

# Fågelinfluensan, hönan, människan och den förmodade döden



**ANDERS WALLENSTEN**, med dr, ST-läkare, Smedby vårdcentral, Kalmar

anderswal@ltkalmar.se  
**JONAS WALDENSTRÖM**, fil dr, forskarasistent, sektionen för zoonotisk ekologi och epidemiologi, Högskolan i Kalmar

**BJÖRN OLSEN**, professor, överläkare, sektionen för zoonotisk ekologi och epidemiologi, Högskolan i Kalmar, och institutionen för medicinska vetenskaper, sektionen för infektionssjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala

För ett år sedan var fågelinfluensan ett glödhett ämne. Diskussionens vågor gick höga om vilken betydelse vilda fåglar hade för risken att fjäderfänaeringen skulle drabbas och inte minst om den ultimata konsekvensen: att en ny pandemi bland människor skulle bryta ut. Influensaforskningen blev plötsligt högintressant för medier och politiker. Röster höjdes för att snabbt bygga en vaccinfabrik. Vilda fåglar sågs inte i första hand som vårens budbärare utan som flygande missiler fullproppade med virus redo att slå ut mänskligheten.

I samma takt som utbrottet försvann minskade frågans betydelse hos människor i allmänhet, i medier och bland politiker. Detta är en paradox, eftersom hotbilden egentligen är oförändrad. Även om fågelinfluensan inte längre drabbar vilda fåglar kring Sveriges kust (vilket i sig aldrig utgjort något större hot mot svenskars hälsa) är den på många håll i världen aktiv och högaktuell. Människor insjuknar och avlider i länder som Indonesien, Egypten och Nigeria. Andra länder som sedan några år varit helt fria från fjäderfäutbrott, som Vietnam, Thailand, Japan och Ungern, har åter drabbats. Under första delen av året upptäcktes smitta hos bl a fjäderfä i Storbritannien. Hur situationen är i Västafrika är tämligen okänt på grund av underreportering.

Influensa A-virusets dynamik, ekologi och spridningsmönster är komplicerade förlopp. Detta avspeglas inte minst i att medier och politiker ibland rör ihop begreppen. Begrepp som pandemi, fågelinfluensa, säsongsbunden influensa, vaccin, antivirala mediciner och högpatogena och lågpatogena virus blandas, vilket leder till missuppfattningar.

Vi vill i denna artikel ge en överblick över influensa A-virusets ekologi och beskriva vilka risker som finns med ett sådant dynamiskt virus i en alltmer tätbefolkad värld.

## Det unika influensa A-viruset

Influensavirus är ett RNA-virus som delas in i tre typer: A, B och C. Av dessa är typ A unik med sin förmåga att mutera och

rekombinera (skyffla om det genetiska materialet), vilket kan leda till att nya varianter av viruset bildas. Influensa A-virusets genetiska material är indelat i åtta gensegment, som tillsammans kodar för elva proteiner. Viruset karakteriseras på basen av två av dess ytstrukturer: hemagglutinin (HA) och neuraminidas (NA). För närvarande känner man till 16 varianter av HA och nio varianter av NA. Dessa kan teoretiskt förekomma i 144 olika kombinationer, H1N1–H16N9 [1].

Små förändringar i virusets ytstrukturer på grund av successiva mutationer orsakar genetisk drift. Därför har vi nya varianter att ta hänsyn till när vi varje år skapar nya influensavacciner. Större förändringar, eller genetiska skiften, kan uppstå om gensegment från två olika virus som infekterar samma cell blandas till en ny variant. Både viruset som orsakade Asiaten 1957 och det som orsakade Hongkong-influensan 1968 var resultatet av sådana genetiska omskyfflingar.

## Harmlös vildfågelinfektion – högpatogen fjäderfäinfluensa

Influensa A-virus orsakar sjukdom hos en mängd däggdjur, som människa, säl, katt, mink, gris och häst. Ursprunget för alla dessa virus finns hos vilda fåglar. Smitta hos fåglar tycks förekomma i hela världen [2]. Fåglarna utgör alltså den naturliga reservoaren för influensa A-virus [3].

Sjukdom orsakad av influensavirus kan ge upphov till olika symtombilder, beroende på vilket djurslag som drabbas, vilken subtyp och stam som är aktuell samt det immunologiska läget hos den drabbade populationen. Hos vissa vilda simänder, som vår vanliga gräsand, är infektionen naturligt lågpatogen och orsakar inga tydliga sjukdomssymtom. Termen fågelinfluensa eller aviär influensa är ursprungligen en veterinärmedicinsk benämning på sjukdom hos fjäderfä orsakad av influensa A-virus.

Om fjäderfä smittas av stammar av subtyperna H5 och H7 kan dessa virus, som till en början orsakar en lindrig infektion i fjäderfäbesättningar, genomgå en förändring på grund av mutationer, vilket leder till svår sjukdom och upp emot 100-procentig dödlighet. De ursprungliga harmlösa vildfågelvarianterna [4] har då förvärvat förmågan att replikera sig systemiskt i tamfågeln. Riktigt varför detta sker hos fjäderfä är inte helt klarlagt. Ett sannolikt skäl är att höns och kalkoner inte är naturliga värdar för influensavirus.

Den ekologiska anomali som en fjäderfäbesättning utgör, med många genetiskt likartade individer på liten yta, tycks påskynda smittspridning och öka virusets aggressivitet [5]. Sjukdom orsakad av dessa förändrade varianter benämns högpatogen aviär influensa. Högpatogen aviär influensa har i sin tur en ökad förmåga att infektera andra djurarter. De högpatogena varianterna kan vid ett utbrott hos fjäderfä läcka ut i naturen

## SAMMANFATTAT

Det finns en stor mängd subtyper av influensa A-virus, och den naturliga reservoaren för de flesta av dem är simänder.

Vissa influensa A-virus kan smitta från vilda fåglar till andra djurarter. Fjäderfä som höns och kalkoner är känsliga. Om de smittas av lågpatogena virus kan dessa utvecklas genom mutationer till högpatogena, med allvarliga utbrott som följd. Dessa virus kan ha ökad förmåga att smitta till andra djurarter,

inklusive människa.

Om ett influensavirus av en subtyp, mot vilken det inte finns någon immunitet hos människa, smittar effektivt mellan människor finns förutsättning för en pandemisk spridning.

För närvarande upptäcks inga högpatogena virus hos vilda fåglar i Sverige. Däremot förekommer alltjämt utbrott bland fjäderfä och fall bland människor i ett flertal länder i världen.



**Figur 1.** Vid Ottenby Fågelstation och Hornborgasjön fångas vilda änder i speciella fällor, så kallade andfängen, som en del av den nationella influensaövervakningen (Copyright Ottenby Fågelstation).

och smitta vilda fåglar, däggdjur och i sällsynta fall människa. En mer korrekt benämning på dessa virus borde vara fjäderfäinfluensa.

### Kvarlevor av virusvarianter cirkulerar hos människa

Hos människa cirkulerar influensa A-virus av varianterna H1N1 och H3N2 säsongsbundet och är kvarlevor från tidigare pandemier. På grund av de kontinuerliga förändringar som sker i influensa A-virusets ytstrukturer ger antikroppar som vi bildat efter en influensainfektion eller vaccination inte något långvarigt skydd.

Influensa A-virus kan därför orsaka årliga utbrott. Om en subtyp, mot vilken det inte finns någon tidigare immunitet, drabbar mänskligheten stannar inte spridningen vid ett lokaliserat utbrott eller en mer begränsad epidemi utan stora delar av världens befolkning smittas och drabbas sålunda av en pandemi. Detta har inträffat vid flera tillfällen i historien.

Under det förra seklet inträffade influensapandemier 1918, 1957, 1968 och i viss mån även 1977. Man har länge försökt förstå den tidsmässiga periodiciteten hos influensapandemier utan att få en klar bild. Morbiditeten och mortaliteten vid en influensapandemi kan variera betydligt beroende på subtyp och stam. Det värsta exemplet var Spanska sjukan som under 1918–1920 orsakade omkring 50 miljoner människors död runt om i världen [6]. I Sverige dog ca 35 000. Märkligt nog orsakade återkomsten av H1N1-viruset 1977 endast få sjukdomsfall.

### Simänder huvudsakliga virusbärare

Vid rapportering kring influensa används ofta begreppet vilda fåglar. Men i gruppen vilda fåglar är bärarskapet av influensavirus mycket varierande. Främst är förekomst av influensavirus knuten till våtmarksfåglar som gäss, änder, måsar och möjligen vadarefåglar. Även bland våtmarksfåglarna skiljer sig förekomsten markant åt.

Simänder sticker särskilt ut som bärare av influensavirus, vilket sannolikt hänger ihop med deras levnadssätt (Tabell I) [7-9]. I vatten kan viruset vara infektiöst i månader om betingelserna är de rätta. Kallt vatten, låg salthalt och neutralt pH är faktorer som förlänger denna tid, liksom frånvaron av UV-ljus och hämmande mikrober [10, 11]. Simänder har en förkärlek för grunda, lugna vatten där de ständigt filtrerar vatten i jakt på föda. Kombinationen av ändernas sätt att söka föda och den



**Figur 2.** Utvecklingen med spridning bland vilda fåglar av den högpatogeta H5N1-varianten har föranlett ökad skyddsstandard i samband med provtagning av änderna. All hantering av fåglarna sköts av utbildad personal i mobila fältlaboratorier (Copyright Ottenby Fågelstation).

stora mängden virus som en infekterad fågel utsöndrar i vattnet via avföringen tycks utgöra själva grunden till virusets livscykel. Att andra arter som svanar, gäss och vadare, som är knutna till vatten, blir smittade är en konsekvens av detta. Däremot påträffas lågpatogeta influensavirus mycket sällan hos rent landlevande arter [7].

Högpatogeta virus är mer promiskuösa i sitt värddval. I ett område med ett fjäderfäutbrott kan mängden högpatogeta virus vara hög i omgivningen. Flera arter som normalt inte utsätts för lågpatogeta virus, t ex rovfåglar, småfåglar och opportunistiska arter som kråkfåglar, kan smittas – med hög mortalitet som följd. Arter som är naturliga bärare av influensavirus kan också smittas men blir inte nödvändigtvis sjuka av den högpatogeta varianten utan kan bära den kortare eller längre tid. På det sättet kan de vilda simänderna bli delaktiga i den lokala eller regionala spridningen av högpatogeta virus.

### Trolig spridning genom mänsklig aktivitet

Efter spridningen av den högpatogeta varianten av H5N1, som startade i Sydostasien under 2003, till stora delar av Eurasien och Afrika under 2005 och 2006 har det debatterats flitigt huruvida vilda fåglar orsakat denna spridning över världen. Till en början rådde det tvivel om huruvida vilda fåglar infekterade med ett högpatoget influensavirus överhuvudtaget kunde flytta längre sträckor. Eftersom studier har visat att simänder

**TABELL I.** Prevalens av influensa A-virus hos vilda fåglar rapporterad i publicerade studier. (Tabellen är en förkortad version av en tidigare publicerad tabell [7].)

Familj	Arter	Provtagna	Antal	
			positiva prov	Procent
Änder	36	34 503	3 275	9,5
Gäss	8	4 806	47	1,0
Svanar	3	5 009	94	1,9
Måsar	9	14 505	199	1,4
Tärnor	9	2 521	24	0,9
Vadare	10	2 637	21	0,8
Rallar	3	1 861	23	1,2
Liror och petreller	5	1 416	4	0,3
Skarvar	1	4 500	18	0,4

inte blir allvarligt sjuka av det högpatogeta viruset [12] är det sannolikt att dessa arter spelat en viss roll i spridningen.

Debatten kring vilda fåglars delaktighet har ibland präglats av en beskyddande inställning från ornitologisk expertis men har även riktat strålkastarljuset mot den utbredda legala och illegala handeln med fjäderfä och fjäderfäprodukter. Den vanligaste och mest utbredda flyttfågeln, eller skall vi säga flyttbara fågeln, är tamhönan. Det sker en omfattande legal och illegal handel med levande höns och fjäderfäprodukter.

Sammanfattningsvis är det troligt att spridningen, över stora avstånd och på tvärs mot kända flyttvägar hos vilda fåglar, är orsakad av mänskliga aktiviteter. När infektionen väl etablerats i ett område kan fjäderfä virus från infekterade fjäderfäbesättningar vara av betydelse för om smittade vilda fåglar skall kunna ta med sig viruset kortare eller längre sträckor.

### Utbrottet bland vilda fåglar i Sverige skapade oro

Under senkvintern 2006 påträffades döda och döende vilda fåglar längs Sveriges ostkust. Mestadelns rörelse sig det om sjuka dykänder, främst viggas, varav en del uppvisade neurologiska symtom. Förutom hos viggas påvisades högpatoget H5N1 hos ytterligare tio fågelarter, bl a tre berguvar, och ett däggdjur, en mink [13].

Det första utbrottet noterades i närheten av Oskarshamn kärnkraftverk, där stora mängder viggas samlats i det öppna vattnet. Utbrottet i Sverige skapade en lätt panikartad stämning. Nu i efterhand kan man konstatera att det var en överreaktion, men att reaktionen måste ses mot bakgrund av att detta var ett nytt fenomen för Sverige och att ingen visste vad som kunde hända på sikt. Oron var stor att viruset skulle spridas vidare till fjäderfä, andra känsliga fågelarter eller komma att orsaka humanfall.

Sedan maj 2006 har inga ytterligare dödsfall konstaterats bland vilda svenska fåglar. Vi har inte heller kunnat påvisa några högpatogeta virus i den övervakning av vilda fåglar som sker framför allt vid Ottenby och Hornborgasjön. Förutsättningarna för viruset att spridas bland vilda fåglar finns kvar så länge som det förekommer utbrott bland fjäderfä runt om i världen.

Det är oklart om den högpatogeta varianten av H5N1 kan få fäste på allvar hos de vilda fåglarna eller om de konkurreras ut av de vanligare lågpatogeta varianterna. Möjligtvis talar det faktum för att man normalt inte finner högpatogeta varianter hos vilda fåglar för att de högpatogeta varianterna blir utkonkurrerade.

### Smitta till människa

Människa kan smittas av högpatogeta virus vid nära kontakt med sjuka fåglar eller deras avföring. Hos människa kan infektion yttra sig på många olika sätt.

Konjunktivit och milda influensasymtom har varit de typiska dragen vid de flesta tidigare rapporterade utbrotten, framför allt vid smitta av subtypen H7. Svensk forskning har visat att benägenheten att orsaka konjunktivit sannolikt beror på att det finns en annorlunda uppsättning av receptorer för influensavirus i ögonen än i de övre luftvägarna [14]. Den säsongsbundna influensan binder företrädesvis in till alfa-2,6-sialinsyrareceptorer på cellytan, medan fågelinfluensavirus binder in till alfa-2,3-receptorer.

Alfa-2,3-receptorer har även rapporterats förekomma i de nedre delarna av luftvägarna, vilket skulle kunna vara en del i förklaringen till varför så få människor insjuknat av det högpatogeta H5N1 trots att de varit utsatta för smitta [15]. Man måste med andra ord sannolikt högexponeras och andas in viruset djupt ner i luftvägarna för att bli infekterad. Väl på plats kan vi-

ruset orsaka en allvarlig pneumoni, som snabbt sprider sig och kan orsaka funktionssvikt i flera andra organ.

### Varierande symtomatologi

Till dags dato (1 mars 2007) har 277 kända fall av smitta av varianten H5N1 till människa rapporterats av WHO, som har sammanfattat data kring fallen [16]. 167 (60 procent) av dessa har avlidit till följd av sjukdomen. I de flesta fall har de drabbade, efter en inkubationstid som varit längre än för säsongsbunden influensa, debuterat med hög feber överstigande 38° och influensalika symtom. Diarré, kräkningar, magsmärta, bröstsmärta och blödningar från näsa och tandkött har rapporterats i flera fall. Det har även förekommit fall som helt saknat luftvägssymtom, exempelvis debut med enbart encefalit eller enbart gastrointestinala symtom och feber.

Vanliga laboratoriefynd har varit leukopeni, lindrig till måttlig trombocytopeni, förhöjda halter av aminotransferaser och i enstaka fall en bild som vid disseminerad intravasal koagulation. Sjukdomsförloppet har i de flesta fall varit hastigt, med svår viral pneumonibild, vilket har lett till respiratorisk svikt, ofta inom 3–5 dygn efter symtomdebut. Multiorgansvikt har sedan tillstött. Kunskapen om antivirala farmakas effekt vid H5N1-infektion är begränsad. Ofta har patienterna sökt vård sent i sjukdomsförloppet, vilket försvårat utvärdering av effekten. WHO rekommenderar dock behandlingsförsök.

Majoriteten av dem som smittats har varit yngre människor, och de flesta fall har skett under vårt vinterhalvår. Detta speglar säkert till viss del vilka som exponeras för sjuka fjäderfän men möjligen även en ökad känslighet för infektionen hos unga eller ett ökat immunologiskt skydd hos vuxna. Några gånger har medlemmar i samma familj drabbats, vilket har väckt frågan huruvida genetiska faktorer kan spela in för etablerandet av infektion.

### Trots medial tystnad måste garden hållas uppe

Även om rapporteringen i medierna numera är i stort sett obefintlig så smittas människor fortfarande i länder där man inte lyckats hindra spridningen bland fjäderfä. Så länge som människor smittas finns en risk för mänsklig anpassning av H5N1. Att förutspå vilken av alla influensavirusvarianter som kommer att orsaka nästa pandemi är dock omöjligt. Av samtliga pandemier under 1900-talet var ingen orsakad av influensa A-virus med subtypen H5N1. Det är därför viktigt att hålla garden uppe mot många olika pandemikandidater. Än så länge är utbrotten orsakade av influensa A-virus H5N1 i huvudsak ett veterinärmedicinskt problem.

Eftersom utbrotten mest sker i länder med bristande resurser finns även en solidaritetsaspekt att ta hänsyn till. Man bör ha i åtanke att en pandemi, oavsett subtyp, sannolikt kommer att resultera i störst morbiditet och mortalitet i fattigare länder. Resurser för bekämpning av H5N1 i fattigare länder bör ses som väl investerade med tanke på de konsekvenser ett pandemiskt utbrott av den aktuella H5N1-subtypen skulle få. Humanmedicinare, veterinärer och ekologer behöver samarbeta för att förstå hur zoonotiska sjukdomar i allmänhet och influensa i synnerhet förekommer i naturen, hur dessa sjukdomar sprids och vilka effekter de får när de orsakar sjukdom hos människa.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol*. 2005; 79 (5):2814-22.
2. Wallensten A, Munster VJ, Osterhaus AD, Waldenström J, Bon-



- nedahl J, Broman T, et al. Mounting evidence for the presence of influenza A virus in the avifauna of the Antarctic region. *Antarctic Science*. 2006;18(3):353-6.
3. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152-79.
  4. Munster VJ, Wallensten A, Baas C, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Olsen B, et al. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, northern Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(10):1545-51.
  5. Capua I, Alexander DJ. Avian influenza: recent developments. *Avian Pathol*. 2004;33(4):393-404.
  6. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 »Spanish« influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002; 76(1):105-15.
  7. Olsen B, Munster V, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus A, Fouchier R. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*. 2006;312:384-388.
  8. Wallensten A, Munster V, Latorre-Margalef N, Brytting M, Elmberg J, Fouchier R, et al. Surveillance of influenza A virus in migratory waterfowl in Northern Europe. *Emerg Infect Dis*. 2007 [cited 2007-03-10]. <http://www.cdc.gov/EID/content/13/3/404.htm>
  9. Wallensten A. Influenza A virus in wild birds [dissertation]. Linköping: Linköpings universitet; 2006. Linköping University Medical Dissertations 955.
  10. Stallknecht DE, Shane SM, Kearney MT, Zwank PJ. Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis*. 1990;34(2):406-11.
  11. Stallknecht DE, Kearney MT, Shane SM, Zwank PJ. Effects of pH, temperature, and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis*. 1990;34(2):412-8.
  12. Kishida N, Sakoda Y, Isoda N, Matsuda K, Eto M, Sunaga Y, et al. Pathogenicity of H5 influenza viruses for ducks. *Arch Virol*. 2005;150(7):1383-92.
  13. (SVA) SVA. Provresultat aviär influenza. 2007 03-01 [citerad 2007-03-10]. <http://www.sva.se/dok/1266.html>
  14. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? [see comment]. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(3):184-8.
  15. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, Osterhaus AD, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science*. 2006;312(5772):399.
  16. WHO. Avian influenza (»bird flu«) – fact sheet [citerad 2007-03-10]. Geneva: WHO; 2006 [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html)

## Tema patientsäkerhet, psykoterapi, KOL, osteoporos och ortopediska operationer

Beställ särtryck på  
[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

Utmanande saklig **Läkartidningen**