

7.8.2023

Ruokavirasto

Viite: Lausuntopyyntönnö 4602/04.01.20.10/2023

## Lausunto riskinhallintatoimenpiteistä ihmisten terveyden suojelemiseksi korkeapatogeenisen lintuinfluenssan aiheuttamassa turkistarhojen epidemiassa

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) kiittää Ruokavirastoa mahdollisuudesta antaa lausuntonsa riskinhallintatoimenpiteistä ihmisten terveyden suojelemiseksi korkeapatogeenisen lintuinfluenssan aiheuttamassa turkistarhojen epidemiassa.

### Taustaa

Influenssa A-viruksen genomi muodostuu kahdeksasta RNA-segmentistä. Genomi muuttuu helposti pistemutaatioiden seurauksena, mutta nopeita muutoksia voi tapahtua myös tilanteessa, jossa eri influenssa A-virukset infektoivat saman solun. Tällöin eri virusten genomit sekoittuvat ja yhdistyvät uudeksi influenssa A-virukseksi prosessissa, jota kutsutaan reassortaatioksi. Influenssapandemioita aiheuttaneet influenssa A-virukset H2N2 (1957) ja H3N2 (1968) syntyivät alkujaan ihmisen ja lintujen influenssavirusten reassortaation ja H1N1/pdm (2009) ihmisen, sian ja linnun influenssaviruksen reassortaation seurauksena (1,2). Kaikki reassortaation seurauksena syntyneet uudet virukset eivät kuitenkaan aiheuta pandemioita. Aiheuttaakseen pandemian viruksen täytyy pystyä leviämään ilmateitse pisaratartuntana ihmisten kesken ja sen täytyy immunologisilta ominaisuuksiltaan olla sellainen, jota kohtaan suurimmalla osalla ihmisistä ei ole riittävää immuniteettia. Eläinlajit, jotka ovat herkkiä saamaan sekä ihmisten että eläinten influenssavirusten aiheuttamia tartuntoja, voivat toimia reassortaatioalustoina ja siten uusien virusyhdistelmien isäntinä.

Minkki (*Neovison vison*) ja sen sukulainen fretti (*Mustela furo*) ovat molemmat eläinlajeja, jotka voivat luonnostaan saada influenssatartunnan (3, 4). Minkin ja fretin hengitysteiden reseptoreissa on samankaltaisuuksia ihmisen hengitystiekudosten reseptoreiden kanssa. Kummaltakin lajilta löytyy hengitysteiden kudoksista SA- $\alpha$ -2,3-Gal- ja SA- $\alpha$ -2,6-Gal-reseptoreita, joista SA- $\alpha$ -2,6-Gal-reseptori on näillä lajeilla päätyyppinä (5). Ihmisen influenssa A-virukset tarttuvat paremmin SA- $\alpha$ -2,6-Gal-reseptoreihin, kun taas lintujen influenssa A-virukset tarttuvat paremmin SA- $\alpha$ -2,3-Gal-reseptoreihin (6, 7). Muutokset lintuinfluenssavirusten kyvyssä sitoutua SA- $\alpha$ -2,6-Gal-tyyppisiin reseptoreihin ovat oleellisia lintuinfluenssavirusten tehokkaalle monistumiselle ja leviämiselle ihmisissä. Frettii käytetäänkin koe-eläimenä tutkittaessa influenssavirusten taudinaiheuttamiskykyä ja leviämistä (7). Laboratorio-olosuhteissa on suhteellisen helposti kyetty reassortaatiolla tuottamaan ihmisen H3N2- ja H1N1pdm09-viruksista sekä H9N2-lintuinfluenssaviruksesta virusmuunnos, joka leviää ilmateitse fretistä toiseen (8).

### Influenssatartunnat minkeillä

Minkeillä on todettu sekä ihmisen influenssavirusten että lintuinfluenssavirusten aiheuttamia tartuntoja. Ihmisen influenssavirusten aiheuttamia tartuntoja on todettu minkeillä mm. Kanadassa (2007 H3N2 sekä 2010 swH3N2/H1N1pdm09) ja Yhdysvalloissa 2019 H1N1pdm09. Lintuinfluenssavirusten aiheuttamia tartuntoja on todettu minkeillä mm. Ruotsissa (1984 H10N4), Kiinassa (vuosina 2013-2017 H5N1, H5N6, H7N9 ja H9N2) ja Espanjassa (2022 H5N1) (5, 9, 10, 11, 12).

7.8.2023

Kiinasta on serologisia tutkimustuloksia, jotka osoittavat merkittäväällä osalla minkeistä olevan samanaikaisesti vasta-aineita sekä ihmisten että lintujen influenssaviruksille (3).

Influenssatartunnan saaneilla minkeillä oireet vaihtelevat oireettomasta tartunnasta vakaviin kuolemaan johtaviin sairastumisiin (3). Tartunnan lähde tarhaepidemiassa ei ole aina selvillä, mutta minkkien ruokintaan käytettävä raakana tarjottava siipikarjan lihaa sisältävä rehu on yksi todennäköisimmistä lähteistä lintuinfluenssatartunnalle (3). Myös luonnonvaraiset linnut voivat toimia tartunnan lähteinä, jos niillä on puutteellisesta suojauksesta johtuen pääsy tarhaan. Espanjassa todettiin 2022 lintuinfluenssatartunta, jonka aiheuttajana oli korkeapatogeeninen A(H5N1) genotyyppiä A/gull/France/22P015977/2022-like oleva virus. Tartunnan lähde on epäselvä, mutta aiheuttajaksi on arveltu luonnonvaraisia lintuja, joilla oli todettu aikaisemmin joukkokuolemia (12). Espanjan tarhaepidemian alussa tartunnat olivat pistemäisiä, mutta kuvausten perusteella muuttuivat epidemia edetessä turkiseläimestä toiseen leviäväksi. Edelleen on epäselvää, tarkoittaako tämä suorassa kosketuskontaktissa tapahtunutta leviämistä vai ilmaitse pisaroiden välityksellä tapahtunutta leviämistä (12). Espanjassa minkeistä eristetyssä A(H5N1)-viruksessa todettiin polymeerasissa PB2 kohdassa 271 treoniinin muuttuminen alaniiniksi (T271A). Tällä muutoksella on merkitystä viruksen monistumiselle nisäkässoluissa (12, 13).

### Lintuinfluenssaepidemiatilanne

Vuodesta 2020 lähtien korkeapatogeenista A(H5N1)-virusta on esiintynyt laajalti Euroopan luonnonvaraisissa lintupopulaatioissa, erityisesti vesilinnuissa. Se on aiheuttanut sekä luonnonvaraisten että siipikarjan ja vankeudessa pidettävien lintujen joukkokuolemia, mutta myös infektoita nisäkkäissä (14). Myös Suomessa on todettu kesällä 2023 poikkeuksellisen suuria luonnonvaraisten lintujen joukkokuolemia A(H5N1)-virusinfektion seurauksena. Virus on levinnyt Suomessa turkistarhatoille aiheuttaen korkeaa sairastavuutta ja kuolleisuutta eläimissä (ketuissa, siniketuissa, minkeissä ja supikoirissa). Suomessa lokeista ja turkiseläimistä eristetty korkeapatogeeninen A(H5N1) kehityslinjan 2.3.4.4b -virus on genotyyppiä BB (H5N1 A/ Herring\_gull /France/22P015977/2022-like) (15).

### THL:n kanta

Tarhattuja minkkejä koskien THL toteaa seuraavaa. Minkkejä tarhataan yksiköissä, joiden eläintiheydet ovat suuria ja joiden suojaus ei nykyisillä käytännöillä aina riitä estämään lintujen aiheuttamia minkkien lintuinfluenssavirustartuntoja. Suuri eläintiheys antaa virukselle mahdollisuuden muuttua pistemutaatioiden kautta paremmin nisäkkäisiin (myös ihmiseen) sopeutuneeksi ja mahdollisesti jopa ilmaitse eläimestä toiseen tarttuvaksi. Minkin hengitysteiden reseptoreissa on samankaltaisuuksia ihmisen hengitystiekudosten reseptoreiden kanssa, joten minkki pystyy toimimaan väli-isäntänä, joka sopeuttaa lintuinfluenssavirusta ihmisen hengitysteihin tarttuvaksi.

Vaikka ei tiedetä varmuudella, tapahtuuko Suomessa tällä hetkellä tarhoilla tartuntoja suoraan minkistä toiseen, ei tätä voida poissulkea. Mikäli suoria tartuntoja on, ei tiedetä, tapahtuvatko ne kosketuksen vai ilman välityksellä. Nyt käynnissä olevan lintuinfluenssaepidemian aikana on Suomessa minkeistä löydetty mutaatio PB2-E627K, jolla on merkitystä viruksen kyvyille lisääntyä nisäkkässoluissa. Varovaisuusperiaatteen mukaisesti THL katsoo, että puuttuvasta tiedosta huolimatta korkeapatogeenisen A(H5N1) 2.3.4.4b -kehityslinjaa olevan viruksen mahdollinen kierto minkkipopulaatioissa on estettävä ja pysäytettävä, jotta tämän viruksen sopeutuminen nisäkkäisiin loppuu.

7.8.2023

Hengitystieinfektiokauden alkaessa lisääntyy riski ihmisten influenssa A-virustartunnoille. Tämä koskee myös tarhalla minkkien kanssa kontaktissa olevia henkilöitä. Mikäli nyt epidemian aiheuttanut korkeapatogeeninen A(H5N1) 2.3.4.4b-kehityslinjaa oleva lintuinfluenssavirus säilyy turkistarhojen minkkipopulaatiossa, aiheuttaa syksyn influenssakausi uuden riskitilanteen. Ihmisen influenssa A-virusta voi kulkeutua tarhoille ja minkkeihin. Mikäli ihmisen ja linnun influenssavirukset tarttuvat minkkiin samanaikaisesti, syntyy mahdollisuus virusten reassortatiolle. Kuten edellä on todettu, laboratorio-olosuhteissa tällaisella reassortatiolla on saatu aikaan uusi virusyhdistelmä, joka tarttuu ilmvälitteisesti pisaratartuntana fretistä toiseen. Tämän tilanteen syntyminen minkkitarhalla on estettävä, sillä se mahdollistaa ihmisille uuden, ilmaitse leviävän viruskannan synnyn, jolloin riski influenssapandemialle kasvaa merkittävästi. Tämän tilanteen torjumiseksi kaikki lintuinfluenssatartunnan saaneet minkit tulee lopettaa, ruhot hävittää ja tarhat puhdistaa. THL katsoo lisäksi, että turkistarhojen bioturvallisuutta on merkittävästi parannettava siten, että riski influenssavirusten (ja muiden virusten kuten SARS-CoV-2) aiheuttamille minkkien tartunnoille minimoidaan. Tämä edellyttää toimia mm. lintusuojauksen parantamiseksi ja tiukkoja hygieniatoimia ihmisistä minkkeihin tapahtuvien tartuntojen estämiseksi.

Minkin lisäksi tärkeimmät Suomessa tarhattavat turkiseläimet ovat kettu (*Vulpes vulpes*), naali (*Vulpes lagopus*) ja supikoira (*Nyctereutes procyonoides*). Korkeapatogeenisen A(H5) 2.3.4.4b -viruksen aiheuttamia tartuntoja on todettu eri puolilla maailmaa ketuilla (15, 16) ja supikoirilla (14, 17). Nyt käynnissä olevan lintuinfluenssaepidemian aikana tartuntoja on todettu Suomessa tarhatsuilla ketuilla ja supikoirilla (15).

Muita turkiseläimiä koskien THL toteaa seuraavaa. Vaikka minkkiä pidetään tarhattavista turkiseläimistä lintuinfluenssavirustartuntojen kannalta ongelmallisimpana eläinlajina, liittyy myös kettujen ja muiden tarhattavien turkiseläinten tiheiden, suurten yksilömäärien eläinpopulaatioiden lintuinfluenssaepidemiaan riskejä viruksen muuntumisesta nisäkkäisiin paremmin sopeutuneeksi. Nyt käynnissä olevan epidemian aikana on ketuilta eristetyistä viruksista löydetty sekä PB2-E627K että PB2-T271A-muutos, joilla molemmilla on merkitystä viruksen kyvylle lisääntyä nisäkkäsoluissa. Aivan kuten minkin kohdalla, vielä ei tiedetä varmuudella, tapahtuuko tarhoilla tartuntoja suoraan eläimestä toiseen ja jos suoria tartuntoja on, tapahtuvatko ne kosketuksen vai ilman välityksellä. THL katsoo, että viruskierto on myös muiden turkiseläinten kohdalla pysäytettävä ja tarhojen bioturvallisuutta on parannettava, jotta uusien nisäkkäisiin sopeutuneiden virusmuunnosten synty voidaan estää.

Lopuksi THL muistuttaa, että vaikka korkeapatogeeninen A(H5N1) -lintuinfluenssavirus tarttuu ihmiseen heikosti, se voi kuitenkin aiheuttaa tartunnan saaneille ihmisille myös vakavia, jopa kuolemaan johtavia infektioita. Tästä syystä tartunnan saaneiden eläinten kanssa työskentelevien ja muiden eläinten kanssa tekemisiin joutuvien sekä turkistarhojen puhdistukseen osallistuvien henkilöiden oikeaan suojautumiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Pääjohtaja

Markku Tervahauta

Osastonjohtajan sijainen

Anne Hyvärinen

7.8.2023

**Viitteet**

1. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009 Jun 18;459(7249):931-9. doi: 10.1038/nature08157. PMID: 19525932; PMCID: PMC2873852.
2. Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol*. 1989 Nov;63(11):4603-8. doi: 10.1128/JVI.63.11.4603-4608.1989. PMID: 2795713; PMCID: PMC251093.
3. Sun H, Li F, Liu Q, Du J, Liu L, Sun H, Li C, Liu J, Zhang X, Yang J, Duan Y, Bi Y, Pu J, Sun Y, Tong Q, Wang Y, Du X, Shu Y, Chang KC, Liu J. Mink is a highly susceptible host species to circulating human and avian influenza viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):472-480. doi: 10.1080/22221751.2021.1899058. PMID: 33657971; PMCID: PMC7993395.
4. Sorrell EM, Wan H, Araya Y, Song H, Perez DR. Minimal molecular constraints for respiratory droplet transmission of an avian-human H9N2 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 5;106(18):7565-70. doi: 10.1073/pnas.0900877106. Epub 2009 Apr 20. PMID: 19380727; PMCID: PMC2670882.
5. Peng L, Chen C, Kai-yi H, Feng-xia Z, Yan-li Z, Zong-shuai L, Xing-xiao Z, Shi-jin J, Zhi-jing X. Molecular characterization of H9N2 influenza virus isolated from mink and its pathogenesis in mink. *Vet Microbiol*. 2015 Mar 23;176(1-2):88-96. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.01.009. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25655813.
6. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*. 2006 Mar 23;440(7083):435-6. doi: 10.1038/440435a. PMID: 16554799.
7. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science*. 2006 Apr 21;312(5772):399. doi: 10.1126/science.1125548. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556800.
8. Kimble JB, Sorrell E, Shao H, Martin PL, Perez DR. Compatibility of H9N2 avian influenza surface genes and 2009 pandemic H1N1 internal genes for transmission in the ferret model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 19;108(29):12084-8. doi: 10.1073/pnas.1108058108. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21730147; PMCID: PMC3141953.
9. Englund L. Studies on influenza viruses H10N4 and H10N7 of avian origin in mink. *Vet Microbiol*. 2000 May 22;74(1-2):101-7. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00170-x. PMID: 10799782.
10. Jiang W, Wang S, Zhang C, Li J, Hou G, Peng C, Chen J, Shan H. Characterization of H5N1 highly pathogenic mink influenza viruses in eastern China. *Vet Microbiol*. 2017 Mar;201:225-230. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.01.028. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28284614.
11. Gagnon CA, Spearman G, Hamel A, Godson DL, Fortin A, Fontaine G, Tremblay D. Characterization of a Canadian mink H3N2 influenza A virus isolate genetically related to triple reassortant swine influenza virus. *J Clin Microbiol*. 2009 Mar;47(3):796-9. doi: 10.1128/JCM.01228-08. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116358; PMCID: PMC2650907.

7.8.2023

12. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, Del Valle Arrojo M, Fernández-Antonio R, Souto AM, Tordable P, Cañas J, Bonfante F, Giussani E, Terregino C, Orejas JJ. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(3):2300001. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001. PMID: 36695488; PMCID: PMC9853945.

13. Agüero M, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, Del Valle Arrojo M, Fernández-Antonio R, Souto AM, Tordable P, Cañas J, Bonfante F, Giussani E, Terregino C, Orejas JJ. Authors' response: Highly pathogenic influenza A(H5N1) viruses in farmed mink outbreak contain a disrupted second sialic acid binding site in neuraminidase, similar to human influenza A viruses. *Euro Surveill.* 2023 Feb;28(7):2300109. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.7.2300109. PMID: 36795502; PMCID: PMC9936594.

14. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Cornelia Adlhoch, Alice Fusaro, José L Gonzales, Thijs Kuiken, Angeliki Melidou, Gražina Mirinavičiūtė, Éric Niqueux, Karl Ståhl, Christoph Staubach, Calogero Terregino, Francesca Baldinelli, Alessandro Broglia and Lisa Kohnle. Avian influenza overview April – June 2023. *Efsa Journal.* <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8191>

15. Ruokavirasto, Lintuinfluenssatapaukset Suomessa.  
<https://www.ruokavirasto.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/siipikarja/lintuinfluenssa/lintuinfluenssa-suomessa/>

16. Rijks JM, Hesselink H, Lollinga P, Wesselman R, Prins P, Weesendorp E, Engelsma M, Heutink R, Harders F, Kik M, Rozendaal H, van den Kerkhof H, Beerens N. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus in Wild Red Foxes, the Netherlands, 2021. *Emerg Infect Dis.* 2021 Nov;27(11):2960-2962. doi: 10.3201/eid2711.211281. PMID: 34670656; PMCID: PMC8544991.

17. Qi X, Li X, Rider P, Fan W, Gu H, Xu L, Yang Y, Lu S, Wang H, Liu F. Molecular characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from raccoon dogs in China. *PLoS One.* 2009;4(3):e4682. doi: 10.1371/journal.pone.0004682. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19270752; PMCID: PMC2650778.

**SIGNATURES****ALLEKIRJOITUKSET****UNDERSKRIFTER****SIGNATURER****UNDERSKRIFTER**

This documents contains 5 pages before this page  
Dokumentet inneholder 5 sider før denne siden

Tämä asiakirja sisältää 5 sivua ennen tätä sivua  
Dette dokument indeholder 5 sider før denne side

Detta dokument innehåller 5 sidor före denna sida

authority to sign  
representative  
custodial

asemavaltuus  
nimenkirjoitusoikeus  
huoltaja/edunvalvoja

ställningsfullmakt  
firmateckningsrätt  
förvaltare

autoritet til å signere  
representant  
foesatte/verge

myndighed til at underskrive  
repræsentant  
frihedsberøvende