

Influenza i danske svin – forekomst, håndtering og perspektiver.

Den aktuelle situation vedrørende svineinfluenza i Danmark med fokus på diagnostik, epidemiologi og betydning

L.E. Larsen, Solvej Ø. Breum, Ramona Trebbien, og Charlotte K. Hjulsgaard.

Faggruppe for Virologi; Afd. For Veterinær Diagnostik og Forskning; Veterinærinstituttet; DTU



DTU Veterinærinstituttet

Indhold og formål

• Indledning og indhold

- Influenza typer i Danmark i November 2010 – oprindelse, ligheder og forskelle

• Diagnostik af svineinfluenza på veterinærinstituttet

- Påvisning af virus og typning af virus
- Påvisning af antistoffer

• Diagnostik af svineinfluenza i besætningen

- Hvornår skal man mistænke en besætning for at have akut udbrud?
- Hvilke prøver skal der udtages?
- Hvilke dyr skal der udtages prøver fra?
- Hvilken analyse skal der rekvireres?

• Pandemisk H1N1v i et dansk perspektiv

- Beskrivelse af de danske cases
- Det veterinære aspekt/perspektiv
- Det zoonotiske og arbejdsmiljømessige aspekt/perspektiv

• Vaccination og immunitet

- Virker vaccinerne mod de almindelige typer og mod H1N1v?
- Beskytter infektion med alm H1N1/H1N2 mod H1N1v?

• Lidt om svineinfluenza i mink (hvis vi kan nå det!)

Ideen med præsentationen er at I efterfølgende.....

- Har fået større forståelse for at der er betydende forskelle på alm. H1N1 og H1N1v!
- Er bedre klædt på til at bekræfte SIV udbrud i besætningerne,
- Har fået afmystificeret problemstillingen vedr. den pandemiske H1N1v specielt vedr. det zoonotiske perspektiv,
- Fået et indtryk af hvilken effekt man kan forvente af vaccination mod SIV og hvilken beskyttelse man kan forvente mod den pandemiske H1N1 i danske svin.

Influenza typer i Danmark i november 2010 – oprindelse, ligheder og forskelle

Influenza Subtyper

- 16 HA typer
- 9 NA typer

Influenza A Subtype ~ HA + NA

- Fugle: Alle HA og NA
- Svin: H1N1, H3N2, H1N2
- Mennesker: H1N1, H3N2, H1N2



Historisk SIV i Danmark

- **H1N1 Avian-like**
 - 1981 Als – er her nu
- **H1N1 Klassisk svineinfluenza**
 - 1981 Sjælland – ikke påvist i 15-20 år
- **H3N2**
 - 1990 på Als – er her nu
- **H1N2dk**
 - 2003 – er her nu
- **H1N1v (den "pandemiske" H1N1v)**
 - 2010 – er her nu!



Navngivningen af influenza – årsagen til den store forvirring

- For at simplificere problemstillingen fokuseres på **H navngivningen**:

- Når et nyt influenza virus identificeres navngives den efter hvilken reaktion den har med sera fra dyr inficeret med standard reference stammer (for H navngivningen er der **16 forskellige typer** (H1-H16))
- H nummeret siger intet om hvor virus kommer fra eller hvor forskelligt det er genetisk med andre influenza stammer med samme HA nummer
- To influenza stammer med samme H nummer kan derfor være meget forskellige genetisk og have helt forskellig oprindelse
- For danske forhold er der forvirring for to af de cirkulerende typer – H1N2 og H1N1 – så dem kigger vi lige på i detaljer:

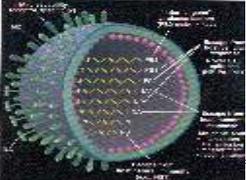
H1N2 - forvirringen

- **H1N2**, der er i de fleste EU lande **MEN IKKE I DANMARK**:
 - Forskellige oprindelser:
 - F.eks. H1N2scot/410440/94-like (**menneske H**, menneske N, fugle interne gener)
 - Denne stamme er inkluderet i Gripovac3
 - **H1N2**, der kun er fundet i Danmark (og Sverige)
 - Opstået som en blanding (reassortment) mellem:
 - H1N1 (har doneret H som er avian like)
 - H3N2 (har doneret N som er human-like)
- Konklusion:**
- Det danske H1N2 er meget forskellige fra de europæiske H1N2.
 - Men H genen i de danske H1N2 er identisk med det H gen der sidder i de danske H1N1 (avian) virus
 - Er dermed meget lig det H, der er i Gripovac3 H1N1 stammen.



H1N1 forvirringen

- I Danmark findes der i dag to forskellige H1N1 virus:
 - Avian-like H1N1 som begyndte at cirkulere i Europa i 80'erne – dette virus menes at være sprunget direkte fra fugle til svin
 - "Pandemisk" H1N1v der indeholder H genet fra det klassiske svineinfluenza H1N1, der igen er identisk med det humane H1N1 der forårsagede den spanske syge i 1918

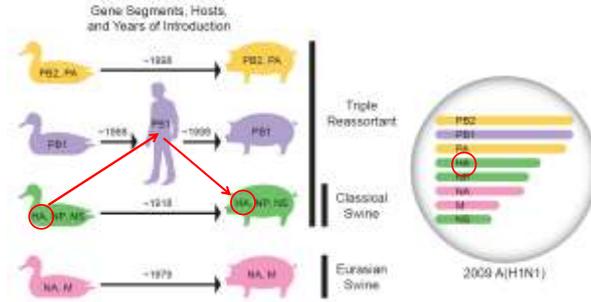


9 Veterinærinstituttet, DTU Præsentationens navn 17.04.2008



"Pandemisk" H1N1v - oprindelse

Gene Segments, Hosts, and Years of Introduction



Modificeret udgave af Smith et al., 2009

10 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Præsentationens navn 17.04.2008



H1N1 forvirringen

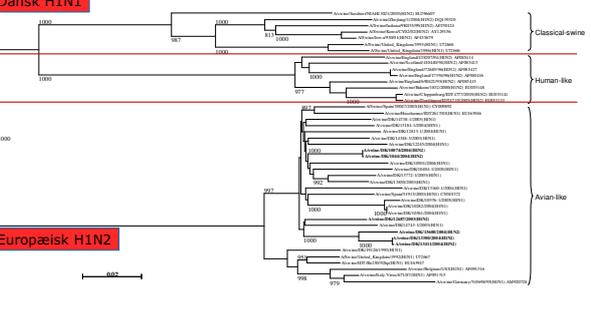
- I Danmark findes der i dag 2 forskellige H1N1 virus:
 - Avian-like H1N1 som begyndte at cirkulere i Europa i 80'erne – dette virus menes at være sprunget direkte fra fugle til svin
 - "Pandemisk" H1N1v der indeholder H genet fra det klassiske svineinfluenza H1N1 der igen er identisk med det humane H1N1 der forårsagede den spanske syge i 1918
- **Konklusion på H1N1**
 - Det pandemiske H1N1v er meget forskelligt fra de avian-like H1N1, der findes i Danmark.
 - Men H genet i den pandemiske H1N1v ligner det H gen, der er i de H1N1 og H1N2 der cirkulere i Nordamerika!
 - Dvs. resultater fra amerikanske og canadiske undersøgelser omkring besætningsimmunitet, effekt af vacciner mm. kan ikke umiddelbart overføres til danske forhold.

11 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Præsentationens navn 17.04.2008



Pandemisk H1N1v Dansk H1N2 H1 sammenhænge - Opsummering

Dansk H1N1



Europæisk H1N2

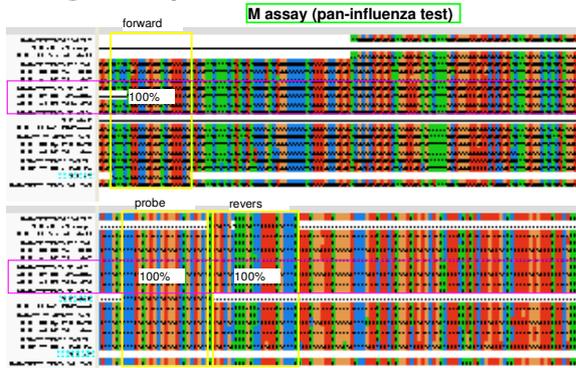
12 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Præsentationens navn 17.04.2008

Diagnostik af svineinfluenza på veterinærinstituttet

Strategi for influenza test på VET

- **1. trin**
 - Prøverne screenes med et pan-influenza real time assay - faktureres til indsender
- **2. trin**
 - Positive prøver testes med H1N1v specifik assay - positive svares ud - analysen betales indtil videre af FVST
- **3. trin**
 - A) H1N1v positive gemmes og sekventeres (H og N generne) når der er tid i forskningsgruppen (udgifter afholdes internt/via forskningsbevillinger).
 - B) Influenza positive prøver, der ikke er H1N1v, types ved sekventering enten betalt af indsender eller via forskningsaktiviteter - meget få vælger denne analyse.

Valg af assays - hvor svært kan det være?



H1N1v specifikke assay - er det specifikt?

	Fw	Match	
		Probe	Rev
H1N1v	100%	100%	100%
Classical swine influenza	80 - 95%	84 - 92%	80 - 90%
Avian-like swine influenza	65 - 80%	64 - 80%	70 - 80%
Human-like swine influenza	65 - 75%	92%	75 - 80%

Sensitivitet af anvendte tests

H1N1v virus dilution	NP assay Ct	M assay Ct	H1N1v assay Ct	SIV H1N1 virus TCID50/ml	NP assay Ct	M assay Ct
10 ²	20	25	23	6.8	15	19
10 ³	nd	nd	nd	5.8	18	22
10 ⁴	27	31	30	4.8	22	27
10 ⁵	31	35	34	3.8	26	31
10 ⁶	34	38	37	2.8	30	34
10 ⁷	0	0	0	1.8	32	38
10 ⁸	0	0	0	0.8	38 (1/2)	0
10 ⁹	0	0	0	0	0	0
10 ¹⁰	0	0	0	0.0	0	0

Resultater af indsendelser 2003-2010

	Submissions (% positive)	H1N1				H1N1v
		Avian-like	H3N2	H1N2dk	unknown	
2003	122/16 (13%)	8	5	2	1	
2004	95/20 (21%)	8	5	6	1	
2005	141/29 (21%)	16	4	6	3	
2006	146/27 (19%)	8	4	6	9	
2007	117/36 (31%)	11	5	6	14	
2008	293/90 (30%)	18	3	11	12 ^a +46 ^b =58	
2009	299/81 (27%)	4	3	4	27 ^a +43 ^b =70	0
2010	172/60 (35%)	1	0	1	1 ^a +51 ^b =52	6

^asubtyping unsuccessful; ^bnot subtyped

Anvendelse af serologi til diagnostik af SIV

- Principiel ingen krydsreaktion mellem H typer
- Jo større homologi jo mere krydsreaktion indenfor f.eks H1 subtyperne
- Multiple infektioner kan give krydsreaktion, men ofte lave titre

Generelt anbefaler VET ikke at anvende serologi til diagnostik af svineinfluenza i Danmark og slet ikke til subtypering

Seroprævalens af svineinfluenza i DK

- Undersøgelse af 3000 sera i 2001 (A. Bøtner upubliceret):
 - H1N1: 91% af prøverne positive
 - H3N2: 59% af prøverne positive
- PMWS projekt i 2004 - 150 besætninger +/- PMWS
 - 148 Besætninger x 10 søer
 - Hemagglutination-inhibition (HI) test med fire forskellige virus som antigen:
 - H1N1 (A/sw/Denmark/19126/93(H1N1)) 72%
 - H3N2 (A/sw/Denmark/15027/90(H3N2)) 40%
 - H1N2uk (A/sw/Scotland/410440/94/(H1N2)) 2%
 - H1N2dk (A/sw/Denmark/13608/04(H1N2)) 28%
 - Ingen serologisk reaktion 16%

Typiske kliniske symptomer ved svineinfluenza

- Feber
- Ophørt ædelyst
- Nedstemthed
- Hoste
- Respirationsbesvær
- Dødsfald

Hos søer

- Aborter
- Omløbninger

• Hvad med pattegrisene?




25 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

Influenza Speciale 2009
Simon Akerblom og Carsten K. Nielsen

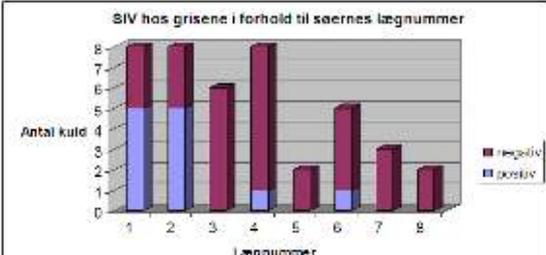
- Fandt SIV (H1N2) i 12 ud af 43 kuld 4 dage efter faring (**28.6%!)**
- 12 (27.9%) søer havde titerstigning
- Signifikant flere kliniske tegn i positive kuld, men ingen forskel i tilvækst

26 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Præsentationens navn 17.04.2008

Resultater

- Yngre søer havde flere positive kuld ($p=0.0018$)

SIV hos grisene i forhold til søernes lægnummer



Lægnummer	Antal kuld	Positive	Negative
1	8	5	3
2	8	5	3
3	6	0	6
4	8	1	7
5	2	0	2
6	5	1	4
7	3	0	3
8	2	0	2

27 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

Anbefalinger vedr. diagnostik af SIV

- Ved kliniske symptomer i slagtesvin og fravænningsgrise
 - Udtag næsesvabere fra 10-20 dyr
 - Helst fra dyr med akutte symptomer eller fra stier hvor der har været kliniske problemer
 - Næsesvaberne kan pooles (5 anbefales men flere (10) er muligt)
 - Lungestykker til luftvejspakke hvis der ønskes undersøgelse for PCv2, Mycoplasma og/eller PRRSV også.
- Ved reproduktionssymptomer/klinik i farestalden
 - Næsesvabere fra pattegrise (10-20 i pools)
 - Parrede prøver fra søer til HI test (i særtilfælde)
 - Næsesvabere fra søer ikke velegnet da de ikke udskiller virus i ret lang tid
 - Fostermateriale kan **IKKE** anvendes - virus er ikke i fostre
- Priser
 - Påvisning af Influenza (svaber): 385,-
 - Påvisning af Influenza (væv): 495,-
 - Luftvejspakke: 1650,-
 - Typning (subtype): 1936,-

28 Veterinærinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Præsentationens navn 17.04.2008

"Pandemisk" H1N1v i Danmark – status og perspektiver

"Pandemisk" H1N1v virus i danske svin

• 8. Januar 2010

➢ De 2 første besætninger

- Lunger positive
- Konfirmeret ved sekvensanalyse
- 4 dage senere var få ud af 30 prøver positive

• 14. og 19. Februar 2010

➢ Besætning 3 og 4 på Bornholm og Jylland

• 14. juli

➢ Besætning No. 5 på Sjælland

- Besætningen positiv igen 3 1/2 uge senere (næsesvabere fra pattede grise)

26 August 2010

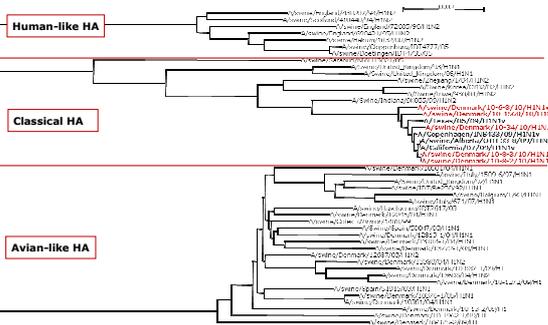
➢ Besætning No. 6 i Jylland

- Positive pattede grise 5 uger efter 1. påvisning!



- Fra de besætninger jeg har oplysninger var der kliniske symptomer i pattede grise og vi fandt virus i næsesvabere fra denne aldersgruppe

H fylogeni af danske H1N1v isolater



Status og perspektiver for H1N1v

- Ingen tvivl om af H1N1 cirkulere i danske svin (10% af de cirkulerende stammer?)
- Virusset er formodentligt stadig humanpatogent, men svin til menneske spredning formodentligt ikke vigtigt epidemiologisk
- Anbefalinger
 - Overvej at blive vaccineret – specielt hvis du er gravid
 - I besætninger med kraftige symptomer kan måske overvejes da eksponeringen kan være massiv.
 - Besætningerne skal være opmærksom på ikke at få smittede svinene fra mennesker i influenza sæsonen – ingen forkølede personer i stalden
- Perspektiver
 - Virusset vil formodentligt adaptere til svin og gradvis miste sit zoonotiske potentiale – det samme sker nok humanit – men der kan gå 5-10 år
 - Overvågning bør intensiveres for at holde øje med nye blandinger (er allerede sket i kinesiske svin) og eventuelle ændringer i virulens

Immunitet og vaccination mod SIV

Krydsimmunitet mod H1N1v efter infektion med andre cirkulerende SIV typer

- Den viden der er til rådighed i skrivende stund indikerer at
 - Infektion med eksisterende typer af influenza giver delvis beskyttelse mod infektion med H1N1v
 - Anvendelse af vaccination mod SIV giver god beskyttelse mod homologe stammer og delvist beskyttelse mod mere heterogene stammer – herunder H1N1v
 - Der er ligeledes en hvis grad af krydreaktion mellem de cirkulerende stammer hvilket vanskeliggør diagnostik vha. serologi
 - Indlæg på IPVS som viste at vaccination kan have en forværende effekt på efterfølgende infektion skal undersøges nærmere før der kan konkluderes
 - Hvis vaccination ønskes anvendt vil vi anbefale basisvaccination af nye avlsdyr og halvårlig revaccination – som foreslået af Merial.
 - Blitsning af besætningen i løbet af et akut udbrud kan ikke anbefales
- NB
 - Erfaringer fra USA med hepafiltere på ventilationen til forebyggelse af PRRSV har også vist at beskytte mod SIV!!

Overvågning af influenza og aktuel forskning

EU-projekt vedrørende influenza i svin

Nationalscreening
2011

UNIVERSITETET I ÅRHUS
VETERINÆRINSTITUTTET
NATIONALSCREENING AF INFLUENZA I SVIN
2011

Tilmelding

Navn _____

Adresse _____

Telefon _____

E-mail _____

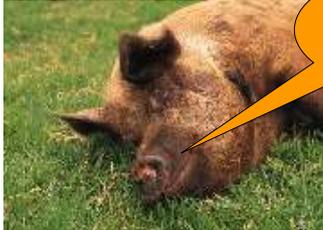
Skærm af præsentation
Læs mere om
National Screening af SIV 2011

Influenza i mink

- Fødevarestyrelsens nyheds brev Oktober 2010:
Influenza A hos mink
 - I oktober 2009 har Veterinærinstituttet påvist influenza A i en del minkfarme i Jylland, hvor dyrene udviste kliniske influenza symptomer.
- Der er isoleret Influenza A af typen H3N2 og denne type er almindelig hos mennesker og svin. Risikoen for at smitte overføres mellem dyr (mink og svin) og mennesker anses for at være lille.
- Influenza infektioner hos mink forekommer kun sjældent og blev første gang beskrevet hos mink i svenske farme i 1984 og er senere beskrevet efter et udbrud hos canadiske mink i 2007.
- De smittede besætninger er sat under offentligt tilsyn, der betyder at der blandt andet ikke kan flyttes dyr ind eller ud af besætninger.
- I efteråret 2010 er igen konstateret influenza A hos mink - denne gang af typen H1N1 (pandemisk).



Tak for opmærksomheden!!



Vågn op - kun et par timer til rødvin ☺