

## Innhold

Sammendrag .....	2
Bakgrunn .....	3
Om fugleinfluensa .....	3
Evolusjon av H5-virus hos fugl, og forekomst hos ikke-humane pattedyr og mennesker .....	4
Barrierer for smitte fra fugl til mennesker .....	6
Betydning for folkehelsen .....	7
Smitte til mennesker .....	7
Utbrudd av høypatogen fugleinfluensa A(H5Nx) 2.3.4.4b hos dyr i Norge.....	7
Sekvensanalyse av viruset .....	8
H5Nx genotyper i Europa og Norge.....	8
HA- og NA-genene .....	9
Øvrige gener .....	9
Risikovurdering.....	9
Råd og tiltak.....	12
Smittevernråd.....	12
Vaksine .....	13
Antiviralia.....	13
Laboratorieundersøkelser .....	13
Meldings- og varslingsplikt .....	14
Anbefalinger .....	14
Referanser .....	15

## Sammendrag

- Fra høsten 2020 har det vært utstrakt spredning av høypatogen fugleinfluenza blant fugler i store deler av verden, inkludert Europa. Dette er forårsaket av en gruppe av fugleinfluenzavirus kalt A(H5Nx) 2.3.4.4b. Fra 2021 har A(H5N1)-virus dominert og forårsaket alvorlig sykdom blant villfugl og tamme fugler, også i Norge.
- Det siste året har utbredelsen av smitte til ikke-humane pattedyrarter økt i verden. Flere av disse har hatt alvorlige infeksjoner. Det har også vært utbrudd hos dyr med sannsynlig smitte mellom dyrene. Dette er bekymringsfullt fordi neste utviklingssteg kan være økt smitteevne til og kanskje også mellom mennesker. Folkehelseinstituttet (FHI) har derfor gjort en ny gjennomgang av sin risikovurdering. Formålet er å vurdere risiko for smitte med A(H5Nx) 2.3.4.4b fra fugler til mennesker i Norge.
- Til tross for økt smitte blant fugler og andre dyr, er det så langt bare påvist virus hos et svært lavt antall mennesker globalt, hvorav ingen i Norge. De smittede i Europa har hatt milde symptomer, men et fåtalls personer i Asia og Sør-Amerika har hatt alvorlig sykdom. Det er ikke påvist smitte mellom mennesker med A(H5Nx) 2.3.4.4b.
- Antall utbrudd hos tamme fugler avtok i Europa fra mars til april 2023. Så langt i 2023 har forekomsten av A(H5N1) økt hos måker. I Norge har det i første halvdel av 2023 vært sporadiske virusfunn hos villfugl, to mindre utbrudd blant tamme fugler, og ingen nye funn hos pattedyr.
- FHI vurderer at risikoen for smitte med A(H5Nx) 2.3.4.4b til mennesker i Norge har økt noe sammenlignet med tidligere, men ikke nok til å heve risikonivået.
- FHI vurderer fortsatt risiko for smitte med A(H5Nx) 2.3.4.4b fra fugler til mennesker i Norge som *svært lav*. For personer med nær kontakt med smittede tamme fugler, eller et stort antall syke og døde villfugl, uten bruk av beskyttelsesutstyr, vurderes risiko som *lav*. Risiko kan reduseres til svært lav ved riktig bruk av beskyttelsesutstyr.
- Begrunnelsen for at FHI velger å opprettholde sin vurdering er at undersøkelser av helgenomsekvenserte virus som har sirkulert hos fugler i Norge og Europa de siste månedene tyder på at virusene fortsatt primært er tilpasset smitte blant fugler. Dette tyder på at virusgruppen per i dag fortsatt har liten evne til å smitte til mennesker. I vurderingen er det også vektlagt at det i Norge har vært mindre smittespredning blant fugler og dyr sammenlignet med flere andre land i Europa.
- Risikonivået bestemmes ut fra en kombinasjon av sannsynlighet for at smitte skjer, og konsekvensen av slik smitte. Selv om smitte fra fugl til menneske skulle skje, vil det ha svært lav konsekvens for befolkningen, siden virusene per i dag ikke smitter videre blant mennesker. Vi må likevel kunne forvente at det også i Norge i sjeldne tilfeller kan oppstå alvorlige infeksjoner hos enkeltmennesker.
- Det store genetiske mangfoldet blant influensavirus som sirkulerer hos fugler i Europa, virusenes store evne til å endre seg, og begrenset kunnskap om virusene i Norge og deres videre spredning blant fugler, gjør at det er en middels usikkerhet i vurderingene.
- FHI anbefaler overvåking av virusene hos fugler og andre dyr i Norge for å kunne følge med på om det skjer endringer i virusene som kan gi økt smitteevne til mennesker eller reduserte behandlingsmuligheter ved smitte til mennesker.
- Smitte fra fugler til mennesker kan forebygges ved å følge gjeldende smittevernråd.

- Kommunene bør sørge for informasjon til sine innbyggere ved aktuelle utbrudd hos dyr, og vise til informasjon om hvordan innbyggerne kan forebygge smitte.
- Personer som gjennom yrke eller hobby må håndtere fugler og andre dyr med mistenkt eller bekreftet smitte, bør bruke personlig beskyttelsesutstyr etter særskilt smittevern faglig risikovurdering.
- Helsemyndighetene og helsetjenesten bør være årvåkne og gjennomgå sine rutiner for å kunne fange opp og håndtere eventuelle smittetilfeller til mennesker.
- Helse- og dyrehelse, og miljømyndigheter bør gjennomgå sin beredskap for å forebygge og håndtere smitte til og mellom mennesker.
- FHI følger situasjonen nøye og vil komme med en ny vurdering dersom situasjonen skulle endre seg eller vesentlig ny informasjon tilkommer.

## Bakgrunn

### Om fugleinfluensa

Fugleinfluensa er forårsaket av influensa A-virus, tilhørende *Orthomyxoviridae* (1). Arvematerialet til influensa A-virus består av åtte RNA-segmenter. Dette gjør at influensavirus lett kan endre seg og bytte gensegmenter (reassortere) med andre influensavirus dersom to virus samtidig infiserer samme celle i en vert. Resultatet kan bli et nytt unikt virus med nye egenskaper. Influensa A-virus er et kappeledd virus som inndeles i subtyper basert på virusets to overflateproteiner hemagglutinin (HA eller H) og neuraminidase (NA eller N). HA gjør at viruset kan komme inn i celler, mens NA gjør at virus kan frigjøres fra celler. For at HA skal aktiveres, må forløperen til HA, HA0, spaltes av enzymer i to deler, HA1 og HA2. Denne spaltingen skjer i kløyvingssetet til HA0. HA1 gjør at virus kan bindes til reseptorer på celler, mens HA2 gjør at virusets kappe kan smelte sammen med cellemembranen, og viruset kommer dermed inn i cellen. (2, 3, 4)

HA og NA er viktige mål for immunsystemet og dannelsen av antistoffer. Nøytraliserende antistoffer rettet mot HA vil hindre virus i å komme inn i celler. Influensa A-virus har stor evne til å endre seg. Små genetiske endringer i HA og NA over tid kan redusere antistoffenes evne til å nøytralisere virus. Dette kalles *antigen drift*. I tillegg kan reassortering av HA og/eller NA gi opphav til virus med ny overflate som i liten grad gjenkjennes av immunforsvaret. Reassortering av de øvrige seks virusgenene kan også påvirke virusets egenskaper. Dersom det oppstår virus som er antigen og genetisk forskjellig fra virus som tidligere har sirkulert i en populasjon vil man kunne få et *antigen skifte* som kan gi opphav til en pandemi.

Influensa A-virus kan ha 18 forskjellige utgaver (subtyper) av HA og 11 forskjellige utgaver av NA som kan settes sammen til ulike subtypekombinasjoner (maksimalt 198 subtypekombinasjoner). Ville ande-, måke- og vadefugler er det naturlige reservoaret for de fleste influensa A-virus vi kjenner til, med unntak av H17-H18 og N10-11 som til nå bare er påvist hos flaggermus. Kun tre av HA subtypene (H1-H3) har så vidt vi vet gitt opphav til virus som er tilpasset til, og gir vedvarende smitte mellom mennesker i form av sesonginfluensa. Disse og andre influensavirus hos pattedyr har også sitt opphav i influensa A-virus fra fugl, også kalt aviære influensavirus. Det finnes et stort mangfold aviære influensavirus hos fugl som lever i tilknytning til vann, både i Norge (2) og ellers i verden (3). Disse virusene har hovedsakelig en fekal-oral smittevei og gir i liten grad sykdom hos fuglene. Noen aviære

influenzavirus som sirkulerer hos villfugl kan smitte til tamme hønsefugler og forårsake sykdommen fugleinfluenza (4). Fugleinfluenza er en alvorlig dyresykdom som kan ha store konsekvenser for dyrehelse, fjørfenæring, villfuglpopulasjoner og matsikkerhet. Hos fugler kan fugleinfluenzavirus klassifiseres i to grupper ut fra sin virulens: lavpatogene aviære influensavirus (LPAIV) som gir mild sykdom, og høypatogene aviære influensavirus (HPAIV) som vanligvis gir svært alvorlig sykdom og død hos fugl. Denne inndelingen brukes for sykdom hos fugler, og gjelder ikke sykdom hos mennesker.

Noen lavpatogene virus fra villfugl kan bli høypatogene etter smitte til tamme fugler dersom det oppstår endringer i kløyvingssetet til HA0 som fører til at det legges til flere basiske aminosyrer. Flere slike endringer er kjent, og disse kan identifiseres ved sekvensering av kløyvingssetet. En slik endring i viruset gjør at kløyvingen av HA0 til HA1 og HA2, som normalt bare kan utføres av enzymer begrenset til luftveiene og tarmkanalen, kan utføres av en annen type enzymer som er utbredt i de fleste vev hos fuglen. Dette gjør at viruset endres fra å bare kunne formere seg (replikere) i luftveier og tarmkanal, til å kunne formere seg i de fleste vev hos fuglen. Utvikling fra lavpatogent til høypatogent virus ser naturlig ut til å være begrenset til influensa A-subtypene H5 og H7 (5). Historisk sett har slike høypatogene virus oppstått lokalt som utbruddsspesifikke stammer. Nesten utelukkende har dette forekommet hos tamme fugler, og blitt borte når utbruddet var bekjempet.

#### Evolusjon av H5-virus hos fugl, og forekomst hos ikke-humane pattedyr og mennesker

Under et utbrudd av høypatogen fugleinfluenza A(H5N1) hos høns i Hongkong (1997) ble det for første gang oppdaget at mennesker kunne smittes og få alvorlig sykdom. Viruset som ble påvist stammet fra A/goose/Guangdong/1/1996(H5N1)-lignende virus. Fra 2003 etablerte en gruppe høypatogene A(H5N1)-virus, med det samme opphavet, sirkulasjon både hos tamme fugler og villfugl i deler av Asia og Afrika. Fugleinfluenzavirus spredte seg over lange avstander med trekkfugler, inkludert til Europa, og ble introdusert til villfugl og tamfugl i nye områder (6). I forbindelse med disse utbruddene hos fugl ble det også sporadisk påvist tilfeller av smitte til mennesker (omtalt under).

De høypatogene asiatiske H5N1-virusene hos fugl har gjennom årene blandet gener med andre fugleinfluenzavirus slik at mange blandingsformer av virus med ulike egenskaper har oppstått. Det finnes i dag mange genetiske grupper (også kalt «klader») av H5-virus basert på slektskap av virusenes HA-gener. En av disse er gruppene er 2.3.4.4 som videre kan deles inn i undergruppene (subkladene) a-h (7). Denne risikovurderingen er avgrenset til gruppen av virus som faller inn under A(H5Nx) 2.3.4.4b. Hos disse virusene er H5 nært beslektet, mens "x" angir at N-subtype kan være én av flere, for eksempel N1 eller N8. Det er også stor genetisk variasjon i de andre gensegmentene. Innenfor 2.3.4.4b kan virusene deles inn i genotyper som også favner disse andre gensegmentenes opphav. Denne genotypeterminologien er basert på metodikk under utvikling av det europeiske referanselaboratoriet for aviær influensa (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie) og er ikke offentlig tilgjengelig ennå.

I sesongen 2020-2021 var det en omfattende epizooti (epidemi hos dyr) av høypatogen fugleinfluenza A(H5N8) 2.3.4.4b blant ville og tamme fugler i Europa (7). Viruset ble også påvist hos villfugl i Norge høsten 2020 (8, 9). Dette var første gang høypatogen fugleinfluenza ble påvist i Norge. I 2021 ble A(H5N1) det dominerende viruset blant fugler i Europa. Sesongen 2021-2022 forårsaket viruset et historisk høyt antall påvisninger hos ville og tamme fugler i Europa. Viruset sirkulerte gjennom sommeren 2022, og ble også introdusert i sjøfuglkolonier. Per 26. mai 2023 er A(H5N1)-viruset påvist hos fugler i alle verdensdeler, bortsett fra Oseania og Antarktis. Antall påvisninger og utbrudd hos fugler i Europa ser ut til å ha avtatt noe fra mars til april 2023, særlig hos tamme fugler (10). Det er spesielt måker som har vært rammet så langt i 2023, og det er en pågående epizooti blant hettemåker

i flere europeiske land. I Norge er det i de siste månedene påvist virus hos enkelte andre måkearter (11).

A(H5Nx) 2.3.4.4b eller antistoffer mot slike virus er påvist hos en rekke ulike ville og tamme ikke-humane pattedyrarter på verdensbasis (10). Disse artene smittes hovedsakelig ved at de jakter og spiser smittet fugl. Antall påvisninger hos ikke-humane pattedyr rapporteres å ha økt i Europa de siste årene, spesielt hos sjøpattedyr og mårdyr. Blant ville pattedyr har det vært flest påvisninger blant rovdyr (f.eks. rødrev, mårdyr) og sjøpattedyr (f.eks. seler og sjøløver) der dyrene har blitt alvorlig syke med symptomer på lungebetennelse og nevrologisk sykdom (10, 12, 13, 14, 15). Hos tamme dyr er viruset i enkelte tilfeller påvist blant kjæledyr (katt, hund, ilder) og det er påvist antistoffer mot viruset hos svin (16). De fleste påvisningene hos ikke-humane pattedyrarter har vært enkelthendelser. Det siste året har det imidlertid også forekommet noen utbrudd. I oktober 2022 forårsaket A(H5N1) et utbrudd på en minkfarm i Spania der viruset trolig smittet mellom dyrene (17). I tillegg har det vært store utbrudd som har forårsaket massedød blant sel og sjøløver i Amerika og der smitte mellom dyrene ikke kan utelukkes (15, 18). Utover dette er det utført flere virusanalyser og dyrestudier som viser at enkelte H5-virus innenfor undergruppen 2.3.4.4b fra Europa og Nord-Amerika kan ha en noe økt smitteevne til pattedyr (10, 19, 20, 21).

Enkelte fugleinflusavirus kan i sjeldne tilfeller smitte fra fugl til mennesker og forårsake alvorlig sykdom og død. For A(H5N1)-virus rapporterte WHO fra 2003 til 21. april 2023 om totalt 874 laboratoriebekreftede tilfeller hos mennesker fordelt på 23 land, hvorav 458 (52 %) med dødelig utgang (10). Svært få av disse tilfellene er rapportert de siste årene. For A(H5N1) 2.3.4.4b har WHO per 26.05.23 rapportert om 9 tilfeller siden 2021 (inkludert i totalen over). Disse fordeler seg på følgende land: England (1), Kina (2), Equador (1), Spania (2), USA (1) Vietnam (1) og Chile (1). Noen av påvisningene (fra Spania og USA) er oppdaget i overvåkingssammenheng og har vist seg å ikke være reelle infeksjoner. Ved utbrudd i store, lukkede besetninger med fjørfe kan det være mye virus i miljøet. Under slike forhold kan virus feste seg til slimhinnene i nesa uten at det gir en infeksjon. I slike tilfeller kan man få påvist viruset i prøver fra nesen med PCR, men det vil ikke dannes antistoffer. Viruspåvisningen hos personen i USA var den eneste blant over 4000 eksponerte som ble fulgt opp og testet dersom de fikk symptomer i USA i 2022 (22). I mai 2023 ble det rapportert om påvisning av A(H5N1)-virus hos to personer tilknyttet et utbrudd hos tamme hønsfugler i England. Ingen av disse hadde symptomer, og det er foreløpig ikke avklart om disse faktisk hadde en infeksjon eller ikke (23).

I tillegg til smitte med A(H5N1) har det også vært smitte til mennesker med andre A(H5Nx) 2.3.4.4b virus. A(H5N8) var det første viruset innenfor gruppen som ble påvist hos mennesker da syv personer med asymptomatisk infeksjon tilknyttet et stort utbrudd av fugleinflusavirus hos tamme fugler i Russland i desember 2020 fikk påvist viruset (24). Det er også tidligere rapportert om mulig smitte fra tamme fugler med A(H5) til tre personer i Nigeria i 2020 som alle var asymptomatiske, samt med A(H5N6) til tre personer i Kina (7).

Siden oktober 2022 er det identifisert 20 ulike genotyper innenfor H5-gruppen 2.3.4.4b i Europa. Blant disse har fire genotyper (hvorav AB og BB har vært vanligst) sirkulert siden 2021-2022. Mangfoldet av genotyper har oppstått via reassortering med andre aviære influensavirus som sirkulerer blant ville fugler i Europa (10). Dette viser at fugleinflusavirusene har store muligheter for å reassortere. Slike endringer i virus kan gi økt tilpasning til mennesker med økt risiko for zoonotisk smitte. Reassortering mellom fugleinflusavirus og sesonginflusavirus kan forekomme dersom utbrudd av fugleinflusavirus og sesonginflusavirus forekommer samtidig. En slik reassortering er lite sannsynlig i Norge i sommerhalvåret, grunnet lav sirkulasjon av sesonginflusavirus. Fugleinflusavirus vil, dersom det smitter gris, også ha mulighet til å reassortere med influensa A(H1N1)pdm09 som ble introdusert i den norske svinepopulasjonen under influensapandemien i 2009 og er det eneste influensaviruset som

forekommer hos gris i Norge (25). Det er så langt ikke oppdaget slike reassortanter i influensaovervåkingen globalt.

#### Barrierer for smitte fra fugl til mennesker

Det finnes flere barrierer både hos virus og vert som gjør at fugleinfluensavirus sjelden smitter fra fugl til mennesker. Det er ingen som kjenner det fulle spekteret av endringer som skal til for å bryte denne barrieren, men noen forhold er likevel kjent. Subtypeangivelsen til viruset, for eksempel «H5N1», er bare en grov gruppering av viruset basert på HA og NA. Selv om utformingen til HA er viktig for at viruset skal kunne binde seg til reseptorer på celler hos mennesker, gir subtypen alene en svært ufullstendig beskrivelse av virusets samlede egenskaper. Smitteevne til mennesker bestemmes av en rekke genetiske egenskaper ved viruset, og mange av disse ligger i virusets øvrige gener (26). Det er også stor variasjon blant virusene som tilhører gruppen A(H5Nx) 2.3.4.4b. Det er derfor nødvendig med hurtig helgenomsekvensering av utbruddsvirus fra fugl og andre dyr for å kunne undersøke alle virusgenene for forekomst av kjente markører forbundet med økt smitte og sykdomsfremkallende evne hos mennesker.

HA gjør at influensa A-virus kan binde seg til reseptorer på overflaten av celler. Dette er første trinn for at viruset skal kunne komme inn i cellene for å danne nye virus. Det finnes ulike reseptortyper for HA, og for HA er reseptorspesifisitet vesentlig. HA hos influensavirus tilpasset mennesker binder seg fortrinnsvis til alfa-2-6-bundet sialinsyre på celler i øvre luftveier (27). HA hos influensavirus hos fugl binder seg derimot primært til alfa-2-3-bundet sialinsyre på celler i fuglenes luftveier og tarmkanal. Mennesker har færre alfa-2-3-reseptorer som kan binde virus i øvre luftveier, men reseptorene finnes i nedre luftveier. Dette reduserer risikoen for å bli smittet, fordi viruspartiklene må finne veien dypt ned i lungene for å etablere en infeksjon. Nedsatt evne til virusreplikasjon i øvre luftveier fører også til færre symptomer som for eksempel nysing. Dette gjør også at viruset i mindre grad vil smitte andre. Det sirkulerer i dag ingen fugleinfluensavirus med kjent smitteevne til mennesker som har oppnådd evne til vedvarende smitte mellom mennesker. En slik evne er nødvendig dersom fugleinfluensavirus skal klare å spre seg effektivt blant mennesker. Dersom det blir endringer i HA som gjør at viruset i større grad greier å binde seg til reseptorer i øvre luftveier, kan dette gjøre at viruset lettere smitter til og mellom mennesker, og dermed oppnår epidemisk potensiale.

En annen kjent markør som har betydning for virusets vertsspesifisitet, er PB2-delen av virus polymerasen. Utskifting (substusjon) til bestemte aminosyrer i posisjon 271, 627 eller 701 er assosiert med økt replikasjon av fugleinfluensavirus i pattedyr (27). De asiatiske H5N1-virus som har gitt smitte og alvorlig sykdom hos mennesker, bærer N1-gen med en delesjon som gir en forkortet «stilk» på NA-proteinet (28). Dette regnes som en tilpasning til hønsefugl etter virusintroduksjon fra villfugl, men påvirker også sykdomsfremkallende evne hos enkelte pattedyr.

Fugleinfluensavirus kan utvikle seg til mer smittsomme virus for mennesker ved hjelp av flere ulike mekanismer. Svin kan smittes både av influensavirus fra svin, fugl og mennesker. Ved samtidig infeksjon hos svin med influensa A-virus fra mennesker og fra fugl, kan disse virusene reassortere og gi opphav til et nytt virus med sykdomsfremkallende evne som smitter lettere til og mellom mennesker. Dette understreker også viktigheten av god overvåking av influensavirus som sirkulerer hos svin. Fugleinfluensavirus som sirkulerer hos tamme fugler, vil kunne mutere slik at viruset i større grad kan smitte til mennesker. Fugleinfluensa kan også smitte direkte fra fugl til mennesker, men sjansen for dette er mindre.

## Betydning for folkehelsen

Det finnes to hovedårsaker til at fugleinfluensa er av betydning for folkehelsen. Den første er at enkelte fugleinfluensavirus kan opptre som zoonoser, noe som betyr at kan smitte fra fugl til mennesker. Per i dag forekommer dette kun i sjeldne tilfeller. Noen fugleinfluensavirus kan forårsake alvorlig sykdom hos den enkelte som blir smittet (26, 27). Den andre årsaken er at noen fugleinfluensavirus har potensiale til å utvikle egenskaper som muliggjør effektiv smitte fra menneske til menneske, noe som potensielt kan resultere i epidemisk eller pandemisk spredning med store konsekvenser for befolkningen, helsevesenet og samfunnet for øvrig.

## Smitte til mennesker

Fugleinfluensa har aldri vært påvist hos mennesker i Norge. Det forventes ikke at befolkningen har immunitet mot fugleinfluensavirus (29). Dette betyr at de fleste mennesker i utgangspunktet er mottakelige for infeksjon. Mennesker kan en sjelden gang smittes av fugleinfluensa ved nær kontakt med smittet fugl uten bruk av beskyttelsesutstyr, særlig i tilknytning til utbrudd i dyrehold med fugler (30). Risikoen for smitte er størst dersom store mengder virus inhaleres ned i luftveiene. Viruset kan også smitte gjennom kontakt med slimhinner i øyne og nese (26). I april 2023 ble det påvist A(H5N1) ved alvorlig sykdom hos en person i Chile som bodde i nærheten av en strand hvor det lå mange døde fugler og sjøløver (31). Personen ble trolig smittet indirekte via virus i miljøet.

Høypatogent fugleinfluensavirus kan påvises på innsiden og utsiden av egg, og i kjøtt fra smittede tamfugler (32). Dette vil trolig også kunne gjelde egg og kjøtt fra noen ville fuglearter som smittes med høypatogen fugleinfluensa. Smitte via mat er en lite dokumentert smittevei hos mennesker. Det finnes ingen epidemiologisk informasjon som tyder på at mennesker har blitt smittet ved å spise egg eller kjøtt som inneholder virus (32). Infeksjon via mage-tarmkanalen kan likevel ikke utelukkes og noe man må følge med på om endrer seg. Et fåtalls mennesker har blitt smittet med den asiatiske H5N1-varianten etter inntak av retter med rått andeblood. Flere smittede har hatt diaré, og det har blitt påvist virusantigen i tarm. Virus-RNA og infeksjøs virus er påvist i avføring (33). I tillegg er det kjent at enkelte rovdyr og sjøpattedyr har blitt syke etter å ha spist smittet fugl (10). Ved utbrudd hos tamme fugler bør særskilt risikovurdering gjøres av egg og kjøtt fra slike besetninger.

Inkubasjonstid og sykdomsbilde hos mennesker varierer for ulike fugleinfluensavirus (34). For A(H5N1) er inkubasjonstiden i gjennomsnitt 2-5 dager, men kan være inntil 17 dager. Flere A(H5)-virus, inkludert de asiatiske H5N1-virusene, kan gi alvorlig nedre luftveisinfeksjon med feber, hoste og en dødelighet på opp mot 52 %. Symptomer fra sentralnervesystemet og magetarmkanalen har også forekommet. Andre A(H5)-virus har gitt influensalignende symptomer eller infeksjon uten symptomer. Konjunktivitt forekommer oftere etter smitte med A(H7)-virus enn med A(H5)-virus. Den smittedes alder og generelle helsetilstand kan ha betydning for sykdomsforløpet.

## Utbrudd av høypatogen fugleinfluensa A(H5Nx) 2.3.4.4b hos dyr i Norge

Høypatogen fugleinfluensa A(H5Nx) 2.3.4.4b ble første gang oppdaget i Norge høsten 2020 (9). Den gang ble A(H5N8) påvist hos villfugl og deretter hos tamme fugler i en fuglepark i Rogaland (35). Høsten 2021 ble A(H5N1)-virus introdusert. Viruset ble etter hvert påvist hos villfugl i store deler av landet, inkludert på Svalbard og Jan Mayen (36, 37). Sommeren 2022 drev det mange døde havsuler innover strendene langs norskekysten etter utbrudd av fugleinfluensa i sjøfuglkolonier i Storbritannia. Samme år ble viruset påvist hos et fåtalls syke rødreiver på Vestlandet som trolig ble smittet gjennom å spise syk eller død fugl. A(H5N1) har vært årsak til fire utbrudd av høypatogen fugleinfluensa i anlegg med tamme fugler i Norge i perioden 2021-2022, alle i Rogaland. Første del av 2023 ble det fortsatt

spora disk påvist virus hos ville fugler, hovedsakelig hos svaner, rovfugl og måker. I april 2023 forårsaket A(H5N1) også ett utbrudd hos tamme fugler i en fuglepark i Møre og Romsdal, samt ett utbrudd hos høns i en hobbybesetning i Vestland fylke. I tillegg til A(H5N1), er det også påvist A(H5N5) blant villfugl i 2022-2023, hovedsakelig i Nord-Norge, men det ble nylig også påvist sør i landet (11). Det har ikke vært nye viruspåvisninger hos pattedyr.

Mattilsynet har effektivt håndtert utbruddene hos tamme fugler gjennom avliving og sanering. Mattilsynet jobber med forebygging av nye utbrudd gjennom en rekke smitteverntiltak (38). Det har ikke vært påvist smitte fra fugl eller andre dyr til mennesker i Norge.

### Sekvensanalyse av viruset

Ettersom mangfoldet av fugleinfluensavirus i verden er stort og virusene stadig gjennomgår større og mindre genetiske forandringer, må en risikovurdering ta utgangspunkt i det aktuelle virusets komplette genetiske sammensetning (genotype). Det vil si at man må se på hva man kjenner til om forekomst av smitte med den aktuelle genotypen, og hva man kan lese ut av gensekvensene. For eksempel må man se på om de bærer genetiske markører for evne til å smitte pattedyr og for å binde seg til celler på slimhinner i øyne og luftveier hos mennesker (vertsspesifikke mutasjoner), sensitivitet for antiviral behandling, og om hva slags smitte- og sykdomsbilde man har sett i kjente smittetilfeller med tilsvarende virus-genotype.

FHI har i denne risikovurderingen støttet seg på analyser i en statusrapport fra europeiske folke- og dyrehelsemyndigheter for de virusgenotyper som overensstemmer med de vi også ser i Norge (10). I tillegg har FHI sett nærmere på virusgenotyper nylig sett hos ville og tamme fugler i Norge som ikke er analysert i den europeiske rapporten. Til det siste formålet har Veterinærinstituttet delt virussekvenser med FHI.

Virusessekvensene analyseres for å 1) sjekke om virus er beslektet med fugleinfluensavirus som tidligere har gitt sykdom hos mennesker, 2) se etter markører i virusets arvemateriale som kan ha betydning for virusets smitteevne til mennesker og 3) vurdere om viruset er følsomt for oseltamivir, et antiviralt legemiddel brukt til forebygging og behandling av influensa, eventuelt også for andre antivirale midler.

Den genetiske sammensetningen av viruset fra fugler i Norge ble undersøkt ved FHI for markører som kan gi økt tilpasning til smitte hos pattedyr ved bruk av US CDCs H5N1 Genetic Changes Inventory fra 2012 (39), samt en oppdatert oversikt fra 2019 (40). Sekvensene er også sjekket mot GISAID FluSurver (41) som i tillegg flagger eventuelle mutasjoner som gir resistens mot antivirale legemidler. Slektskap ble bestemt gjennom Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (42) søk etter lignende sekvenser blant internasjonalt publiserte gensekvenser i GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) (43).

### H5Nx genotyper i Europa og Norge

I Europa for øvrig er det nå to genotyper innenfor 2.3.4.4b som er klart mer utbredt hos fugl enn de andre; AB som forekommer mye hos tamme fugler, samt BB som bærer flere gensegmenter fra influensavirus hos måkefugl, og som har økt mye i utbredelse hos villfugl det siste året. I tillegg er det påvist smitte til tamfugl og i noen tilfeller også til pattedyr. Etterkommere av genotype C har det siste halvåret minket i andel i Europa.

FHI har sett på åtte virusgenomer mottatt fra Veterinærinstituttet, som dekker tidsrommet fra november 2022 til april 2023. Norske H5N1-virus fra i vinter har vært beslektet med diverse genotyper utbredt i Europa i 2022, mens de to siste, fra Vestlandet i april, tilhørte genotype BB, som øker i



utbredelse. Det kan derfor hende at trenden i Europa også gjenspeiles i Norge. Det ene sekvenserte H5N5-viruset viser nært slektskap med H5N5-virus fra Norge og andre steder i 2022.

#### HA- og NA-genene

Analyser av H5 HA-genet viser at de norske virusene fortsatt tilhører HA-gruppe 2.3.4.4b. Siden virusgenomet består av åtte separate segmenter som kan kombineres, vil de åtte segmentene kunne ha forskjellige slektstrær. De ulike konstellasjonene av gener beskrives av genotypene nevnt ovenfor, og de norske virusene skiller seg ikke fra nyere virus fra andre steder i Europa.

Sekvensanalysene indikerer altså at virusene fortsatt først og fremst er smittsomme for fugl.

Det er stor innbyrdes likhet mellom HA-genene i 2.3.4.4b-gruppen. De bærer enkelte markører som i laboratorieeksperimenter har gitt økt affinitet for alfa-2-6-reseptorer hos mennesker. Disse endringene har imidlertid vært til stede i denne gruppen av virus en tid uten at det er tegn på økt evne til å smitte mennesker.

De undersøkte virusene bærer ikke kjente resistensmarkører mot neuraminidasehemmere som oseltamivir og zanamivir i NA-genet eller mot endonukleasehemmeren baloxavir marboxil i PA-genet. De to virusene i genotype BB bærer markøren A30S som er resistensmarkør for M2-blokkere (adamantaner) i M2-genet. Adamantaner er ikke registrert som antiviralt middel mot influensa i Norge, og alle sesonginfluensavirus for tiden er også resistente.

#### Øvrige gener

I virusenes øvrige gener ble det funnet en del mutasjoner som kan påvirke evnen til å smitte pattedyr/mennesker, men ikke i større grad enn hos de virus vi har hatt i Europa de siste par årene og som ikke har ført til smitte og sykdom hos mennesker. Tre nøkkelmutasjoner for tilpasning til pattedyr, T192I, E627K og D701N i polymerase PB2-genet, er ikke til stede. Basert på sekvensanalyse er det altså ikke funnet holdepunkter for at virusene har utviklet seg i retning av å bli mer smittsomme eller mer sykdomsfremkallende hos mennesker enn de vi har sett hittil i Europa de siste årene. Virus med genotype BB har, i likhet med slike virus sett i andre land, mutasjonen Y52N i NP-genet. Fugleinfluensavirus uten denne mutasjonen hemmes kraftig hos mennesker av faktoren BTN3A3, som finnes i luftveiene hos mennesker (44), men mutasjonen gjør at viruset i likhet med vanlige sesonginfluensavirus ikke rammes av BTN3A3.

#### Risikovurdering

FHI har her vurdert risiko for smitte av mennesker med A(H5Nx) 2.3.4.4b-virus fra fugler i Norge (Tabell 1). Vurderingen av A(H5Nx) gjort her for zoonotisk smitte til mennesker er basert på informasjonen gitt i avsnittene over og som var tilgjengelig per 26.05.2023. Det finnes flere andre zoonotiske influensavirus i verden som ikke er vurdert her og som også er under overvåking. Vurderingen omfatter ikke risiko for pandemi, da dette krever en annen metodikk, er en global vurdering og er noe som utføres av flere andre internasjonale organisasjoner (se avsnitt under).

Risiko er definert som produktet av 1) sannsynligheten for at en hendelse oppstår og 2) konsekvensen av hendelsen. Tabellen under viser risikovurderingen av de ulike risikospørsmålene som er definert. Risiko er her vurdert på befolkningsnivå, eller for de undergrupper av befolkningen som vil være mest utsatt for smitte.

Tabell 1. Vurdering av risiko for zoonotisk smitte av mennesker med A(H5Nx) 2.3.4.4b fra fugl i Norge

Risikospørsmål	Sannsynlighet*	Konsekvens	Risiko	Kvalitet kunnskapsgrunnlag
Hva er risiko for infeksjon med A(H5Nx) i den generelle befolkningen?	Svært lav	Svært lav**	<b>Svært lav</b>	Høy
Hva er risiko for infeksjon med A(H5Nx) for personer i nær kontakt med smittede tamme fugler?	Lav	Lav	<b>Lav***</b>	Høy
Hva er risiko for infeksjon med A(H5Nx) for personer i nær kontakt med smittet villfugl?	Svært lav	Lav	<b>Lav***</b>	Middels

\*Gjelder dersom man ikke har brukt beskyttelsesutstyr, eller ikke har fulgt gjeldende smittevernråd.

\*\*Det kan ikke utelukkes at smitte i sjeldne tilfeller kan gi alvorlig sykdom hos enkeltpersoner. Men med svært lav sannsynlighet for videre smitte, vil konsekvensen på befolkningsnivå være svært lav.

\*\*\*Kan reduseres til svært lav ved riktig bruk av personlig beskyttelsesutstyr etter særskilt smittevern faglig risikovurdering

FHI har tidligere i perioden 2020 til 2022 vurdert risiko for zoonotisk smitte med A(H5N8) og A(H5N1) fra fugl til mennesker i Norge som svært lav (45, 46). Hovedårsaken til dette var færre utbrudd blant både fjørfebesetninger og ville fugler enn i mange andre europeiske land, og dermed lavere sannsynlighet for eksponering. I tillegg var det i denne perioden meldt om enda færre tilfeller av smitte til mennesker, og ingen av de smittede hadde fått alvorlig sykdom.

Siden forrige risikovurdering publisert av FHI 03.12.2021, har den geografiske utbredelsen av A(H5Nx) 2.3.4.4b økt ytterligere hos fugler i verden. Det har også vært flere påvisninger hos enkelte ikke-humane pattedyrarter som har hatt alvorlige infeksjoner. I tillegg har det vært noen utbrudd blant dyr med sannsynlig smitte mellom dyrene, eller der dette ikke kan utelukkes. Et økt antall påvisninger hos ikke-humane pattedyrarter og smitte mellom noen av disse, samt funn av noen markører i enkelte virus som kan tyde på økt smitteevne til pattedyr, har ført til økt bekymring for at fugleinfluensa skal utvikle økt evne til å smitte til og mellom mennesker.

**FHI vurderer fortsatt risiko for smitte med A(H5Nx) 2.3.4.4b fra fugler til mennesker i Norge som *svært lav*. For personer med nær kontakt med smittede tamme fugler eller et stort antall syke og døde villfugl, uten bruk av beskyttelsesutstyr, vurderes risiko som *lav*. Risiko kan reduseres til *svært lav* ved riktig bruk av beskyttelsesutstyr.**

FHI vurderer at risikoen for smitte til mennesker har økt noe sammenlignet med tidligere, men ikke nok til å heve risikonivået. Begrunnelsen for at FHI velger å opprettholde sin vurdering er at undersøkelsene av virus som har sirkulert hos fugler i Norge og Europa de siste månedene tyder på at virusene fortsatt i stor grad er tilpasset fugler. Dette tyder på at virusgruppen per i dag fortsatt har liten evne til å smitte til mennesker. Virusene har heller ikke smittet mellom mennesker, og det er derfor også svært lite sannsynlig med utbrudd blant mennesker. Dette kan imidlertid endre seg, og er noe man følger nøye med på.

Det har vært svært få tilfeller av smitte til mennesker globalt, hvorav ingen i Norge. Kun et fåtalls mennesker i verden har fått alvorlig sykdom. Alle tilfellene i Europa har så langt vært milde. Det kan likevel ikke utelukkes at det kan forekomme sporadiske enkelttilfeller av alvorlig sykdom også hos mennesker i Europa. For enkelte av tilfellene hos mennesker rapportert til WHO er viruset påvist ved aktiv testing av asymptomatiske personer som har vært eksponert ved utbrudd i store

fjørfebesetninger. For noen av disse har det i ettertid blitt funnet ut at dette ikke var reelle infeksjoner, men bare funn av virus på slimhinner som følge av opphold i et miljø med mye virus i luften.

Smittesituasjonen hos fugler og dyr i Norge er også vektlagt i vurderingen. Så langt i 2023 er det kun påvist to mindre utbrudd blant tamme fugler i Norge, hvorav ingen i store fjørfebesetninger. De fleste personene som har fått påvist virus i vår del av verden er blitt smittet i tilknytning til utbrudd i store fjørfebesetninger, etter nær kontakt med smittede fugler. Det er under slike forhold at virusmengden man blir eksponert for vil være størst. I Norge er størrelsen på fjørfebesetningene mindre sammenlignet med mange andre land i Europa der også utbrudd har vært vesentlig større og vedvarende. Det har til nå ikke forekommet omfattende smittespredning fra gård-til-gård i Norge, slik man har sett i europeiske land med høyere tetthet av fugler i besetningene. De få utbruddene hos tamme fugler i Norge gjør at det er mindre sannsynlig å bli eksponert.

Det har vært sporadiske påvisninger blant villfugl i Norge så langt i 2023, og nylige tegn til økt smitte blant måkefugler, spesielt hos arter som hekker i kolonier. Grupper i befolkningen gjennom yrke eller hobby kommer i spesielt nær kontakt med store mengder syke eller døde ville fugler, vil kunne ha en noe høyere risiko for smitte sammenlignet med befolkningen forøvrig. Denne vil kunne reduseres ved å følge gjeldende smittevernråd.

Kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget er vurdert fra middels til høy (Tabell 1). Det store genetiske mangfoldet blant influensavirus som sirkulerer hos ville fugler, virusenes evne til å endre seg, og begrenset kunnskap om de A(H5Nx)-virusene som sirkulerer i Norge og deres videre spredning blant fugler i Norge, gjør at det samlet sett er en middels usikkerhet i vurderingene.

### Øvrige vurderinger

Det europeiske smittevernbyrået (ECDC) vurderer risiko for smitte av den generelle befolkningen i EU/EØS som lav. Risiko for yrkeseksponerte og andre eksponerte er vurdert som lav til moderat (10). WHO har vurdert smitterisikoen for mennesker generelt som lav på grunn av virusets relativt nære slektskap til A(H5N6)-virusene i Kina som har forårsaket alvorlige infeksjoner hos mennesker siden 2014 (47, 48). FHIs vurdering ligger altså noe lavere, særlig fordi potensialet for omfattende smitte hos ville og tamme fugler og dyr anses som mindre enn i mange andre land. Dermed vurderes også risikoen for smitte til mennesker som lavere. The joint Human Animal Infections and Risk Surveillance (HAIRS) group har vurdert risiko for smitte fra ville dyr til mennesker med A(H5Nx) 2.3.4.4b som svært lav for den generelle befolkning i Storbritannia (49).

Risikoen for at A(H5Nx) skal gi opphav til en pandemi er ikke vurdert her, da dette krever en annen metodikk og vil være en global vurdering. Flere andre internasjonale organisasjoner som for eksempel CDC og WHO har utviklet metoder for å gjøre slike vurderinger. Det finnes flere scoringsverktøy som er laget for å evaluere pandemisk risiko av ulike zoonotiske influensavirus f.eks. Influenza Risk Assessment Tool (IRAT), utviklet av CDC. I begynnelsen av 2022 vurderte CDC det pandemiske potensialet til H5N1 2.3.4.4b som moderat (50). For stammer av A(H5N8) og A(H5N6) i 2.3.4.4b var også risiko tidligere vurdert som moderat. I slike vurderinger er det andre zoonotiske influensavirus som har blitt vurdert til å utgjøre en høyere pandemirisiko.

## Råd og tiltak

### Smittevernråd

Ved å følge gitte smittevernråd kan man ytterligere redusere risiko for smitte. Smittevernrådene har til hensikt å forebygge smitte fra dyr til mennesker (zoonotisk smitte) i tråd med anbefalinger fra ECDC og WHO (10, 51).

- Ikke ta på syke eller døde fugler eller andre dyr hvor det er mistanke om smitte.
- Nøye håndvask med såpe og vann bør utføres etter kontakt med fugl, avføring fra fugl eller utstyr som har vært i kontakt med fugl.
- Varsle Mattilsynet ved mistanke om fugleinfluensa hos fugler og andre dyr (52, 53).
- Personer som må håndtere fugl eller andre dyr med mistenkt eller bekreftet smitte i yrkes- eller hobbysammenheng, bør ta forholdsregler ved å benytte personlig beskyttelsesutstyr. Dette for å unngå smitte til andre dyr, og for å redusere egen smitterisiko. Valg av type beskyttelsesutstyr bør være basert på særskilt smittevern faglig risikovurdering. I yrkessammenheng er det arbeidsgivers ansvar å sørge for tilstrekkelig beskyttelse av arbeidstakerne.
- Etter håndtering av fugl med mistenkt eller bekreftet smitte, og påfølgende utvikling av influensalignende symptomer (som f.eks. feber og hoste), øyekatarr, oppkast, diaré eller alvorlig sykdom de neste 10 dagene, skal lege kontaktes for behandling og testing. Det skal da opplyses om at man har håndtert fugl (evt. andre dyr).
- Personer som har hatt kontakt med fugl med mistenkt eller bekreftet smitte skal følges opp av kommuneoverlegen og/eller behandlende lege. Se anbefalinger i FHIs Smittevernveileder (54).
- Ved utvikling av symptomer som gir mistanke om sykdomsutvikling, bør det gjøres en risikovurdering for om pasienten bør holde seg hjemme eller isoleres i sykehus for å begrense sin kontakt med andre og for å få tilstrekkelig helsehjelp.
- Ved utbrudd hos tamme fugler man spise egg og kjøtt fra butikken som vanlig, med mindre annen informasjon er gitt. Ved slike utbrudd vil Mattilsynet iverksette tiltak for å redusere sjansen for at egg og kjøtt fra anlegg med smittede fugler havner på markedet. Risiko for smitte via mat er svært lav. Ved konsum av egg og kjøtt fra fugler anbefales det som alltid at vanlige hygieniske forholdsregler følges, som å holde matlagingsmiljøer rene, skille rå og tilberedt mat, og tilstrekkelig varmebehandling av kjøtt fra fugler, samt god håndhygiene ved tilberedning av mat (55).
- Kjøtt og egg fra villfugl bør være gjennomstekt eller kokt før det spises, det vil si varmebehandlet til 70 grader.
- Personer som er ekstra utsatt for kontakt med smitte fra villfugl f.eks. personer involvert i jakt, ringmerking og lignende aktiviteter bør følge gjeldende smittevernråd på Mattilsynets nettsider om fugleinfluensa (38).
- Hunder og katter bør så langt det lar seg gjøre holdes unna syke og døde fugler (11).
- Reisende til land og områder der det er påvist utbrudd av fugleinfluensa, bør ta visse forholdsregler (56).

## Vaksine

Det er utviklet en rekke vaksiner mot forskjellige fugleinfluensavirus for pandemisk beredskap, men ingen er tilgjengelig i Norge. WHO fremstiller en rekke kandidatvirus for vaksineproduksjon mot zoonotiske influensa A-virus og har to H5-virus i undergruppe 2.3.4.4b på sin liste over kandidatvirus (57). Disse kan benyttes til å endre zoonotiske influensavaksiner til å gi beskyttelse mot denne undergruppen. Dette gjøres ved en type II variasjon av markedsføringstillatelsen for vaksinen, og godkjenning av endringen vil i teorien kunne ta 60 dager etter søknad er sendt inn.

Sesonginfluensavaksine beskytter ikke mot fugleinfluensa. Som et risikoreducerende tiltak anbefales det som en føre-var-anbefaling at enkelte persongrupper med nærkontakt med mistenkt eller bekreftet smittede dyrehold med fugler, bl.a. som håndterer syke/døde fugler, er vaksinerte mot sesonginfluensa. Dette er for å redusere risiko for reassortering av sesonginfluensavirus og fugleinfluensavirus ved en potensiell samtidig infeksjon (58). Målgruppen for influensavaksinasjon ble derfor i 2021 utvidet til å gjelde saneringspersonale og andre som jobber med mistenkt eller bekreftet influensasyk tamfugl. Dette er i henhold til risikonivå 3 i Mattilsynets Plan om forebygging og bekjempelse av aviær influensa.

## Antiviralia

Antiviralia som neuraminidasehemmeren oseltamivir, kan i utbruddsituasjoner brukes til pre- og posteksponeringsprofylakse hos eksponerte, samt behandling dersom smitte oppdages tidlig. Dette gjelder for eksempel personell som håndterer utbrudd i anlegg med tamme fugler. Behandling er også anbefalt ved alvorlig sykdom. Sekvensanalyse ved FHI indikerer at de undersøkte H5Nx-virusene fra Norge siste halvår er sensitive for oseltamivir. Det finnes enkelte A(H5N1)-virus fra dyr i verden som har markører for resistens (10).

Kommuneoverlegen bør vurdere å tilby posteksponeringsprofylakse med antiviralia til personer som har hatt nærkontakt med fugler der smitte med A(H5Nx)-virus er mistenkt eller bekreftet. Se ellers anbefalinger i Smittevernveilederen til FHI (54) og Mattilsynets plan for forebygging og bekjempelse av aviær influensa, vedlegg 5.

## Laboratorieundersøkelser

Det nasjonale influensasenteret for WHO ved FHI har tilgjengelig genetiske analyser som hurtig kan påvise og helgenomsekvensere A(H5)-virus hos mennesker. De mikrobiologiske laboratoriene har metoder som kan påvise influensavirus type A i pasientprøver. Disse metodene skal også kunne påvise zoonotiske influensa A-virus. Dersom laboratoriene gjør subtypebestemmelse for de sirkulerende subtypene hos mennesker, vil manglende subtyperesultat i en prøve som er tydelig positiv for influensa A-virus indikere en prøve som bør undersøkes nøyere. Influensasenteret ved FHI samarbeider løpende med øvrige laboratorier for å sikre at influensatester som er i bruk også har evne til å påvise influensavirus fra dyr. God informasjonsdeling mellom kommuneoverlege med ansvar for oppfølging av human helse ved utbrudd hos dyr, lokale laboratorier og referanselaboratoriet ved FHI er viktig for å kunne fange opp mulige smittetilfeller hurtig og effektivt.

Ved funn av influensa A-virus som ikke kan subtypes eller linjebestemmes og ellers ved mistanke om smitte fra fugler/dyr, skal prøven videresendes til referanselaboratoriet for influensa ved FHI. Der utføres dybdeanalyser av viruset, subtypeidentifikasjon og videre testing, samt eventuell oversendelse til WHO's referanselaboratorium i henhold til retningslinjene for WHO nasjonale influensasentre. Ved mistanke om fugleinfluensa skal man alltid ta telefonisk kontakt med laboratoriet før innsendelse av prøvemateriale.

## Meldings- og varslingsplikt

Influenza forårsaket av virus med pandemisk potensial, herunder tilfeller av fugleinfluenzavirus og andre influensavirus som smitter fra dyr, er meldingspliktige til MSIS, og varslingspliktige til FHI ifølge IHR-forskriften. Varslingsplikten innebærer at kliniker eller laboratoriet skal varsle enhver mistanke eller påvisning hos mennesker umiddelbart til FHI. FHI har varslingsplikt av mistenkte og bekreftede tilfeller til ECDC og WHO.

## Anbefalinger

- FHI anbefaler å fortsette den nøye overvåking av A(H5Nx)-virus og andre zoonotiske influensavirus hos fugler og andre dyr i Norge fremover for å kunne følge med på om det skjer endringer i virusene som kan gi økt smitteevne til mennesker.
- Smitte fra fugler til mennesker kan forebygges ved å følge gjeldende smittevernråd.
- Kommunene bør sørge for informasjon til sine innbyggere ved aktuelle utbrudd hos dyr, og vise til informasjon om hvordan innbyggerne kan forebygge smitte
- Personer som gjennom yrke eller hobby må håndtere fugler og andre dyr med mistenkt eller bekreftet smitte, bør bruke personlig beskyttelsesutstyr etter særskilt smittevern faglig risikovurdering.
- Helsetjenesten bør være årvåkne og gjennomgå sine rutiner for å kunne fange opp og håndtere eventuelle smittetilfeller til mennesker.
- Helse- og dyrehelse, og miljømyndigheter bør gjennomgå sin beredskap for å forebygge og håndtere smitte med zoonotisk influensa til og mellom mennesker.

Vurderingene er gjort ut fra tilgjengelig informasjon 26.05.23. Om situasjonen skulle endre seg eller ny informasjon tilkommer, vil risikovurderingen bli oppdatert/revidert.

*Takk til Veterinærinstituttet for deling av virussekvenser fra fugler i Norge, samt innspill til rapporten. Vi vil også takke Mattilsynet for gjennomlesning og innspill til rapporten.*

## Referanser

1. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
2. Tønnessen R, Kristoffersen AB, Jonassen CM, Hjortaa MJ, Hansen EF, Rimstad E, et al. Molecular and epidemiological characterization of avian influenza viruses from gulls and dabbling ducks in Norway. *Virology*. 2013;10:112.
3. Olsen B, Mønster VJ, Wallensten A, Waldenström J, Osterhaus AD, Fouchier RAM. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*. 2006;312(5772):384-8.
4. Lycett SJ, Duchatel F, Digard P. A brief history of bird flu. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019;374(1775):20180257.
5. de Bruin ACM, Funk M, Spronken MI, Gultyaev AP, Fouchier RAM, Richard M. Hemagglutinin Subtype Specificity and Mechanisms of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Genesis. *Viruses*. 2022;14(7).
6. Blagodatski A, Trutneva K, Glazova O, Mityaeva O, Shevkova L, Kegeles E, et al. Avian Influenza in Wild Birds and Poultry: Dissemination Pathways, Monitoring Methods, and Virus Ecology. *Pathogens*. 2021;10(5).
7. Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Marangon S, Niqueux É, et al. Avian influenza overview May - September 2021. *Efsa j*. 2022;20(1):e07122.
8. Veterinærinstituttet. Fugleinfluenza påvist hos villfugl i Rogaland 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/nyheter/fugleinfluenza-pavist-hos-villfugl-i-rogaland>.
9. Madslie K, Moldal T, Gjerset B, Gudmundsson S, Follestad A, Whittard E, et al. First detection of highly pathogenic avian influenza virus in Norway. *BMC Vet Res*. 2021;17(1):218.
10. Adlhoch CF, A. Gonzales, JL. Kuiken, T. Mirinaviciute, G. Niqueux, É. Stahl, K., Staubach, C., Terregino, C. Broglia, A. Kohnle, L., Baldinelli, F. Scientific report: Avian influenza overview March–April 2023. EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EURL (European Reference Laboratory for Avian Influenza); 2023.
11. Granstad S, Rømo G, Helberg MG, B, Åkerstedt J. Fugleinfluenza (høypatogen aviær influensa – HPAI) i Norge og Europa. Statusrapport per 31.05.2023. Veterinærinstituttet; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/nyheter/fugleinfluensautbrudd-blant-makefugl>
12. Floyd T, Banyard AC, Lean FZX, Byrne AMP, Fullick E, Whittard E, et al. Encephalitis and Death in Wild Mammals at a Rehabilitation Center after Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8) Virus, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2856-63.
13. Shin DL, Siebert U, Lakemeyer J, Grilo M, Pawliczka I, Wu NH, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8) Virus in Gray Seals, Baltic Sea. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(12):2295-8.
14. Rijks JM, Hesselink H, Lollinga P, Wesselman R, Prins P, Weesendorp E, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus in Wild Red Foxes, the Netherlands, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2960-2.
15. Gamarra-Toledo V, Plaza PI, Gutiérrez R, Inga-Díaz G, Saravia-Guevara P, Pereyra-Meza O, et al. Mass Mortality of Marine Mammals Associated to Highly Pathogenic Influenza Virus (H5N1) in South America. *bioRxiv*. 2023:2023.02.08.527769.
16. Rosone F, Bonfante F, Sala M, Maniero S, Cersini A, I R, et al. Seroconversion of a Swine Herd in a Free-Range Rural Multi-Species Farm against HPAI H5N1 2.3.4.4b Clade Virus. *Microorganisms*. 2023;11(5).
17. Agüero M, Monne I, Sanchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(3).
18. Puryear W, Sawatzki K, Hill N, Foss A, Stone JJ, Doughty L, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Outbreak in New England Seals, United States. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(4):786-91.
19. Yamaji R, Saad MD, Davis CT, Swayne DE, Wang D, Wong FYK, et al. Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A(H5) viruses. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2099.
20. Zhang J, Li X, Wang X, Ye H, Li B, Chen Y, et al. Genomic evolution, transmission dynamics, and pathogenicity of avian influenza A (H5N8) viruses emerging in China, 2020. *Virus Evol*. 2021;7(1):veab046.
21. Kobasa D, Warner B, Alkie T, Vandramelli RM, E, Tailor N, Audet JG, T, et al. Transmission of lethal H5N1 clade 2.3.4.4b avian influenza in ferrets. *Research Square*. 2023.
22. Kniss K, Sumner K, Tastad K, Lewis N, Jansen L, Jutland D, et al. Risk for Infection in Humans after Exposure to Birds Infected with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus, United States, 2022. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(6):1215-9.
23. ECDC. Weekly Communicable Disease Threats Report, week 39, Week 20, 14 - 20 May 2023.
24. Pyankova OG, Suslopárov IM, Moiseeva AA, Kolosova NP, Onkhonova GS, Danilenko AV, et al. Isolation of clade 2.3.4.4b A(H5N8), a highly pathogenic avian influenza virus, from a worker during an outbreak on a poultry farm, Russia, December 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(24).
25. Grøntvedt C, Nordstoga A, Hopp P. The surveillance programme for specific viral infections in swine herds in Norway 2019. Annual report.: The Norwegian Veterinary Institute; 2020.
26. Mostafa A, Abdelwhab EM, Mettenleiter TC, Pleschka S. Zoonotic Potential of Influenza A Viruses: A Comprehensive Overview. *Viruses*. 2018;10(9).
27. Wang D, Zhu W, Yang L, Shu Y. The Epidemiology, Virology, and Pathogenicity of Human Infections with Avian Influenza Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(4).
28. Matsuoka Y, Swayne DE, Thomas C, Rameix-Welti MA, Naffakh N, Warnes C, et al. Neuraminidase stalk length and additional glycosylation of the hemagglutinin influence the virulence of influenza H5N1 viruses for mice. *J Virol*. 2009;83(9):4704-8.
29. Chen X, Wang W, Wang Y, Lai S, Yang J, Cowling BJ, et al. Serological evidence of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):377.
30. Arriola CS, Nelson DI, Deliberto TJ, Blanton L, Kniss K, Levine MZ, et al. Infection Risk for Persons Exposed to Highly Pathogenic Avian Influenza A H5 Virus-Infected Birds, United States, December 2014–March 2015. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(12):2135-40.

31. Human Infection caused by Avian Influenza A (H5N1) - Chile: WHO; 2023 Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON461>.
32. Scientific report of the Scientific Panel on Biological Hazards on "Food as a possible source of infection with highly pathogenic avian influenza viruses for humans and other mammals",. The EFSA Journal. 2006(74):1-29.
33. Shu Y, Li CK, Li Z, Gao R, Liang Q, Zhang Y, et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. J Infect Dis. 2010;201(8):1173-7.
34. WHO. Influenza (Avian and other zoonotic) Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)).
35. Falk M, Reiersen A, Wolff C, Sviland S, Jonsson M, Press M, et al. Dyrehelserapporten 2020. Veterinærinstituttet; 2021.
36. Falk M, Reiersen A, Wolff C, Klem T, Jonsson M, Heier B, et al. Dyrehelserapporten 2021. Veterinærinstituttet; 2022.
37. Falk M, Reiersen A, Wolff C, Heier B, Paulson B, Hofshagen M. Dyrehelserapporten 2022. 2023.
38. Mattilsynet. Fugleinfluenza. Tilgjengelig fra: <https://mattilsynet.no/dyr/dyresykdommer/fugleinfluenza>.
39. CDC. H5N1 Genetic Changes Inventory 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-genetic-changes.htm>.
40. Suttie A, Deng YM, Greenhill AR, Dussart P, Horwood PF, Karlsson EA. Inventory of molecular markers affecting biological characteristics of avian influenza A viruses. Virus Genes. 2019;55(6):739-68.
41. GISAID FluSurver. Tilgjengelig fra: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/flusurver-mutations-app/>.
42. NCBI. Basic Local Alignment Search Tool. Tilgjengelig fra: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.
43. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) Tilgjengelig fra: <https://www.gisaid.org/>.
44. Pinto RM, Bakshi S, Lytras S, Zakaria MK, Swingler S, Worrell JC, et al. Zoonotic avian influenza viruses evade human BTN3A3 restriction. bioRxiv. 2022:2022.06.14.496196.
45. Folkehelseinstituttet. Vurdering av risiko for smitte til mennesker med høypatogen fugleinfluenza A(H5N8) i Norge. 03.03.21. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-av-risiko-for-smitte-til-mennesker-med-hoypatogen-fugleinfluenza/>.
46. Folkehelseinstituttet. Vurdering av risiko for smitte til mennesker med høypatogen fugleinfluenza A(H5N1) i Norge. 03.12.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-av-risiko-for-smitte-til-mennesker-med-hoypatogen-fugleinfluenza/>.
47. WHO. Assessment of risk associated with influenza A(H5N8) virus 17 November 2016. Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/avian\\_influenza/riskassessment\\_AH5N8\\_201611/en/](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH5N8_201611/en/).
48. Assessment of risk associated with recent influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b viruses. WHO; 2022.
49. The HAIRS group. HAIRS risk assessment: avian influenza A(H5N1) in non-avian UK wildlife. Tilgjengelig fra <https://www.gov.uk/government/publications/hairs-risk-assessment-avian-influenza-ah5n1-in-non-avian-uk-wildlife/hairs-risk-assessment-avian-influenza-ah5n1-in-non-avian-uk-wildlife>.
50. CDC. Summary of Influenza Risk Assessment Tool (IRAT) Results. Tilgjengelig fra: [https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/irat-virus-summaries.htm?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fpandemic-resources%2Ftools%2Firat-virus-summaries.htm](https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/irat-virus-summaries.htm?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fpandemic-resources%2Ftools%2Firat-virus-summaries.htm).
51. WHO. Influenza at the human-animal interface summary and assessment, 24 April 2023 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-at-the-human-animal-interface-summary-and-assessment-24-april-2023>.
52. Mattilsynet. Melde om smittsom dyresykdom. Tilgjengelig fra: <https://www.mattilsynet.no/varse/dyr-og-dyrehold/melde-om-smittsom-dyresykdom>.
53. Mattilsynet. Døde og syke fugler og andre dyr. Tilgjengelig fra: <https://www.mattilsynet.no/dyr/dyresykdommer/fugleinfluenza/dode-eller-syke-fugler-og-andre-dyr>.
54. Folkehelseinstituttet. Smittevernveilederen. Kapittel om fugleinfluenza. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/fugleinfluenza/>.
55. Folkehelseinstituttet. Vurdering og råd om konsum av egg fra fjørfe under utbrudd av høypatogen fugleinfluenza i Norge høsten 2021 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-og-rad-om-konsum-av-egg-fra-fjorfe-under-utbrudd-av-hoypatogen-fu/>.
56. Folkehelseinstituttet. Reiseråd - fugleinfluenza. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/influenza/fugleinfluenza/reiserad--fugleinfluenza/>.
57. WHO. Genetic and antigenic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. February 2023. Tilgjengelig fra: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2023-2024/20230224\\_zoonotic\\_recommendations.pdf?sfvrsn=38c739fa\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2023-2024/20230224_zoonotic_recommendations.pdf?sfvrsn=38c739fa_4).
58. Folkehelseinstituttet. Sesonginfluensavaksine til personer i fjørfeferinga ved utbrudd av fugleinfluenza. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/influenza/fugleinfluenza/sesonginfluensavaksine-ved-utbrudd-fugleinfluenza/>