheten for smitteoverføring mellom ulike arter.

Studier av H5N1-virus viser at det pågår et seleksjonspress på visse gener, noe som kan tolkes som at viruset ikke fullt ut har adaptert seg til sine nåværende vertsdyr, og at det derfor kan forventes at viruset fortsatt vil utvikle seg ved mutasjoner og reassortering.

Organdistribusjon, utskillelse

Aviære influensa-virus, både LPAI og HPAI, replikerer i tarm hos fugl og i mindre grad i respirasjonstraktus. Faeces er viktigste utskillelsesmåte. HPAI-virus gir i tillegg en systemisk infeksjon og må antas å finnes i hele dyret og dets eksk्रेter.

Flere mutasjoner er nødvendige for at viruset skal kunne tilpasses menneske som vert. Det er i tillegg mulig at reassortering av flere segmenter fra H5N1-viruset med tilsvarende segment fra de mennesketilpassede subtypene H1 eller H3 som gir årlige utbrudd av sesonginfluensa hos mennesker, vil kunne føre til en ny variant som er mer smittsom for mennesker. Dette har foreløpig ikke skjedd.

Overlevelse utenfor vertsdyr.

Faeces er viktigste utskillelsesvei for AI-virus hos fugl. Ut fra generell kunnskap om influensa A-virus, antas det at HPAI-virus som skilles ut i faeces fra fugl **kan være infektivt i miljøet i betydelig tid, det vil si i flere uker/måneder under gunstige betingelser**, avhengig av blant annet temperatur, pH, UV-stråling og fuktighet. Lav temperatur og nøytral pH er generelt gunstig for å bevare infektivitet hos virus. Fryse/tine prosess er ikke gunstig for infektivitet hos virus. Undersøkelser har vist at viruset kan overleve i faeces fra fugl i minst 35 dager ved lave temperaturer (4°C) (4).

I vann

I Norge har vi tradisjon for å bruke overflatevann som drikkevannskilde. Det samme overflatevannet vil også kunne være tilholdsplass for en rekke fuglearter, herunder ender, gjess, vadefugler og måker og slike drikkevannskilder vil kunne være forurenset med faeces fra syke fugler og med døde fugler. Det finnes ingen offisiell oversikt over hvilken vannkvalitet som de enkelte fjørfehold bruker, men i forbindelse med overvåkningsprogrammet for *Campylobacter* i fjørfehold er det kjent at mange av de store fjørfeholdtprodusentene har implementert en god hygienisk kvalitet på drikkevannet.

Fortynningseffekt av tilført smitte vil være stor, og selv om effekten av de anerkjente rensemetodene for drikkevann (klorering, UV, oson) overfor AI virus ikke er kartlagt i detalj, vil slik behandling, på grunn av de fysiske/kjemiske egenskapene til influensavirus, kunne forventes å være relativt effektiv til å redusere mengden infektive virus. Videre vil smitte tilført via vann først og fremst ha mage/tarm som inngangsport, og i mindre grad respirasjonsveiene, noe som også må regnes som gunstig risikovurderingsmessig sett for eventuell overføring til pattedyr, men av mindre betydning for introduksjon til fjørfe.

Forurenset norsk drikkevann med infektivt HPAI-virus vil trolig ikke kunne utelukkes å kunne utgjøre en risiko for HPAI-smitte til fjørfebesetninger.

I matvarer

HPAI-smitte kan være tilstede i blod, muskulatur, indre organer. **Viruset er fortsatt infektivt ved 60° C i 5 min, men ikke lenger infektivt ved 100 C i 1 min. Ved pH 6 og lavere inaktiveres viruset.** Viruset kan overleve lang tid ved kjøle- og frysetemperaturer som brukes i næringsmiddelindustrien. **Håndtering og konsum av utilstrekkelig varmebehandlede fjørfeprodukter kan derfor utgjøre en potensiell eksponeringsfare.** Det er imidlertid ikke kjent at human smitte av H5N1 har skjedd via fjørfeprodukter.

Sensitivitet for desinfeksjonsmidler.

AI-virus er følsom for de fleste vanlige desinfeksjonsmidler. Viruset er ikke spesielt motstandsdyktig og inaktiveres relativt lett av desinfeksjonsmidler dersom viruspartiklene ikke er beskyttet av for eksempel organisk materiale.

H5N1 HPAI-INFEKSJON HOS DYR

Ulike varianter av fugleinfluensa-virus fører til sykdom av svært forskjellig alvorlighetsgrad hos fugl. I sin alvorlige form har sykdommen hos fjørfe blitt kalt hønsepest (fowl plague), mens betegnelsen høypatogen aviær influensa (HPAI) nå er vanlig brukt. Den alvorlige formen av sykdommen er klassifisert som en gruppe A sykdom og er dermed underlagt særskilte offentlige bekjempelsestiltak. HPAI gir svært alvorlig sykdom i fjørflokker, og har medført enorme tap for fjørfenæringen i utbruddsområder. LPAI-virus av subtype H5 og H7 kan, når de får sirkulere i fjørflokker, mutere og bli HPAI-virus.

Hvordan smitter HPAI-viruset mellom fugler

Den viktigste smitekilden for lavpatogene influensavirus til fjørfe er friske smittebærende villlevende fugler, og i særlig grad andefugler. Disse fuglene er ofte bærere av influensa A-virus av ulike subtyper, og i noen tilfeller også subtype H5 eller H7. De fleste av disse virustypene er lite sykdomsfremkallende for både ville fugler, fjørfe og mennesker. **Nye utbrudd av alvorlig fugleinfluensa i fjørflokker ser imidlertid ut til å kunne oppstå ved mutasjoner i lavpatogene stammer av subtype H5 eller H7 som har fått sirkulere i fjørflokker. Det er også mye som tyder på at alvorlig influensa kan smitte direkte fra villfugl til fjørfe.** Flere utbrudd av fugleinfluensa har vært sett langs hovedtrekkruiter for ville fugler. Særlig høy risiko for smitte til fjørflokker er det når disse holdes utendørs, eller når dyrene får drikkevann fra innsjøer med mye villfugl.

Når sykdommen opptrer i fjørflokker er den ekstremt smittsom. Influensavirus skilles ut i store mengder med faeces, og viktigste smittevei fra infiserte fjørfebesetninger er via direkte og indirekte kontakt.

Eksempler på hyppig forekommende indirekte kontakt mellom fjørfebesetninger som representerer en smitterisiko er persontrafikk, livdyrtransporter, fôrtransporter og utstyr som tas inn i besetningene i forbindelse med slaktning.

Smittespredning

Med de forebyggende tiltak som er gjennomført i Europa har det i 2006 kun vært et fåtall tilfelle av smitte til fjørfe (med unntak av Tyrkia og Romania). Ved smitte til fjørfebesetninger har det i Europa som hovedregel vært mulig å begrense smittespredning til nye fjørfebesetninger i området. Disse erfaringene har vist at risiko for smitte av HPAI H5N1-virus til fjørfe kan reduseres med relevante kontrollerende og forebyggende tiltak.

Det er vist at smittespredning av HPAI H5N1-virus kan skje ved migrasjon av ville fugler. Lokal spredning av HPAI H5N1-viruset har vist seg å være sterkt avhengig av klimatiske forhold som påvirker villfuglenes bevegelsesmønster. Dette gir uforutsigbarhet når det gjelder virusspredningen.

Nyere vurderinger tyder på at spredningen av HPAI H5N1 til nye land i Europa i 2006 skjedde ved migrasjon av ville fugler, mens transport av levende fjørfe og fjørfeprodukter spiller en større rolle i spredningen i Afrika og Asia (5).

Hvordan uttrykkes H5N1 HPAI-smitte hos fugl

Kliniske symptomer

Ved HPAI hos fjørfe ser man ofte raskt inntredende høy dødelighet uten forutgående symptomer. I andre tilfeller kan man se luftvegssymptomer eller sentralnervøse symptomer. Dødeligheten kan være opp mot 100 % avhengig av virusets virulens, dyreart, dyrenes alder og motstandskraft. Symptomene er betydelig mildere hos ender og gjess enn hos kalkun og høns. Inkubasjonstiden er kort, vanligvis fra 1 til 3 dager, men kan være betydelig lengre i spesielle tilfelle. Fugl død av HPAI H5N1 viser seg vanligvis å være i normalt hold, noe som tyder på et akutt sykdomsforløp.

Patologiske forandringer

Patologiske funn varierer blant annet avhengig av hvilken fugleart som er rammet. Ungfugl har større sannsynlighet for å bli smittet enn eldre fugler. Omfanget av patologiske forandringer kan på grunn av det raske forløpet være svært begrenset, eventuelt kan man finne ødemer, blødninger og nekroser i flere organer. Ødem og blødninger i huden har forekommet i noen utbrudd.

Diagnostikk

Det kliniske bildet med betydelig fall i eggproduksjon, kraftig nedsatt allmenntilstand og raskt økende dødelighet gir grunnlag for å mistenke HPAI. For å stille diagnosen må man isolere virus fra indre organer eller svelg- og endetarmssvabre av nylig infiserte dyr. Virus dyrkes i laboratorium på embryonerte hønseegg, og kan også påvises med molekylærbiologiske teknikker. Differensiering mellom HPAI-virus og LPAI-virus skjer ved poding på forsøksdyr eller ved sekvensundersøkelse av deler av hemagglutinin-genet.

Antistoffpåvisning i serum ved hjelp av hemagglutinasjons-inhibisjonstest er ofte av stor verdi, men ved HPAI er ofte sykdomsforløpet så kort at dyrene ikke rekker å utvikle antistoffrespons.

Behandling

Det finnes ingen gjennomprøvd behandling mot sykdommen hos dyr. De tidligere nevnte antivirale midlene virker mot influensa A virus generelt, men hvor effektive de er i ulike dyrearter er ikke kjent. Økt bruk vil også gi økt risiko for resistensutvikling.

Vaksinering av fugl mot HPAI

Som nevnt er det kun kjent et begrenset antall ganger der AI har utviklet seg til HPAI. Det har derfor vært begrenset interesse for å utvikle vaksiner, og det finnes liten erfaring med bruk av forbyggende vaksinering mot HPAI (H5 og H7 varianter), men det har vært brukt blant annet i Mexico og Pakistan på slutten av 1990-tallet.

I dag anses oljeemulsjon av inaktiverte agens å være valget ved feltbruk av HPAI vaksine (6). I Kina arbeides det med utvikling av levende vaksine til bruk mot HPAI hos fjørfe. EFSA anbefaler ikke at vaksinering benyttes som det eneste tiltaket for kontroll av HPAI, men som et tillegg til andre bekjempelsestiltak.

Dersom vaksinering benyttes er det fornuftig å bruke en vaksine som tillater at en kan skille vaksinerte fra infiserte dyr ved enkle serologiske tester. Dette kan for eksempel gjøres ved bruk av heterologe N-varianter i vaksine og aktuell HPAI-virus som en vil beskytte mot. Dette er da betinget av at lavpatogene AI-virus som inneholder disse ulike N-variantene ikke sirkulerer i fjørfepopulasjonen. I et eksempel beskrevet fra Hongkong ble en kommersielt tilgjengelig vaksine mot H5N2 brukt med hell for å avgrense et pågående H5N1-utbrudd (7), og en italiensk gruppe viste at en vaksine utviklet mot H7N3 ga god beskyttelse mot sykdom

forårsaket av H7N1, men den hindret ikke at dyrene ble smittet med – og skilte ut H7N1-virus (8).

Tian og medarbeidere har beskrevet utvikling av en vaksinekandidat hvor genene for H og N fra H5N1-HPAI er beholdt, men hvor de seks andre gensegmentene ble byttet ut med tilsvarende segmenter fra en mye brukt laboratoriestamme av influensa A-virus (PR8). En fikk da et lavpatogent virus, men som har en effektiv vekst i laboratoriet, noe som er nødvendig for å kunne benyttes i vaksineproduksjon. En inaktivert oljeemulsjonsvaksine basert på et slikt virus ble testet ut hos høns, gjess og ender og vist å gi beskyttende effekt, men med noe variasjon mellom artene i graden av beskyttelse (9).

I november 2005 annonserte kinesiske myndigheter at de ville igangsette en massiv kampanje for å vaksinere den kinesiske fjørfepopulasjonen mot H5N1, det vil si vaksinering av flere milliarder fjørfe (10). Det har vært spekulert i om fremveksten av "Fujian" varianten av H5N1 siden slutten av 2005 blant annet kan være selektert fram av vaksinerte fjørfe (3).

H5N1 HPAI-smitte av pattedyr

Ved to kjente tilfeller har H5N1 gitt infeksjon hos store kattedyr i zoologiske hager i Thailand, der fjørfe død av H5N1-infeksjon har blitt benyttet som fôr. I det ene tilfellet døde to tigrer og to leoparder (11), og i det andre tilfellet døde 45 tigrer (i dette utbruddet ble 147 tigrer avlivet for å avgrense utbruddet) (12). I det sistnevnte tilfellet forelå det indikasjoner på smitte fra tiger til tiger, og videre ble det post mortem påvist H5N1-virus i organer som lever og hjerne i tillegg til lunger, noe som indikerer en systemisk infeksjon.

I et eksperimentelt smitteforsøk med H5N1 av katt, utført i Nederland, ble tre katter tilført H5N1-virus i luftrøret (13). Disse kattene utviklet pneumoni (en døde i løpet av eksperimentet), og de kunne også overføre smitte til katter som ikke var gitt virus i luftrøret. I et annet forsøk utført av samme gruppe, fikk tre katter H5N1-smittet kylling. Alle kattene utviklet symptomer. Det kan derfor ikke utelukkes at katt for eksempel kan smittes via villfugl død av eller syk forårsaket av H5N1-infeksjon. I forbindelse med forekomsten av H5N1 i Europa i 2006 ga infeksjonen dødsfall hos katt, men også hos andre pattedyr som mink og mår. Det er imidlertid ingen rapporter om at slike dyr har vært smittekilde for de rapporterte tilfellene av H5N1 hos mennesker.

Når det gjelder overføring av H5N1 til gris er dette mer uklart. I en undersøkelse av over 3000 grisesera fra Vietnam og Thailand fant en kun 0,25 % seropositive, og ved eksperimentell smitte fant en at virus kan replikere i luftveiene til gris subklinisk, men disse grisene smittet ikke andre griser (14). Dette tyder på at H5N1 slik den forekommer til nå, kan smitte gris, men at slike griser i liten grad overfører smitten videre til andre griser eller andre dyrearter. Derimot i anekdotisk litteratur (15) er det nevnt at H5N1 overføring fra fugl til gris forekommer hyppig i Indonesia, men at grisene viser kun subkliniske symptomer.

H5N1 HPAI-INFESKJON HOS MENNESKE

Status human smitte og sykdom

I flere asiatiske land startet i 2004 det største utbruddet av HPAI (subtype H5N1) hos mennesker som er registrert i nyere tid. 272 mennesker er bekreftet syke av Verdens Helseorganisasjon (WHO), og av dem er 166 døde. Hittil er det ikke påvist at viruset kan smitte effektivt fra menneske til menneske.

Tabellen viser kumulativt antall laboratoriebekreftede sykdomstilfeller og dødsfall hos mennesker forårsaket av aviært influensavirus A (H5N1) rapportert til WHO per 6. februar 2007 (16)

Country	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	0	0	6	6
China	1	1	0	0	8	5	13	8	0	0	22	14
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	2	2	20	12
Indonesia	0	0	0	0	19	12	56	46	6	5	81	63
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	0	0	93	42
Total	4	4	46	32	97	42	116	80	9	8	272	166

Total number of cases includes number of deaths.
WHO reports only laboratory-confirmed cases.

Som man ser av WHO's offisielle tabell er det bare inkludert bekreftede tilfeller rapportert fra hvert lands offisielle kilder. Utenom Kina og Sørøst-Asia er det rapportert tilfeller hos mennesker i Tyrkia, Irak, Aserbajdsjan, Egypt, Nigeria og Djibouti.

Høyst sannsynlig er langt flere personer smittet og syke enn det som offisielt er rapportert. Diagnostikk og rapportering er mangelfull i mange land, noen kan ha subklinisk sykdom eller symptomene er forvekslet med andre diagnoser. Vi må også regne med at det i enkelte land kan finnes sensur på hva som tillates publisert. Uansett om det reelle tallet på smittede og syke er høyere, er det likevel svært lavt tatt i betraktning den store smitteeksponeringen svært mange mennesker antas å ha blitt utsatt for.

I 2006 var det en økning av humane tilfeller av HPAI-infeksjon, særlig i Sørøst-Asia der utbruddet blant fugl hovedsakelig vedlikeholdes. Utvikling av nye varianter av virus (såkalt "Fujian-like") i Kina har siden sent på året 2005 gradvis erstattet flere regionale distinkte varianter og vært årsak til humane HPAI-infeksjoner der (3). Forfatterne slår fast at pandemitrusselen ikke er over. Likeledes opprettholder WHO at pandemitrusselen er på nivå 3.

Indonesia synes å være særlig sterkt rammet. Per februar 2007 meldes det om at mer enn 60 mennesker er døde av H5N1-virus og myndighetene har erklært situasjonen som en nasjonal katastrofe.

Det er kun ved utbruddet i Aserbajdsjan at mennesker er rapportert smittet med HPAI H5N1-virus direkte fra villfugl til mennesker. Nærkontakt ved fjærplukking av svaner, døde av HPAI H5N1-infeksjon, antas å være smitteveien. Det er ikke påvist smitte til mennesker i Europa.

Klinikk og diagnostikk

De fleste pasientene får initialt høy feber $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$, influensaliknende sykdom og symptomer fra nedre luftveier. Diaré, oppkast, magesmerter, lungesmerter og slimhinneblødninger er også observert i tidlige faser. Vandig, ublodig diaré har vært vanligere enn ved vanlig influensa.

Typisk utvikler sykdomsbildet seg til en viral nedre luftveisinfeksjon med pustebesvær og lungerøntgenfunn. Deretter utvikler pasienten typisk lungesvikt og etter hvert også multiorgansvikt. I motsetning til utbruddet med H5N1 i Hong Kong i 1997 hvor de fleste dødsfallene ble sett hos eldre, har det nå vært flere syke og dermed også døde blant barn under 15 år.

Smitte hos mennesker påvises helst med prøve fra nese-svelg som undersøkes med dyrkning og nukleinsyrepåvisning med PCR-teknikk. Antigenpåvisning anbefales ikke pga. lav sensitivitet.

Erfaringer fra tidligere utbrudd

Fugleinfluensa-virus har vært årsaken til tre kjente pandemier hos mennesker; i 1918 med spanskesykevirus av subtype H1, i 1957 med Asia-sykevirus av subtype H2, og i 1968 med Hong Kong-influensa av subtype H3. Serologiske undersøkelser foretatt i ettertid på blodprøver tatt fra mennesker før 1918, har vist at infeksjoner med både H2 og H3 hadde forekommet tidligere i humane populasjoner.

Ingen av de andre influensa A-virus subtypene er hittil blitt vist å kunne etablere effektiv smitte hos mennesker. Det er per i dag subtypene H1 og H3 som sirkulerer hos mennesker og forårsaker årlige influensautbrudd. I enkelte, helt spesielle tilfeller har høypatogen fugle-influensa smittet til mennesker.

En subtype av aviært influensa A-virus (H5N1) smittet i 1997 fra høns til 18 personer i Hong Kong, og 6 av disse døde. Det er relativt sett få smittede mennesker i forhold til alle dem som er i kontakt med infisert fjørfe, men dødeligheten blant de som smittes synes å være høy.

Italia har hatt flere utbrudd med influensavirus H7 i Lombardia og Veneto i perioden 1999-2003. I forbindelse med fire utbrudd med LPAI og HPAI H7N1 ble det undersøkt til sammen 798 personer som hadde blitt høygradig eksponert for syk fugl. Ingen hadde antistoffer mot H7. Etter to utbrudd med LPAI H7N3 i 2002-2003 hadde sju av 185 undersøkte personer (3,8 %) antistoffer mot H7. Én av de sju hadde symptomer på konjunktivitt, ingen hadde influensaliknende symptomer. (17)

I 2003 erfarte Nederland et stort utbrudd av HPAI H7N7 hos fjørfe introdusert fra ville andefugler. Om lag 1/3 av fjørfepopulasjonen i landet ble avlivet og destruert. Dette utbruddet ser ut til å ha hatt en annen smittsomhet og et annet sykdomsbilde hos mennesker enn det pågående H5N1-utbruddet. Av anslagsvis 4 500 personer som hadde kontakt med fjørfe i områder berørt av HPAI, rapporterte 453 symptomer (349 konjunktivitt, 90 influensaliknende sykdom, 67 både konjunktivitt og influensaliknende sykdom). Influensavirus H7N7 ble funnet i tårevæske hos til sammen 89 personer. En veterinær med bekreftet H7N7-sykdom utviklet influensaliknende sykdom uten konjunktivitt, men med pneumoni, og han døde av sykdommen. Hvilke faktorer hos ham som bidro til et så alvorlig forløp er ikke kjent.

Det ble også gjort en serologisk undersøkelse og en risikofaktorundersøkelse av gårdbrukere som hadde fjørfe og av personer som deltok i å kontrollere utbruddet. Det blir konkludert med at om lag 1 000 personer av disse fikk en infeksjon med H7N7-virus. Blant 83 undersøkte husstandsmedlemmer til smittede personer var det 3 som hadde bekreftet H7N7-infeksjon, en av disse hadde influensaliknende sykdom.

Med unntak av 3 husstandsmedlemmer hadde de resterende 86 av 89 personene med virologisk bekreftet H7N7 hatt direkte kontakt med infisert fjørfe eller kontaminerte lokaler. Kontakt med faeces fra fjørfe var den eneste risikofaktoren for konjunktivitt. Av beskyttelses-tiltakene var det bare profylaktisk bruk av oseltamivir som viste sikker beskyttelse mot infeksjon. Bruk av tettsittende beskyttelsesbriller eller åndedrettsvern ga ikke sikker beskyttelse. Dog viste undersøkelsen at etterlevelsen i bruk av slikt beskyttelsesutstyr var dårlig og opplæringen i bruken var mangelfull.

Smittemåte

Mennesker er generelt lite mottakelige for smitte med H5N1-virus og trolig er inhalering av store mengder virus ned i luftveisslimhinner nødvendig for å kunne bli smittet. Dette er fordi de slimhinnereseptorene som kan binde HPAI H5N1-virus hos mennesker, for det meste sitter meget dypt i luftveiene. Mennesker vil smittes først og fremst ved inhalering av forstøvede partikler fra smittet fugl, fjær, faeces etc. Smitten kan også skje indirekte ved kontaminering av andre produkter som så forstøves og inhaleres. Det kan ikke utelukkes at smitte kan skje ved å få viruskontaminerte produkter i munn og svelg, men dette er i så fall ekstremt sjeldent.

De aller fleste mennesker med bekreftet smitte med det H5N1-virus som sirkulerer for tiden, har hatt nær og direkte kontakt med HPAI H5N1-smittede fugler. Slik kontakt har innbefattet slaktning, ribbing og tilbereding av fjørfe, håndtering av slåsshaner, lek med syk eller død fugl eller konsum av andeblood. Smitte mellom mennesker har i svært sjeldne tilfeller vært sannsynliggjort, men spredningen har raskt stoppet opp. En kan ikke utelukke indirekte smitte via vann eller mer sannsynlig ved håndtering av ubehandlet faeces fra fjørfe (18).

Det er spesielt aktiviteter som medfører oppvirvling av støv fra smittet fugl eller kontaminerte fugleprodukter (ribbing av fugl, ringmerking av levende fugl innendørs osv.) som gir høy smitterisiko. Håndtering av fugl utendørs eller håndtering av forsendelser av fugl antas ikke å gi en betydelig oppvirvling av smitemateriale. I 2006 har det funnet sted en omfattende prøvetaking av syk og død fugl i Europa og et stort antall personer har håndtert disse fuglene på forskjellig måte. I samme tidsrom har det ikke vært noen påvisninger av human smitte i Europa.

I en nylig publisert studie av 107 andejegere og personer ansatt ved fuglereservater i USA viser Gill *et al.* at tre av disse personene hadde antistoffer mot LPAI H11-virus fra fugl. Det går frem av artikkelen at personene som inngår i undersøkelsen i gjennomsnitt hadde arbeidet med eller jaktet på vill fugl i ca. 20 år, men de hadde ikke brukt beskyttelsesutstyr. Forfatterne konkluderer at håndtering av ville fugler, spesielt ender, er en risikofaktor for overføring av influensa A-virus til mennesker (19).

Imidlertid finnes det få studier som viser risikoen for smitte av HPAI H5N1-virus fra fugler og miljø til mennesker, herunder subklinisk infeksjon hos mennesker. Vong *et al.* undersøkte 351 personer med høygradig eksponering for viruset og ingen hadde utviklet antistoffer. (20)

Vaksine og medisin

WHO har utviklet et virus som egner seg til vaksineproduksjon på bakgrunn av H5N1-virus som nå sirkulerer blant fugler. Flere vaksineprodusenter arbeider med å utprøve vaksine-

kandidater til bruk hos mennesker, men ingen vaksiner har i dag markedsføringstillatelse i noe land.

Det finnes to hovedgrupper av medikamenter som kan brukes til forebygging og behandling av influensa, neuraminidase-hemmere (oseltamivir og zanamivir) og M2-hemmere (amantadin og rimantadin).

Neuraminidase-hemmere reduserer symptomene og sykdomsforløpet av vanlig influensa med gjennomsnittlig 1-2 dager hvis behandlingsstart påbegynnes innen 48 timer etter symptomstart. Det er all grunn til å anta at medikamentene også har effekt på aviær influensa. Neuraminidase-hemmere kan også tas forebyggende av personer som er smittet eller utsatt for smitte. Medikamentet må tas i minst 7 dager etter siste eksponering og gir en beskyttelse mot sykdom på rundt 95 %.

M2-hemmere har effekt mot influensa type A og har i enkelte undersøkelser vist å kunne korte ned på sykdomsforløpet hos ellers friske personer med ca. ett døgn. Brukt forebyggende er beskyttelsen estimert til 60-70 %.

Det er per i dag i liten grad påvist resistens mot neuraminidase-hemmere som oseltamivir hos influensavirus, heller ikke hos H5N1. Derimot er det påvist betydelig grad av resistens mot amantadin hos aviært H5N1-virus med unntak av det som nå sirkulerer i Indonesia. Hvorvidt resistensegenskapene vedvarer dersom viruset tilpasser seg mennesker – eller om et nytt humant virus igjen blir følsomt – er det ikke mulig å si noe sikkert om i dag.

OVERVÅKNING OG PÅVISNINGER AV AVIÆRT INFLUENSAVIRUS

Den aktive overvåkingen i regi av Mattilsynet og Veterinærinstituttet fortsetter i 2007 på samme nivå som i 2006. Den konsentreres om jaktbare svømmefugler samt måsefugler ved merking. De inkluderte områdene er Østfold, Hedmark, Rogaland og Trøndelag.

Den aktive overvåkingen av villfugl skjer ved at frivillige jegere i de aktuelle områdene tar prøver fra fugler i forbindelse med høstjakta. Det foregår også en passiv overvåking ved at publikum melder fra om funn av død fugl, og at det tas prøver av disse fuglene. Videre undersøkes nå rutinemessig prøver fra avlsflokker av fjørfe serologisk.

Prøvene blir screenet ved molekylærbiologiske metoder for alle typer influensa A typer. De positive prøvene blir undersøkt videre for fire ulike antigener; H5, H7, HA og NA og blir også podet i egg for dyrking for å isolere virus.

Størst sjans for å oppdage H5N1 hos villfugl som er friske smittebærere forventes å være i områdene med intensiv overvåking. Syke villfugl kan oppdages over hele Norge. I den ”passive” overvåking vil det være størst sannsynlighet for å finne syk eller død fugl der mye folk ferdes, f. eks i turområder og parker i og omkring tettsteder og byer. Det antas at publikum raskt vil rapportere om funn av syk eller død fugl slik at diagnostisk arbeid kan iverksettes.

Påvisninger i Europa 2006

Med bakgrunn i utviklingen av sykdommen med stadig nye utbrudd vestover i Asia, var det stor oppmerksomhet om sykdommen i Europa i 2006, og omfattende aktiv og passiv overvåking ble gjennomført. All påvisning av HPAI H5N1-virus var hos døde eller syke fugler, og ingen smitte ble påvist hos friske ville og tamme fugler. På grunn av det store mediefokuset på sykdommen og den intense overvåkingen er det grunn til å anta at HPAI H5N1-viruspåvisninger ved utbrudd i Europa ble gjort relativt tidlig i forløpet av utbruddene. På den annen side har erfaringene så langt vist at HPAI H5N1-infeksjonen opptrer med lav

hyppighet i de ville populasjonene, noe som begrenser sensitiviteten av både passiv og aktiv overvåkning.

De viruspåvisninger som ble gjort i 2006 viser at mange forskjellige fuglearter har vært berørt. En hovedgruppe er ordenen andefugler (*Anseriformes*) (knoppsvaner, toppand, bergand, laksand, stokkand mm), men også måker og rovfugl (hubro, musvåk m.fl.) har vært smittet. Ved noen av utbruddene i Europa ble det påvist HPAI H5N1-smitte til pattedyr; katt, mink og mår. Undersøkelser har vist at luftveissekret hos HPAI H5N1-smittede ender kan inneholde store mengder virus, hvilket betyr at både luftveissekret og fæces fra fugl kan inneholde smitte.

Situasjonen i Norge i 2006

Spesielt HPAI H5N1-utbruddene i Tyskland, Sverige, Danmark, Polen og Russland gjorde at risikoen ble vurdert som høy for utbrudd i Norge i løpet av våren 2006 (21). Dette utløste stor oppmerksomhet rundt sykdommen, og det ble innsamlet mye relevant prøvemateriale. Til tross for analyser av over 1800 døde fugler (passiv overvåking) fra hele Norge, er HPAI H5N1-virus ikke så langt påvist i Norge.

Mønster i epidemien

Siden HPAI H5N1 startet å spre seg i Asia i 2004, har den globale situasjonen utviklet seg dramatisk gjennom vinteren 2005-2006 da både Europa og Afrika også ble berørt.

Asia

I tillegg til de 10 affiserte landene i 2003-2005, ekspanderte epidemien til India, Pakistan, Myanmar og Afghanistan i 2006. Det var også nye utbrudd i Kina, Laos, Malaysia, Thailand og Kambodsja, der det ikke hadde vært utbrudd siden i 2004 eller 2005. I Qinghai-sjøen i Kina var det også i 2006, på omtrent samme tid på året som i 2005, omfattende utbrudd hos ville fugler. Stripegås representerte en høy andel av de smittede fuglene, men flere arter ble berørt i 2006 enn i 2005. Situasjonen i den asiatiske delen av Russland er uoversiktlig ettersom det er sparsomt med rapporter herfra.

I 2007 har det vært utbrudd i Japan, Indonesia, Thailand, Sør Korea og Kina. I Asia fortsetter utbruddene å ramme både ville og tamme fugler og situasjonene i noen av landene er uoversiktlig. Det er også bekymringsfullt at sykdommen bryter ut i land der sykdommen ikke har opptrådt på flere år for eksempel Japan.

Utbruddene har vært forårsaket både av nye varianter eller de samme variantene som har vært registrert tidligere, og det er større genetisk variasjon mellom virusisolat i Asia enn i Europa. Det synes som HPAI H5N1 blir opprettholdt både i fjørfepopulasjonen ("backyard"-fjølfehold, andeoppdrett og hanekamper) og hos villfugl i Asia, mens det har vært rapportert færre utbrudd hos intensivt, kommersielt fjølfe. "Backyard"-fjølfehold representerer en høy andel av populasjonen i Asia. Det er bekymringsfullt at en stor andel av utbruddene rammer denne populasjonen, fordi smittebarrierene mot ville fugler og mennesker er ofte dårlig, og manglende erstatningsordninger for eierne ved utbrudd medfører risiko for underrapportering.

Fugleinfluensakonferansen i Beijing 2006 konkluderte med at den mest effektive måten å forebygge videre spredning av HPAI-virus og mulig utvikling av en H5N1-pandemi ville være å bekjempe HPAI-epidemien i Kina og de nærliggende affiserte områdene.

Afrika

Introduksjon av HPAI-virus til noen land i Afrika i 2006 (blant annet Nigeria, Sudan og Egypt) kan ha skjedd med handel med fjølfe og/ eller fjølfeprodukter. Denne introduksjonen

kan imidlertid også ha skjedd med migrerende fugler. I hvilken grad HPAI- virus finnes hos tamme eller ville fugler i disse områdene primo 2007 er usikkert. Smittespredning av HPAI-virus med trekkfugler fra Afrika til Europa, kan ikke utelukkes i 2007.

Europa

Første påvisning av HPAI H5N1 i Europa var i Russland i juli 2005. Utover høsten spredte epidemien seg til Kaukasus. En hard vinter førte til innfrysing av innsjøer i disse områdene, og overvintrende fugler ble tvunget sørover og vestover for å finne åpent vann, noe som en antar førte smitten til det sentrale Europa i løpet av vinteren.

Tabell 1 Utvikling av HPAI-H5N1 i Europa 2005-2007.

Tid for 1. påvisning	Land
2005	Russland*, Romania*, Tyrkia*, Kroatia°, Ukraina*
2006	Bulgaria°, Hellas°, Italia°, Ungarn*, Aserbajdsjan*, Østerrike*, Slovenia°, Slovakia°, Albania*, Tyskland*, Bosnia-Herzegovina°, Frankrike*, Georgia°, Polen°, Sveits°, Sverige*, Serbia-Montenegro*, Danmark*, Tsjekkia°, England° Spania°
2007	Ungarn*, Russland**, Storbritannia**

(°: bare påvist hos ville fugler, *: påvist hos fjørfe og i noen tilfelle også ville fugler), **: bare påvist hos fjørfe

I de berørte europeiske landene har det til dels vært enkeltvis eller svært få påvisninger. I noen få land har det vært massive utbrudd hos fjørfe, mens i mange land er sykdommen bare påvist hos ville fugler. I mange av landene ble det ikke registrert nye påvisninger etter den/de første påvisning(en)e våren 2006 men i Tyskland og Ungarn ble det registrert nye tilfeller i løpet av siste halvår av 2006.

Det antas at driftsformene for fjørfehold i Europa med bl.a. adskillelse av fjørfehold fra ville fugler, stor oppmerksomhet omkring smittefare hos dyreeierne og myndighetenes pålegg om forebyggende tiltak har vært sterkt medvirkende til at HPAI-epidemien ikke fikk virkelig fotfeste i Europa etter introduksjonen av virus fra Eurasia vinteren 2005-2006.

I EU er HPAI-virus påvist i ca 750 villfugl. Av disse var ca 65 % svaner og ca 15 % ender og ca 5 % gjess. (22). Siden juli 2005 er det undersøkt mer enn 150 000 friske ville fugler av rundt 300 arter i EU (passiv overvåking), men HPAI er ikke påvist. Det er også undersøkt mer enn 150 000 fjørfebesetninger i EU. Heller ikke her er HPAI påvist men LPAI er påvist i ca 80 besetninger.

En viktig faktor til introduksjonen av HPAI-virus til Europa i 2006, var vedvarende sterk kulde i viktige fugleoppholdssteder i områdene rundt Svartehavet og det Kaspiske hav med gjenfrysing av innsjøer og våtmarker. Dette bidro til økt næringsvandring for fugler knyttet til åpent vann. Nedsatt næringsstilgang og høy dyretetthet kan medføre avmagring, nedsatt sykdomsresistens, mer effektiv spredning av smittsom sykdom og lettere mottakelighet for sykdom. Dette resulterte i spredning av sykdom til nye områder etter hvert som fuglene flyttet seg sørover og vestover, også til isfrie områder av Europa. Det er rimelig å anta at legal og illegal handel med fjørfe og –produkter bidro til spredning vestover fra Asia i 2005/06 men det er vanskelig å fastslå den relative betydningen av de ulike spredningsmåtene.

Et utbrudd av HPAI H5N1 i en gåsefarm i Ungarn i januar 2007 tyder på at smitten kan ha blitt opprettholdt i deler av Europa. Karakterisering av virus fra dette utbruddet har vist at

viruset er nært beslektet med tidligere isolat fra Ungarn i 2006. Ny introduksjon av smitte med migrerende fugler kan imidlertid ikke helt utelukkes. En kan heller ikke helt utelukke at smitte har kommet inn i besetningene med smitteførende produkter, gjenstander eller personer. Den samme vurderingen gjelder for de nylig rapporterte utbruddene i fjørfebesetninger i Russland.

For utbruddet i en kalkunbesetning i England utredes flere mulige smitteveier. Manglende påvisning av H5N1 HPAI i Storbritannia hos viltlevende fugler (med unntak av en svane i Skottland i 2006), svekker teorien om at viruset forekommer latent i villfuglpopulasjonen i dette geografiske området, men slik forekomst kan likevel ikke utelukkes.

Høsten 2006 og så langt i 2007 (15.02.07) er H5N1 HPAI-virus ikke påvist hos villfugl i Europa.

Norge

Mange andefugler som trekker til Norge overvintrer i Vadehavet (som strekker seg fra vestkysten av Jylland til Nederland). Andefugler anses som en viktig gruppe for spredning av viruset. I dette geografiske området ble HPAI H5N1-smitte påvist hos en svane på kysten av Skottland i 2006 og i det foran nevnte utbruddet i en kalkunbesetning i England februar 2007.

Relativt lite smitte ble påvist i Danmark øst for Jylland (43 påvisninger vår/sommer 2006 i villfugl og en fjørfebesetning). Det bidro til lav sannsynlighet for at andefugler som kom til Norge derfra var smittet.

Til tross for lav forekomst av HPAI H5N1-virus i andefugler i Østersjøområdet, ble virus påvist i et relativt større antall andefugler her enn i områdene nevnt ovenfor. Imidlertid er det kun et begrenset antall andefugler som trekker fra dette området til Norge. Dette bidro til lav sannsynlighet for at smitte kom til Norge fra dette området.

Smitte til nye områder på andre måter enn med ville fugler synes ikke å ha skjedd i våre nærliggende områder.

Oppsummering av erfaringene fra 2006

De negative konsekvensene ved HPAI H5N1-smitte til fjørfebesetninger synes å være mindre enn fryktet før utbruddene fant sted, både med hensyn til eventuell smitte til nye besetninger og med hensyn til spredning av virus i villfuglpopulasjoner i Europa.

Selv om H5N1 HPAI-virus høsten 2006 og til nå i 2007 ikke er påvist hos villfugl i Europa, kan latent smitte i villfuglbestandene ikke utelukkes.

FOREBYGGING OG KONTROLLTILTAK SÅ LANGT

Tiltak i Norge

Forskrifter

Mattilsynet har fastsatt flere forskrifter som omhandler særskilte beskyttelsestiltak i forbindelse med aviær influensa.

- Forbud mot hold av fjørfe og andre fugler utendørs i risikoområder. Per i dag er alle fylker sydd for Nordland definert som risikoområder
- Forbud mot bruk av levende lokkefugl
- Forbud mot å avholde markeder, utstillinger, kulturelle tilstelninger og andre dyreansamlinger av fjørfe og andre fugler holdt i fangenskap

- Forbud mot import av levende fugl, egg, fjørfekjøtt og fjær og fjærprodukter fra definerte land/områder

Detaljert oversikt over gjeldende forskrifter for Norge finnes på <http://www.mattilsynet.no/fugleinfluensa/beskyttelsestiltak>

Vaksinasjon

Det er ikke tillatt å vaksinere mot fugleinfluensa i Norge i dag. Ved et utbrudd av denne sykdommen kan Mattilsynet vurdere å innføre midlertidig og begrenset vaksinerings av fjørfe når det er spesielt stor fare for smittespredning. Vaksinasjon vil da være et av flere bekjempelsestiltak. Beslutningen om vaksinasjon blir basert på blant annet:

- Tettheten av mottagelige flokker i området
- Risikoen for spredning av virus fra infiserte flokker
- Størrelsen på det geografiske området for utbruddet
- Dokumentert effekt av tilgjengelige vaksiner i markedet

Vaksinerings skal gjennomføres og følges opp i henhold til EUs regelverk. Det vises til Veterinærinstituttets rapporter om temaet (23) og (24). I Mattilsynets beredskap for å håndtere et eventuelt utbrudd av aviær influensa (fugleinfluensa) er det i januar 2007 gjort en avtale om levering av over to millioner doser vaksine til bruk i fjørfeflokker (25).

Tiltak i EU

Beskyttelsestiltakene som ble fastsatt i EU i 2006 omfattet blant annet:

- Forbud mot import av levende fugl, egg, fjørfekjøtt og fjær og fjærprodukter fra definerte land/områder
- Identifisering av ”høy-risiko”-områder i forhold til trekkfugl
- Overvåkning er intensivert, både på fjørfe og ville fugler
- Økt ”bio-sikkerhet” i fjørfehold
- Vaksinerings av fugler i zoologiske hager vurderes fortløpende
- Styrket samarbeid mellom veterinære- og helsemyndigheter
- Beredskapsplaner som omfatter inspeksjoner, simuleringsovelser etc.

Tiltak i Sørøst-Asia

- Avliving og destruksjon av smittede besetninger og kontaktbesetninger
- Utvikling av vaksiner og vaksinerings av fjørfe

WHO-anbefalinger

- Koordinering av forebyggende arbeid mellom de forskjellige sektorer; bl.a. landbruks-, veterinære- og helsemyndigheter
- Vurdering av behovet for vaksine mot sesong-influensa av personer som potensielt kan utsettes for H5NI-smitte gjennom sitt arbeid (veterinærer, ansatte i fjørfenæring etc).
- Profylaktisk behandling (antivirale medikamenter) av personer som nevnt over
- Bruk av beskyttende utstyr (hansker, masker, briller, overtrekksklær etc) for personer som nevnt over)

- Personer som er mistenkt smittet plasseres i isolasjon

TREKKFUGLER

Influenzavirus forekommer hos en rekke arter av ville fugler. Først og fremst har de aktuelle former for influensa blitt påvist hos andefugler (ordenen *Anseriformes*) som inkluderer ulike ender, gjess og svaner. Blant disse har slekten *Anas* høy prevalens av influensa i ville populasjoner. I denne slekten inngår blant annet stokkand (*Anas platyhryncos*) og krikand (*Anas crecca*) som er vanlig forekommende i Norge.

Måker og vadefugler som tilhører ordenen *Charadriiformes* regnes også som risikoarter. Forekomst av HPAI-virus er også påvist hos andre fuglegrupper, for eksempel duer (*Columbiformes*) og spurvefugler (*Passeriformes*), i mindre omfang.

'Fugletrekk' defineres som en regelmessig forflytning to ganger per år mellom hekkeområder i nord og overvintringsområder i sør. Trekkdistanser på 5-10.000 km/år er vanlig hos for eksempel terner og vadefugler. Trekket er energikrevende og fuglene gjennomgår en fysiologisk omstilling før trekket.

Trekkfugler i Norge omfatter tre grupper av fugler: 1) fugler som hekker i Norge og flyr sørover om vinteren, 2) fugler som mellomlander i Norge under trekket, og 3) fugler som oppholder seg i Norge om vinteren. Ringmerkingsfunn av norske fugler viser at norske fugler er gjenfunnet i en rekke land (26).

Det er spesifikke trekkperioder om høsten og om våren, men tidspunktene for trekk varierer sterkt mellom arter så alt sett under ett omfatter fugletrekket store deler av året. Høsttrekket begynner for noen vaderarter allerede i juni (for eksempel storspove *Numenius arquata*) mens trekket for andre arter pågår til langt ut i oktober/november. Også innen for den enkelte art kan trekktidene variere, for eksempel har yngre og eldre fugler ulike trekkperioder hos visse arter mens populasjonsforskjeller forekommer hos andre arter.

Aktuelle trekkruiter for trekkfugler som kommer til eller passerer Norge om høsten/vinteren, er primært fra nordlige hekkeområder i Norden og Russland. Fugler fra hekkeplasser lenger øst, Nordre Sibir, kommer også til Norge om høsten. Trekk fra nordvest av for eksempel gjess og vadefugler fra Island, Grønland og Canada som flyr over Atlanteren bør også tas hensyn til.

Om våren kommer trekkfugler sørfra til Norge fra større deler av Europa og Afrika og i mindre utstrekning også fra sydøst. Utenom Øst-Europa omfattes da de vestligste delene av Asia, blant annet Midt-Østen.

Aktuelle habitat for trekkfugler i Norge: Trekket omfatter i særlig grad kystområdene men også trekk over innlandet forekommer i stor skala. Kyst og vassdrag har ofte store ansamlinger av de aktuelle fuglegruppene i trekkseasonene.

I tillegg til trekkfuglene finnes det betydelige standfugl-populasjoner som flytter seg mellom for eksempel ulike habitat ved næringssøk og kan slik sett være mulige spredningsvektorer for influensa.

STRUKTUR OG DRIFTSFORMER I NORGE

Fjørfe næring

Det norske kommersielle fjørfeproduksjonen er strengt regulert og populasjonen har en hierarkisk struktur med separate eggproduserende og kjøttproduserende populasjoner med henholdsvis ca 1100 og i underkant av 600 produsenter. Eggproduksjonen er sårbar, fordi nesten alle avlsdyr i den kommersielle eggproduksjonen produseres i Rogalandsområdet.

Steinsland & Co klekker ca 70 % av verpehønene i Norge. Med bakgrunn bla i sårbarheten ved ev introduksjon av farlig smitte til anlegget, har Steinsland nylig bestemt at rugeeggproduksjonen i anlegget skal desentraliseres fra deres anlegg på Jæren. Steinslands 4 nye rugeeggproduksjonsanlegg vil ligge med god geografisk avstand fra hverandre i Helleland- og Åna Sira-området. Denne desentraliseringen vil skje i løpet av 2007. Steinslands oppdrett av foreldredyr vil trolig også bli desentralisert ved flytting til Lyngdal (27).

Tettheten av eggprodusenter er også stor i Rogaland, men eggproduksjon foregår i alle landets fylker.

Broilerpopulasjonen er også mer konsentrert innen noen områder som i Rogaland, Østfold, Hedmark og Trøndelag, men avlsdyrproduksjonen foregår i flere områder og det er bare ubetydelig kjøttproduksjon av fjørfe nord for Trøndelag.

Produksjon av kalkun foregår spredt, hovedsakelig i Sør Norge med konsentrasjon i områdene rundt Oslofjorden, Hedmark og Oppland

Tettheten av andre husdyr som gris, storfe og sau er også stor i Rogalandsområdet.

En smitte med HPAI-virus i sentrale fjørfebesetninger i Rogaland og påfølgende avlivning og destruering vil kunne gi alvorlige konsekvenser for tilgangen på norskproduserte konsumegg og vil kunne gi varig tilbakeslag for norsk eggproduksjon.

Hobbyhold av fjørfe

Hobbyfjørfeholdet i Norge har størst konsentrasjon i områdene rundt Oslofjorden, Sørlandskysten og Rogaland. En del hobbyfjørfeholdere er organisert i Norsk Rasefjørfe forbund. Mange hobbyfjørfeholdere er imidlertid ikke organisert i dette forbundet og det finnes ikke et sentralt register over slike besetninger. Hobbyfjørfeholdere vil i større grad kunne ha andre dyrearter i samme driftsenhet og med mindre effektive smittebarrierer enn i det kommersielle fjørfeholdet. Mange hobbyfjørfeholdere holder imidlertid sine dyr etter gode smittehygieniske prinsipper. For mange hobbyfjørfeholdere er dyrene mer å betrakte som kjæledyr enn produksjonsdyr. Varsling av veterinær ved sykdom og unormal stor dødelighet, bruk av godkjente rutiner for destruksjon av døde dyr, kan være mindre vanlig enn i det kommersielle fjørfeholdet. De fleste hobbyfjørfebesetninger består av få dyr (mindre enn 100 dyr). Ved en HPAI-smitte til en hobbyfjørfebesetning vil utskillelsen av HPAI-virus være relativt beskjeden i forhold til infeksjon i stor besetning. Kontakt mellom hobbyfjørfebesetning og kommersielle besetninger antas å være minimal.

Sammenligning med struktur og driftsformer i Asia

Fjørfeholdet i mange områder i Asia er overveiende ekstensivt, ofte med flere dyreslag i samme driftsenhet, overveiende relativt små besetninger, gjerne familiebruk, liten mulighet for smittebarrierer og mangelfulle rutiner og muligheter for destruksjon av syke og døde dyr på en smittehygienisk tilfredsstillende måte. Kunnskapen hos dyreeierne om smitte og smitteprofylakse er i mange tilfelle mangelfull. Det antas at det er store muligheter for smitte mellom tamme fjørfe og ville fugler ved direkte kontakt og indirekte ved bla felles vann- og fôringsfasiliteter. Det antas at det i mange områder er kort avstand mellom driftsenhetene og mangelfull smittebarriere mellom besetningene (28).

Det kommersielle fjørfeholdet i Norge er intensivt og gjennomgående moderne med mange nyere driftsbygninger. En del eldre driftsbygninger finnes. Kvalitetssystem for smitteprofylakse gjennomføres, men i varierende grad hos de ulike fjørfeholdere.

Drikkevann (overflatevann) kan være forurenset med smitte fra faeces hos ville fugler.

VURDERING

I vurderingen av risiko som produkt av sannsynlighet og konsekvens, har VKM som mål på sannsynlighet brukt betegnelsene som går frem av tabellen nedenfor.

Mål på sannsynlighet	Definisjon
Høy	Det er større sannsynlighet for at hendelsen inntreffer enn det motsatte
Moderat	Det er litt større sannsynlighet for at hendelsen ikke inntreffer enn det motsatte
Lav	Det er lite sannsynlig at hendelsen inntreffer
Veldig lav	Det er svært lite sannsynlig at hendelsen inntreffer
Minimal ¹	Høyst usannsynlig at hendelsen inntreffer

Avhengig av om konsekvensen av hendelsen er ubetydelig, av liten betydning, moderat betydning, alvorlig eller svært alvorlig har VKM i denne risikovurderingen valgt å anvende de samme betegnelser som beskriver nivåer på sannsynlighet (se tabell) for å beskrive risiko.

Gitt det trusselbilde som for tiden foreligger, gjør en risikovurdering av introduksjon av høypatogent aviært influensa-virus (HPAI-virus) våren 2007 til villfuglpopulasjoner i Norge

Vurderingene nedenfor bygger blant annet på disse forutsetningene:

- Tilfrysning av fugleoppholdsplasser gjør at klimatiske og ernæringsmessige forhold ligger til rette for migrasjon blant annet pga matmangel og høyere dyretetthet
- Lave temperaturer gir lengre overlevelsestid for viruset
- Risiko for at smitte kommer til nye områder avhenger blant annet av prevalensen av HPAI-virus i området, hvilke arter som er smittet, hvilken tid på året smitten oppstår og tetthet av fugl i området

Scenario 1

HPAI-virus påvises i Europa hos ville fugler unntatt Østersjø- og Nordsjøområdene vinteren/våren 2007.

Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **lav** våren 2007.

Scenario 2

HPAI-virus påvises hos ville fugler i Østersjøområdet vinteren/våren 2007

Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **lav** våren 2007.

Scenario 3

Smitte påvises hos ville fugler i Nordsjøkysten og/eller de britiske øyer våren 2007.

¹ I internasjonale risikovurderinger brukes begrepet ”negligible”. VKM har valgt å oversette dette til ”minimal”.

Ved dette scenario vurderer VKM risikoen for introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge som **moderat** våren 2007.

Gitt introduksjon av HPAI-virus til villfuglpopulasjoner i Norge, gjør en risikovurdering av smitte fra villfugl til menneske i Norge (spesielt smitte via forsendelse av døde fugler)

Mennesker er generelt lite mottakelige for smitte med HPAI-virus og trolig er inhalering av store mengder virus ned i luftveisslimhinner nødvendig for å kunne bli smittet. Slik inhalering kan oppstå ved for eksempel ribbing av fugl og ringmerking av levende fugl innendørs.

Personer som har jevnlig kontakt med ville fugler, for eksempel i forbindelse med jakt, ringmerking eller føring vil kunne bli eksponert for HPAI-virus.

I 2006 har det funnet sted en omfattende prøvetaking av syk og død fugl i Europa og et stort antall personer har håndtert disse fuglene på forskjellig måte. Imidlertid er det ikke vært noen påvisninger av human HPAI-smitte i Europa i dette tidsrommet.

Ved smitte i villfuglpopulasjonen vil dette antagelig omtales bredt i media slik at risiko vil være kjent i befolkningen. De fleste jegere og andre som direkte håndterer villfugl vil være kjent med fare for smitte og dette vil få betydning for interessen for å drive jakt.

Risiko for HPAI-smitte til personer som håndterer levende villfugl (for eksempel ornitologer, veterinærer, ringmerkere etc) vurderes som **minimal** til **veldig lav**, avhengig av om smittebeskyttelse anvendes på adekvat måte.

Risiko for HPAI-smitte til personer som håndterer død villfugl (for eksempel ornitologer, veterinærer, jegere etc) vurderes som **minimal**, forutsatt adekvat smittebeskyttelse.

Det er Mattilsynet som har ansvaret for forsendelse av døde fugler, dette gjøres i henhold til spesifikke retningslinjer. Personer som ved sitt arbeid håndterer forsendelser av døde fugler har kun en teoretisk sannsynlighet for å komme i kontakt med HPAI-virus.

Risiko for HPAI-smitte i forbindelse med håndtering av forsendelser av døde fugler vurderes som **minimal**.

Gjør en risikovurdering av HPAI-smitte til menneske via produkter (kjøtt, egg, fjær)

I VKMs risikovurdering fra 15. januar 2006 (1) heter det at "Risiko for HPAI-smitte til menneske via produkter (kjøtt, egg, fjær) vurderes som **minimal**."

Konklusjonen opprettholdes.

Gjør en vurdering av sannsynligheten for at smitten allerede er i Norge

I forbindelse med trekk av villfugl fra områder der HPAI-virus er påvist eller av villfugl som har direkte eller indirekte kontakt med fugl fra HPAI-smittede områder, kan uoppdaget smitte hos trekkfugl i Norge ikke utelukkes.

Imidlertid er det gjennomført en omfattende prøvetaking av villfugl i Norge i 2006. Mer enn 2000 døde fugler av relevante arter er undersøkt uten positive funn. I tillegg er det ikke påvist i prøver tatt i den aktive overvåkingen som omfatter flere tusen fugler.

Siden tidlig høst 2006 er det heller ikke påvist nye tilfeller av HPAI-smittet villfugl i EU-området, til tross for omfattende overvåkning (Liven 2006).

Ut fra en totalvurdering av fugleinfluensa-situasjonen i Norge vurderes sannsynligheten for HPAI-smitte i villfuglpopulasjonen i Norge som **minimal**.

Vurdert av

Hovedkomiteen:

Åshild Krogdahl (leder), Bjørn Næss, Espen Rimstad, Erik Dybing, Ingolf Nes, Jan Alexander, Janneche Utne Skåre, Anne-Kathrine Lundeby Haldorsen, Margaretha Haugen, Wenche Farstad, Øyvind Lie, Judith Narvhus, Leif Sundheim, Georg Kapperud, Lene Frost Andersen

Koordinator fra sekretariatet: Beate Furuto Folgerø

TAKK TIL

Ad hoc-gruppen som har utarbeidet denne uttalelsen på vegne av VKMs hovedkomité takkes for sitt arbeid. Gruppen har bestått av:

Bjørn Næss (leder), Arne Follestad, Bjørn Iversen, Jorun Jarp, Espen Rimstad og Paul S. Valle.

Referanser

1. VKM (2006). Risikovurdering – introduksjon av høypatogent aviært influensavirus til Norge. Uttalelse fra Hovedkomiteen 10. januar 2006.
2. VKM (2006). Risikovurdering – introduksjon av HPAI-virus til Norge høsten/vinteren 2006. . Uttalelse fra Hovedkomiteen 2. oktober 2006.
3. Smith GJD, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JSM, Chen H, Webster RG, and Guan Y (2006) Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. PNAS 103, 16936-16941
4. World Health Organisation (WHO). Avian influenza – situation in Turkey – update. http://www.who.int/csr/don/2006_01_07/en/
5. Kilpatrick AM, Chmura AA, Gibbons DW, Fleischer RC, Marra PP, Daszak P (2006). Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. PNAS 103, 19368-19373
6. EFSA (2005).Scientific Opinion on Animal health and welfare aspects of Avian Influenza. The EFSA Journal 266, 1-21.
7. Ellis TM, Leung CY, Chow MK, Bissett LA, Wong W, Guan Y, Malik Peiris JS (2004). Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. Avian Pathology 33, 405-412.
8. Capua I, Terregino C, Cattoli G, Mutinelli F, Rodriguez JF (2003). Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. Avian Pathology 32, 47-55.
9. Tian G, Zhang S, Li Y, Bu Z, Liu P, Zhou J, Li C, Shi J, Yu K, Chen H (2005). Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. Virology 341, 153-162.
10. China will attempt largest-ever animal vaccination campaign. Editorial (2005). Science 310, 1256-1257.

11. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y (2004). Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerging Infectious Diseases* 10, 2189-2191.
12. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S, Nanthapornphiphat K, Ratanamungklanon S, Tunak E, Songserm T, Vivatthanavanich V, Lekdumrongsak T, Kesdangakonwut S, Tunhikorn S, Poovorawan Y (2005). Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerging Infectious Diseases* 11, 699-701.
13. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A (2004). Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 306, 241.
14. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG (2005). Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *Journal of Virology* 79,10821-5.
15. Cyranoski D (2005). Bird flu spreads among Java's pigs. *News@Nature* 435, 390-391.
16. World Health Organisation (WHO). Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_02_06/en/index.html
17. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon M, Donatelli I (2005). Serological analysis of serum samples from humans exposed to Avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *Journal of Infectious Diseases* 192, 1318-1322.
18. The Writing Committee of the World Health Organisation (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 (2005). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine* 353, 1374-85.
19. Gill JS, Webby R, Gilchrist MJR, Gray GC (2006) Avian influenza among waterfowl hunters and wildlife professionals. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1284-1286
20. Vong S, Coghlan B, Mardy S, Holl D, Seng H, Ly S, Miller MJ, Buchy P, Froehlich Y, Dufourcq JB, Uyeki TM, Lim W, Sok T (2006). Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, Southern Cambodia, 2005. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1542-1547
21. Veterinærinstituttet (2006). Vurdering av risikoen for introduksjon av fugleinfluenza til Norge. 15.02.06.
22. Liven E (2006). Referat fra møte i Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, 01.12.06.
23. Lund A, Gjevne A-G, Lyngstad T, Jansen P A (2005). Nød-vaksinasjon ved utbrudd av fugleinfluenza. Veterinærinstituttet, 06.12.05.
24. Lund A (2005). Vurdering av vaksinasjon av fugler i dyrehager, -butikker og hagesentra. Veterinærinstituttet, 24.10.05.

25. Mattilsynet (2007). Har sikret seg 2 millioner doser fugleinfluensavaksine
http://www.mattilsynet.no/fugleinfluensa/har_sikret_seg_2_millioner_doser_fugleinfluensavaksine_43445 23.01.07
26. Bakken V, Runde O, Tjørve E. Norsk Ringmerkingsatlas. Stavanger museum 2003. 432 s ISBN 8290054629.
27. Steinsland (2007) Personlig meddelelse.
28. Næss B (2006). Inntrykk fra besøk i besetninger i landsbyer i Kambodsja 2000.