Utbrudd av influensa hos gris i Norge - hva hendte og hvor står vi i dag

ANNA GERMUNDSSON[1], BRITT GJERSET[1], CHIEK ER[1], SIRI LØTVEDT[2] OG BJØRN LIUM[1]
Veterinærinstituttet[1], Mattilsynet[2]

Innledning

I april 2009 ble det i USA diagnostisert et nytt influensa A H1N1 virus, nå kjent som pandemisk H1N1 (H1N1pdm). I løpet av et par måneder spredte det nye viruset seg blant mennesker over hele verden, inklusive Norge. I juni 2009 erklærte WHO at det nye viruset hadde resultert i en ny influensapandemi. Det ble tidlig klart at viruset også kunne spres fra mennesker til dyr, særlig griser.

Influensa A virus forårsaker sjukdom hos blant annet menneske, gris og fugl. Det hører til virusfamilien *Orthomyxoviridae*. Virusets genom er fordelt på 8 enkelttrådige RNA segmenter. Influensa A virus deles inn i ulike subtyper basert på to proteiner, haemagglutinin (HA) og neuramindase (NA), som sitter på overflaten av viruspartikkelen og som er viktige for at viruset skal kunne bindes til reseptorer på vertscellen. Det er totalt 16 subtyper av HA og 9 subtyper av NA. Disse proteinene er viktige for at vertsorganismen ved en infeksjon skal kjenne igjen og danne antistoffer mot viruset. Hvis en vertscelle infiseres samtidig med to eller flere influenza A virus kan det resultere i reassortering av genmateriale. Det innebærer at det utveksles genmateriale mellom de ulike viruspartiklene slik at det oppstår nye influensavirus. Det er dokumentert at det har skjedd hos gris (Brown *et al.*, 1998). Gris er den eneste dyrearten som er mottakelig for både aviære-, humane- og svinevarianter av influensavirus, og det er eksempler på at gris har vært smittet med alle disse variantene samtidig. Derfor anses gris å være et potensielt "blandekar" hvor det ved reassortering kan oppstå virus med helt nye kombinasjoner av genetisk materiale som kan resultere i nye, alvorlige pandemier hos mennesker eller dyr.

De tidligste dokumenterte observasjonene av influensalignende sykdom hos gris var i 1918 da Spanskesyken spredte seg mellom mennesker over hele verden (Brown, 2000). Dette viruset, som har fått benevningen "klassisk H1N1", smittet også til gris og etablerte seg i grisepopulasjonen. I dag er det særlig en såkalt aviær-lignende H1N1 variant, en human-lignende H3N2 variant og en H1N2 variant som er reassortant mellom disse to, som sirkulerer hos gris i Europa. Influensavirus kan forbli i grisebesetninger over lang tid om det stadig kommer til nye griser som er mottagelige for smitten. På den måten blir svineinfluensa en

endemisk infeksjon hos gris, og gris kan være et potentielt reservoar for spredning av influensavirus fra gris til menneske.

H1N1pdm virus består av gener fra svineinfluensavirus som har sirkulert i både Nord-Amerika og i Europa. Denne genkombinasjonen var ny og på grunn av manglende immunitet kunne viruset spres effektivt mellom mennesker over hele verden. Den første infeksjonen med H1N1pdm hos gris ble rapportert fra Canada i mai 2009 og etter hvert rapporterte flere land blant annet Argentina, Nord Irland, Irland, England, Australia og Norge om H1N1pdm infeksjon hos gris. Symptomer på H1N1pdm infeksjon hos gris varierer fra ingen til moderat i form av feber, nedsatt matlyst og luftveissymptomer med neseflod, nysing, og hoste. I enkelte besetninger er det meldt om reproduksjonsproblemer. De fleste tidlige tilfellene av H1N1pdm infeksjon hos gris indikerte smitte fra menneske til gris, men eksperimentelle studier viste at viruset også kan spres effektivt fra gris til gris og dermed etablere seg hos gris på samme måte som andre svineinfluensavirus har gjort tidligere (Brookes *et al.*, 2010;Lange *et al.*, 2009;Vincent *et al.*, 2010).

Fram til utbruddet av H1N1pdm-infeksjon i norske svinebesetninger høsten 2009, har det ikke forekommet infeksjon med influensavirus hos gris i Norge. Dette er dokumentert gjennom det serologiske overvåkningsprogrammet på gris som viser at norske griser har vært fri fra infeksjoner med influensa A virus siden overvåkningsprogrammet startet i 1997 (Lium *et al.*, 2010).

Materiale og metoder

I forbindelse med utbruddet av H1N1pdm-infeksjon i norske grisebesetninger høsten 2009, ble den aktive overvåkningen av svineinfluensa utvidet til å inkludere følgende besetninger:

- besetninger hvor grisene viste kliniske symptomer typiske for influensa
- besetninger hvor personer med bekreftet H1N1pdm infeksjon eller personer med influensalignende symptomer hadde vært i grisehuset
- besetninger som ved livdyrhandel eller dyretransporter hadde vært i kontakt med, eller som lå i nærheten av en smittet besetning

Det ble dessuten gjennomført en serologisk screening av foredlings- og formeringsbesetninger.

I tidlig fase av et sykdomsutbrudd ble det tatt svaberprøver fra neseslimhinnen på 20 griser i besetninger hvor det var mistanke om smitte med H1N1pdm. RNA ble ekstrahert og påvising av influensa A virus med realtids (r) RT-PCR ble utført. Prøver som var positive for influensa A virus ble analysert med en H1N1pdm spesifik rRT-PCR. I en senere fase av et sykdomsutbrudd, eller ved kontroll av besetninger uten sykdomstegn, ble det tatt blodprøver for å teste med henblikk på antistoffer mot influensa A virus med ELISA (enzyme-linked immunosorbent

assay, ID Screen® Influenza A Antibody Competition test, IDVET). Prøver som var positive for antistoffer mot influensa A virus ble testet for spesifikke haemagglutinerende antistoffer mot H1N1pdm virus (A/California/07/09). Besetninger hvor en prøve var positiv for H1N1pdm virus eller hvor fem prøver hadde antistoffer mot H1N1pdm virus bedømtes å være positive for H1N1pdm.

Resultater og diskusjon

Fra 10. oktober til 31. desember 2009 ble totalt 1628 nesesvaber fra gris samlet inn og testet for influensa A virus. Det ble påvist H1N1pdm virus i 440 av disse prøvene fordelt på 54 besetninger (tabell 1). I 2010 har prøver fra 5 besetninger blitt testet. To av disse har vært positive for H1N1pdm virus.

Frem til utbruddet av H1N1pdm i oktober 2009, var de norske svinebesetningene fri for antistoffer mot svineinfluensa subtype H1N1 og H3N2. Ved årsskiftet, tre måneder etter det første tilfellet av H1N1pdm hos norsk gris, hadde 39% av de testa grisene spesifikke antistoffer mot H1N1pdm virus (tabell 1). De serologiske undersøkelsene av serum samlet in i overvåkningsprogrammet i 2009 tyder på at den første H1N1pdm virus smitten ble introdusert hos norske griser i september 2009. I de fleste besetninger som testet positiv for H1N1pdm virus i den første fasen av utbruddet, forelå det opplysninger om at mennesker med bekreftet influensa, eller influensalignende symptomer, hadde vært i grisehuset før grisene ble testet. Dette indikerer at mennesker er en viktig kilde til smitte med H1N1ppdm til nye grisebesetninger.

Serologiske undersøkelsene fra januar til og med oktober 2010 indikerer at grisene i 39 % av de analyserte besetningene har antistoffer mot H1N1pdm virus. Ved oppfølgende kontroll av 24 besetninger som ble testet positive i 2009, er det ikke påvist antistoffer mot H1N1pdm hos griser født i 2010. Det tyder på at viruset ikke har etablert seg i norske svinebesetninger slik en fryktet.

Tabell 1. Oversikt over norske svinebesetninger som er blitt testet for H1N1pdm virus og/eller antistoffer mot H1N1pdm virus i 2009-2010

	2009		2010*	
analysemetode	antall positive besetninger	antall besetninger testet	antall positive besetninger	antall besetninger testet
rRT-PCR	54	114	2	5
serologi	55	140	129	331

*Per 31. oktober

Introduksjon av H1N1pdm hos norsk gris skjedde i en periode da mange mennesker i Norge var smittet med H1N1pdm. I de besetningene som ble smittet først var det en tydelig sammenheng med kontakt til personer med bekreftet influensa eller influensalignende sykdom. Dette, sammen med at genanalyse viste at virus isolert fra gris var tilnærmet identisk med det som sirkulerte hos mennesker, indikerer at grisene i disse besetningene var smittet fra mennesker. For å begrense smitte mellom mennesker og gris og mellom griser, var det et økt fokus på smittehygiene ved besøk i svinebesetninger. Det ble argumentert sterkt for at alle som i sitt arbeid kom i kontakt med levende griser, burde vaksineres mot H1N1pdm. Resultater fra 2010 viser at antallet nye infeksjoner med H1N1pdm virus hos gris er meget lavt. Det skyldes sannsynligvis både at epidemien hos mennesker kuliminerte før årsskiftet, og at infeksjonen ser ut til å dø relativt raskt ut i de fleste besetningene. Forekomsten av H1N1pdm i norske svinebesetninger vil bli fulgt opp videre. Gjennom Mattilsynets overvåkingsprogram for spesifikke virusinfeksjoner hos gris vil en føre kontroll med den fremtidige forekomsten av H1N1pdm i norske grisebesetninger.

Referanser

Brookes, S. M., Nunez, A., Choudhury, B., Matrosovich, M., Essen, S. C., Clifford, D., Slomka, M. J., Kuntz-Simon, G., Garcon, F., Nash, B., Hanna, A., Heegaard, P. M., Queguiner, S., Chiapponi, C., Bublot, M., Garcia, J. M., Gardner, R., Foni, E., Loeffen, W., Larsen, L., Van, R. K., Banks, J., Irvine, R. M. & Brown, I. H. (2010).Replication, pathogenesis and transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus in non-immune pigs. PLoS One 5, e9068.

Brown, I. H. (2000).The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. Vet Microbiol 74, 29-46.

Brown, I. H., Harris, P. A., McCauley, J. W. & Alexander, D. J. (1998).Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. J Gen Virol 79 (Pt 12), 2947-2955.

Lange, E., Kalthoff, D., Blohm, U., Teifke, J. P., Breithaupt, A., Maresch, C., Starick, E., Fereidouni, S., Hoffmann, B., Mettenleiter, T. C., Beer, M. & Vahlenkamp, T. W. (2009).Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. J Gen Virol 90, 2119-2123.

Lium, B., Gjerset, B., Er, C. & Hopp, P. (2010).The surveillance and control programme for specific virus infections in swine herds in Norway. In Annual report 2009. In: Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway. National Veterinary Institute. Edited by Karlsson, A., Jordsmyr, H., Hellberg, H. & Sviland, S. e. Oslo.

Vincent, A. L., Lager, K. M., Faaberg, K. S., Harland, M., Zanella, E. L., Ciacci-Zanella, J. R., Kehrli, M. E., Jr., Janke, B. H. & Klimov, A. (2010).Experimental inoculation of pigs with pandemic H1N1 2009 virus and HI cross-reactivity with contemporary swine influenza virus antisera. Influenza Other Respi Viruses 4, 53-60.