



Nærings- og fiskeridepartementet
Postboks 8090 Dep
N-0032 OSLO
postmottak@nfd.dep.no

Deres ref.: 19/7148-7

Vår ref.: 19/12399

Dato: 1. oktober 2020

Svarbrev vedr. vaksinerings mot PD og fiskevelferd.

Innledning

I brev datert 27.mai 2020 fra Nærings- og fiskeridepartementet (NFD) til Veterinærinstituttet (VI), skriver NFD følgende:

«I samband med pålegg om vaksinerings av fisk mot PD, har det kome fram at førekomst av biverknadene kan vere høgere enn det som til no har vorre kjend. Det har føyrt til at departementet treng ei fagleg vurdering frå Veterinærinstituttet.

Vi viser til vår dialog med Veterinærinstituttet om ein innleiande studie for å avdekke førekomst av biverknader og konsekvensar for fisken sin velferd (dykkar referanse 19/12399). Vi har lagt ved Veterinærinstituttet si skisse til prosjekt»

Det vises til en prosjektskisse for analyse av data fra oppdrettsnæringen og vaksineselskap, datert 15.mai 2020 fra Veterinærinstituttet. På bakgrunn av en slik undersøkelse, ber NFD VI om å gjøre en vurdering av hvordan pålegget om vaksinerings (PD-forskriften § 7) vil påvirke velferden hos vaksinert fisk. NFD skriver også at vurderingen bør inkludere resultat fra andre relevante forskningprosjekt, deriblandt et pågående prosjekt ledet av NOFIMA.

En prosjektgruppe hos VI ble etablert for oppdraget 24.juni, og gruppen har gjennomført en kartlegging av eksisterende informasjon/data. All fisk som settes i sjø i Norge vaksineres mot de vanligste bakterielle sykdommene. De fleste tilgjengelige PD-vaksinene er 1-komponent, og det vil derfor alltid bli brukt en annen vaksine (typisk 6-komponent) i tillegg. Per nå finnes det følgende PD-vaksiner på det norske markedet:

MSD Animal Health

- Norvax Compact PD vet (1-komponent, inaktivert, oljeadjuvantert). Markedsføringstillatelse (MT) August 2011, men i salg fra 2009 under spesielt registreringsfritak.
- Aquavac PD7 vet (7-komponent, inaktivert, oljeadjuvantert). MT februar 2015, i salg fra juli 2015.

Pharmaq

- Alphaject micro 1 PD (1-komponent, inaktivert, oljeadjuvantert). MT november 2015, markedstilgang fra april 2017 pga. patentsak.

Elanco

- Clynax (1-komponent, DNA-vaksine, uadjuvantert). MT Juni 2017, i salg fra januar 2018.

Prosjektskissen datert 15.mai 2020 fra VI beskriver et oppsett der VI skal få tilgang til rådata fra eksterne aktører og behandle disse statistisk. Det ble tydelig at de fleste aktørene er lite villig til å hente ut og overlevere rådata til formålet. Rådata er krevende å finne fram sammenlignet med en rapport eller presentasjon. Siden bivirkninger i form av rygggradsdeformasjoner stort sett er å finne i slakteresultater, kan det være resursskrevende å spore tilbake til opplysninger om vaksine brukt og antall påvirket fisk. Kun ett oppdrettselskap var villig til å levere rådata som omfattet alle utsett over en gitt periode med bruk av ulike vaksiner. Fra de andre selskapene har vi fått behandlede data og aktørenes egne konklusjoner. Nedenfor følger en oppsummering av informasjonen vi har mottatt, sortert etter kilde:

Statens legemiddelverk (SLV):

Produsenter av legemidler har plikt til å melde alvorlige hendelser til SLV innen 15 dager etter hendelsen. Ikke-alvorlige hendelser meldes inn samlet i regulære rapporter (PSUR), og for produkter som har vært på markedet i mer enn 5 år, sendes slike PSUR til SLV hver 3. år. Legemiddelverket oppsummerer situasjonen slik:

«Legemiddelverket registrerte en økt forekomst av bivirkningsmeldinger på en ny type spinale deformiteter («cross-stitch vertebrae» +/- bindevevsdannelser og melanin langs ryggrad) i relativt stor /slaktemoden laks for vaksinene Aquavac PD7 og Alpha Ject Micro 1PD spesielt. På bakgrunn av dette tok Legemiddelverket kontakt med produsentene av disse to vaksinene for nærmere vurdering av forekomsten og årsaksforhold for disse bivirkningene. (...) Informasjonen vi har mottatt tyder på at PD-vaksiner kan være involvert i disse «bivirkningene», men at det mest sannsynlig foreligger multifaktorielle årsaker. Det er iflg Pharmaq ikke meldt tilsvarende deformiteter som er sett i Norge for deres vaksine i UK og IE. Vi har mottatt en bivirkningsmelding for Clynav der det beskrives deformiteter, men meldingen inneholder ikke nok informasjon til å si om det er snakk om «cross-stitch vertebrae». Clynav ble markedsført i januar 2018 og det er foreløpig begrenset hvor mye Clynav-vaksinert fisk som er slaktet.»

«Legemiddelverket kan ikke trekke en endelig konklusjon på årsakssammenhengen mellom spinale deformiteter og PD-vaksiner. Men vi mener det per i dag er relevant med informasjon inn i bivirkningskapittelet i preparatomtalene iom det kan være en årsakssammenheng mellom PD-vaksinene og «cross-stich vertebrae». Ny tekst til bivirkningskapittelet for Aquavac PD7 er ferdig behandlet, se vedlagte oppdaterte SPC. Saken for Alpha Ject micro 1PD er under behandling.»

VI har fått tilsendt alle meldingene fra SLVs journal angående PD-vaksiner fra 01.01.2016 tom. 13.08.2020, totalt 108 saker. Rapportene er mottatt i PDF-format, hvor mye informasjon finnes som fritekst. For å skaffe en oversikt, har vi talt opp antall saker som inneholder informasjon om «rygggradsdeformasjoner», også kalt «spinale deformiteter» og «korsstingsvirvler». Det finnes flere typer rygggradsdeformiteter, og den mest nøyaktige klassifiseringen gjøres ved røntgenanalyse. Diagnosen «korsstingsvirvler» («cross-stich vertebrae») stilles ved hjelp av røntgenanalyse og ble registrert første gang hos SLV i løpet av 2017. I en del av de første sakene var ikke diagnosen kjent, og begrep som «new type of deformity» og lignende ble brukt. En del av sakene fra 2018-2020 mangler informasjon om korsstingsvirvler, eventuelt har ikke røntgenanalyse blitt utført. Dette betyr at totalt antall saker med korsstingsvirvler kan være høyere. Dersom man antar at legemiddelprodusentene har fulgt sine forpliktelser, og har lik terskel for å melde inn mistanker om bivirkninger til Legemiddelverket, kan antall saker for hvert produkt gi en pekepinn på omfanget. Av totalt 108 saker meldt inn på PD-vaksiner, omhandler 76 bivirkningssaker rygggradsdeformiteter, og av disse er 46 saker registrert med funn av korsstingsvirvler (se tabell 1).

Tabell 1. Antall bivirkningsaker fordelt pr. PD-vaksine, meldt inn til Legemiddelverket på rygggradsdeformiteter eller korsstingsvirvler, i perioden 1.1.2016 - 13.08.2020.* En sak som ikke er konkludert, mulig funn av ryggdeformiteter.

Vaksine	Ryggdeformitet-saker	Korsstingsvirvler-saker
AQUAVAC PD7	59	37
ALPHA JECT micro 1 PD	11	3
CLYNAV	0*	0
NORVAX COMPACT PD	6	6
Totalsum	76	46

Det er flest saker registrert på Aquavac PD7 (MSD Animal Health), og dette er også den første av de nyere PD-vaksinene og ble tatt i bruk sommeren 2015. Alphaject micro 1PD (Pharmaq) kom i salg i Norge sommeren 2017 og Clynav (Elanco Europe Ltd) kom i salg vinteren 2018. Norvax Compact PD er den eldste PD-vaksinen, og har vært i salg siden 2008.

Bivirkninger i form av rygggradsdeformiteter er hovedsakelig registrert på laks over 3 kg, ofte ved kvalitetskontroll på slakteriet. Ved gjennomgang av sakene er det i mange tilfeller utfordrende for legemiddelprodusenten å skaffe til veie informasjon om andel og antall berørte individ. I endel saker er det estimater basert på rapportert nedgang i % «superior» laks, og informasjon fra den såkalte «100-fisk kontrollen», hvor nedklassifiseringsårsak registreres (ryggdeformasjoner kan være en kategori). Andre ganger er det gjort egne besøk på slakteriet med tellinger og prøveuttak til røntgenanalyse, og i noen saker har man ikke kunne innhente data eller prøver, og estimater har vært basert på muntlig informasjon. Omfanget av rygggradsdeformiteter varierer fra 70% (konservativt anslag) til 1% av PD-vaksinert laks i en utslaktet merd, og spredningen er størst for saker med Aquavac PD7 (totalt 59 saker). I de 11 sakene som er registrert på Alphaject micro 1PD, er det to saker med >25% rygggradsdeformiteter, mens de restene ligger på 2-8%. For de 6 sakene som er registrert på Compact PD, er det 1 sak med maksimalt 14% rygggradsdeformiteter (her angis et lavt innslag av korsstingsvirvler), i de andre sakene er forekomsten 2,5- 6%. For Compact PD, som hadde monopol på PD-vaksinemarkedet fra ca 2008 til 2015, er det ikke registrert korsstingsvirvler før i 2017. Om dette skyldes endringer i produksjonsforhold de siste årene, eller en økt oppmerksomhet rundt rygggradsdeformasjoner og PD-vaksinering, er uvisst.

Vaksineprodusenten MSD Animal Health har nylig oppdatert sitt pakningsvedlegg for Aquavac PD7. Økt risiko for bivirkninger i form av korsstingsvirvler, spesielt ved vaksinerings av 0-åringer (høstutsett) er nå inkludert. Den er omtalt som en «vanlig» bivirkning; dvs. forekommer for flere enn 1, men færre enn 10 av hundre individ. Vaksineprodusenten Pharmaq er i prosess med å oppdatere sitt pakningsvedlegg for Alphaject micro 1 PD. At begge produsentene endrer sine pakningsvedlegg viser at de aksepterer at produktene er assosiert med bivirkningen korsstingsvirvler.

NOFIMA v/Dr. Grete Bæverfjord:

Nofima er ansvarlig for det pågående FHF prosjekt 901430 «Forebygging av korsstingsvirvler hos laks i oppdrett», sammen med INAQ, Pharmaq AS, Pharmaq Analytic og NMBU. Prosjektet startet i august 2017 og skal avsluttes i desember 2020. Dr. Bæverfjord leder prosjektet og gir tydelig uttrykk for at det er en sammenheng mellom enkelte PD-vaksiner og korsstingsvirvler. Vi har fått tilgang til 2 prosjektpresentasjoner, 1 del-rapport fra INAQ, og 2 vitenskaplige publikasjoner knyttet til prosjektet.

- Feltdata og prøvemateriale - analyse av risikofaktorer (ansvarlig: INAQ)

Produksjonsdata fra ulike lakseprodusenter har blitt samlet inn for identifisering av risikofaktorer for rygggradsdeformasjoner og utvikling av korsstingsvirvler. Vi har fått tilgang på del-rapport som omfatter laksesmolt satt ut i perioden 2015-2017. Det kommer ikke fram hvor mange oppdrettsselskap som er inkludert, eller hvilke geografiske områder data er hentet fra, men siden det bare er 2 vaksintyper som er inkludert (Norvax Compact PD (mono PD) og Aquavac PD7 (7-valent PD)), tyder det på at anleggene er fra SAV3-endemisk område der PD-vaksinering er vanlig. Når det gjelder avgrensinger i metode sier rapporten følgende:

«For å kunne identifisere mulige sammenhenger mellom produksjonsfaktorer og utvikling av korsstingsvirvler, var det behov for å bestemme om fisk hadde utviklet korsstingsvirvler eller ikke. Utvikling av korsstingsdeformasjon vises vanskelig utenpå fisken, og det finnes ikke en enkel tilgjengelig diagnostisk test. (...) Imidlertid vil undersøkelse av filet på slakteri, der en har vekst av bindevev i filet, samt brukdannelse i ryggbein være indikativt på at rygggradsdeformasjonen kan skyldes korsstingsvirvler.»

For å bestemme om fisk hadde utviklet misdannelser i rygggraden, ble det brukt informasjon fra 3 ulike kilder: 1) Kvalitetsrapporter fra slakterier med videreforedling (N= 122 357 fisk, 105 merder, 60 høstutsett, 45 vårutsett), 2) Undersøkelser av filet på slakteriet i regi av prosjektet (N= 360 fisk, 20 merder, 17 høst- og 3 vårutsett) og 3) Røntgenanalyse i regi av prosjektet (N=393 fisk, 28 merder, 24 høst- og 4 vårutsett). Alle 3 datakildene viser signifikant sammenheng mellom vaksintype og misdannelser i rygggraden. Kvalitetsrapportene fra foredlingsanlegg var godt fordelt mellom fisk satt ut om våren og høsten, og analysene viste en klar effekt av utsettingstidspunkt:

«Prediksjonene viser at en kan forvente at omkring 6 % av fisken vil utvikle ryggradsdeformasjon, dersom fisken vaksineres med PD 7, og settes i sjø på høsten. Det er stor variasjon i prediksjonene knyttet til tilfeldige effekter av fiskegruppe, fra i nærheten av 0 til 64% for høstutsatt fisk vaksinert med PD 7. Det var også en negativ effekt av interaksjonen mellom vårutsatt fisk og PD 7 vaksine, noe som antyder at PD 7 vaksine medfører betydelig mindre risiko for utvikling av ryggradsdeformasjon hos vårutsatt fisk. Prediksjoner for fisk vaksinert med Norvax PD som tilleggsstikk til annen vaksine viste lavere risiko for utvikling av ryggradsdeformasjon sammenlignet med fisk vaksinert med PD 7, både for vårutsatt og høstutsatt fisk» (...)

Det ble ikke funnet sammenheng mellom utvikling av ryggradsdeformasjon og type laksestamme, antall ikke-medikamentelle lusebehandlinger, eller om fôret inneholdt glukcan (brukt i immunstimulerende fôr).

- Eksperimentelle studier - verifisering av risikofaktorer og mekanismer (ansvarlig Nofima og Pharmaq). Dette arbeidet pågår ennå, men det ble muntlig formidlet at forekomst av korsstingsvirvler har vært lav i dette studiet.
- Ved å undersøke ryggvirvler fra slakteklar laks som allerede er kategorisert som «korssting» med «Computed tomography» (CT), histologi og scanning elektronmikrosopi, er det identifisert skader i et området av beinvevet som kan tilsvare vekstsonen på tidspunktet rundt smoltifisering (Holm et al 2020). Det kan sammenfalle med tidspunktet for vaksinerings, men primære og sekundære årsaker til endringer i vekstsonen på dette stadiet er ikke diskutert videre i dette arbeidet, og heller ikke i en lignende artikkel fra samme prosjekt (Trangerud et al 2019).

Oppdrettsselskap

VI har vært i kontakt med et utvalg oppdrettsselskap og bedt om tilgang på data for kartlegging av bivirkninger knyttet til PD-vaksinering. Førsteprioritet har vært selskapene Lerøy Seafood, Mowi og Salmar, som i brev form og i møte med NFD har uttrykt bekymring for fiskevelferd ved pålagt PD-vaksinasjon. Ingen av disse selskapene har gitt tilgang på rådata, men Salmar og Mowi har sendt bearbejdede data i form av oppsummeringer fra feltforsøk, der slaktet eller slakteklar PD-vaksinert og ikke-PD-vaksinert laks er sammenlignet:

Ett selskap har sendt informasjon fra **3 anlegg** der de har kjørt vaksineforsøk med såkalt «mix&mark» oppsett, dvs vaksinegruppene er merket og blandet ved sjøsetting og utsettes for identiske miljøforhold i samme merdenhet. Alle de 3 forsøkene er utført med fisk produsert som 0-åring (høstutsatt fisk). I anlegg 1 og 2 var det to merder med «mix&mark» oppsett på hhv 75:25 og 50:50 innblanding av AquaVac PD7 (PD-vaksine) og Alphaject micro 6 (ikke-PD vaksine). Totalt ble det registrert funn av korsstingsvirvler i 14.6% og 16.2% av prøvetatt fisk i PD7-vaksinert gruppe, mot 6.7% og 0% i prøvetatt fisk i Alphaject micro 6 vaksinert gruppe. Alvorlighetsgrad er ikke oppgitt. I anlegg 3 var det «mix&mark» oppsett med ca 80:20 innblanding av Alphaject micro 1PD (PD-vaksinert) vs. Alphaject micro 6 (ikke-PD vaksine) i to merder. Uttak av 50 tilfeldige fisk/vaksine/merd for røntgenanalyse, viste i gjennomsnitt 15% innslag av korsstingsvirvler i Alphaject micro 1PD vaksinert gruppe, mot 3% innslag i Alphaject micro 6 gruppe. Alvorlige deformasjoner ble funnet i 10% og 2% av prøvetatt fisk i micro 1PD gruppen, og 0% og 2% av micro 6 gruppen.

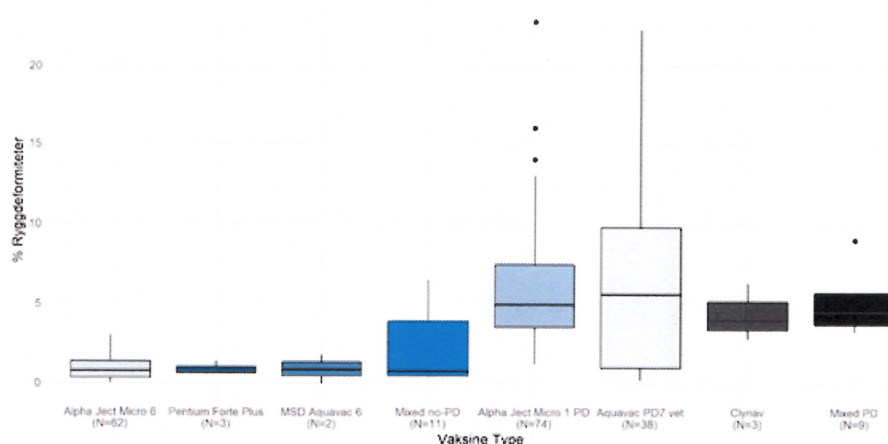
I tillegg har vi fått informasjon fra **1 anlegg** (2017 generasjon, høstusett), der 2 merder med Aquavac PD7 vaksinert laks og 7 merder uten PD-vaksine (ikke navngitt vaksine) er sammenlignet. Merdene med Aquavac PD7 hadde lavere superiorandel, og ved filetering ble det registrert bruk i 46% og 50% av den PD7 vaksinerte fisken (0-5% i de andre). Korsstingsvirvler ble verifisert i ni av ti affiserte PD7-vaksinerte individ, og alvorlighetsgraden var høy.

To større oppdrettsselskap med erfaring med PD-vaksinasjon i SAV3 sonen har blitt forespurt om deling av data. Fra det ene selskapet har vi fått følgende uttalelse per e-post:

«Vårt selskap (anonymisert) fikk store problemer med skjelettdeformiteter og tilvekst på 2015, 2016 og 2017 G i sjø (...) Hovedfunn: Fisk med Aquavac PD7 vaksine hadde i snitt 26 % høyere risiko for deformiteter enn fisk med annen vaksine. Jo flere dager mellom vaksinasjon og sjøsetting, jo mindre deformiteter. Jo høyere sjøvannstemperatur de første 60 dagene i sjø, jo mer deformiteter. Dette samsvarer med hypotesen om at høstutsatt fisk er den som har størst risiko for skjelettdeformiteter ved bruk av PD7 vaksine».

Det andre selskapet sendte et sammendrag av funn etter slakting av to høst-2017 utsett vaksinert med Alphaject micro 1PD. Undersøkelsene viste at 7-8% av fisken hadde deformiteter som var assosiert med korssting, men skadene var relativt begrenset.

Oppdrettselskap som har erfaring med PD-vaksinasjon i SAV2 sonen (Trøndelag) har også blitt forespurt om deling av data/informasjon. Ett selskap har vært villig til å dele rådata i form av % ryggdeformiteter ved slaktekontroll av alle produksjonsenheter (merder) slaktet i perioden 2017 til dags dato (fom. høst 2015 utsett). Dette har gitt Veterinærinstituttet mulighet til å analysere data fra totalt 202 merder. Prosent ryggdeformiteter var basert på uttak av 2x100 fisk per dag for kvalitetskontroll og kategorisering av nedklassifiseringsårsaker. Det er ikke tilgjengelig data på videre klassifisering av deformitetene ved bruk av røntgenanalyse. Modellen viste en tydelig signifikant assosiasjon mellom PD-vaksinasjon og ryggdeformiteter ($p < 0,001$). Datasettet var ubalansert med hensyn på ulike PD-vaksiner, med f.eks bare 3 enheter med Clynav. Assosiasjonen mellom ulike typer PD-vaksiner og deformiteter var derfor ikke-konklusivt, eksempelvis kan man ikke konkludere fra disse dataene at vaksinering med Clynav medfører økt risiko for ryggdeformiteter.



Figur 1. Andel fisk med ryggdeformiteter per vaksintype vist som «Boxplot». Linjen i midten av boksen er median (den vanligste forekommende % ryggdeformitets-verdien), og den øvre og nedre vegg av boksen viser området der 50% av verdiene befinner seg. De 25% laveste verdiene befinner seg langs streken under nedre vegg og de 25% høyeste verdiene befinner seg langs streken over øvre vegg. Noen av boksene har N kun lik 2 eller 3 og har derfor liten informasjonsverdi.

Ved å sammenligne PD vaksinert mot ikke PD vaksinert fisk, er sannynligheten 4,4 ganger høyere for ryggdeformiteter ved slakt av PD-vaksinert fisk. Modellen indikerte også en positiv signifikant assosiasjon mellom ryggdeformiteter og gjennomsnittvekt ved slakt, antall slaktefisk per merd og smoltleverandør, men effekten var langt mindre enn PD-vaksinasjon.

Det var ingen signifikant assosiasjon mellom ryggdeformiteter og utsettstidspunkt (høst eller vår), i motsetning til det som ble vist i FHF-prosjektet. En forklaring kan være at FHF-prosjektet hovedsakelig hadde slaktedata fra SAV3 området, hvor det kan være større temperaturforskjeller mellom høst og vår enn lenger nord. Modellering basert på data fra SAV2 området predikerte at ca 4% av PD-vaksinert laks og ca 1% av ikke-PD vaksinert laks kan forventes å ha ryggdeformasjoner ved slakt. FHF prosjektet inkluderte ikke data fra laks uten PD vaksiner, men predikerte ca 6% ryggdeformasjoner for Aquavac PD7-vaksinert laks, med en lagt større variasjon enn i våre analyser. Dette viser at det er verdifullt å innhente og analysere data fra geografiske og/eller produksjonsmessig relevante områder hvor spesifikke tiltak settes inn.

Vi har i tillegg fått sammendrag av undersøkelser gjort etter reklamasjon etter slakt av 1 lokalitet vaksinert med Alphaject micro 1PD fra et annet selskap i Trøndelag. Her ble det antatt en prevalens på 5-8% innslag av fisk med ryggdeformiteter og bindevev/brusk, og korsstingspatologi ble verifisert på slaktelinja med røntgenanalyse av tre utplukkede individ med deformiteter.

Legemiddelselskap

MSD, markedsfører de inaktiverte, oljeadjuvanerte vaksinene Norvax Compact PD og Aquavac PD7

Fra MSD har VI fått tilsendt en presentasjon vist under fagkonferansen «PD TriNations 2019».

I presentasjonen fra MSD er det vist et utvalg av feltobservasjoner med prøveuttak ved slakt. Det viser stor variasjon i forekomst av ulike typer rygggradsdeformasjoner mellom ulike fiskegrupper, også når det gjelder høstutsett vaksinert med PD7 (samsvar med FHF-prosjektet). Dette indikerer andre ukjente (produksjons-) faktorer som virker inn på risikoen for utvikling av deformitetene, dvs. at problemet er multifaktorielt. Videre er det oppsummert følgende fra 1 kontrollert studium, der ulike vaksiner med og uten PD-komponent er testet på 1 høstutsett i 2017:

- Ulike kategorier av rygggradsdeformasjoner er registrert på all fisk, uavhengig av vaksine
- Korsstingsvirvler ble kun observert på grupper der PD-komponenten var inkludert i vaksinen
- Korsstingsvirvler ble synlig på røntgenanalyse først 2,5 måned før slakt
- Tilsetning av B-glukan i fôr har ingen effekt på utvikling av korsstingsvirvler

Pharmaq, markedsfører den inaktiverte, oljeadjuvanerte vaksinen Alphaject micro 1 PD

Pharmaq informerer om at firmaet er i en pågående prosess med SLV om oppdatering av pakningsvedlegget. De har informert sine kunder om økt risiko for bivirkninger ved vaksinasjon av høstutsatt smolt.

Ellers henvises det til informasjon gitt til VI i november 2019 under konfidensialitetsavtale. Denne informasjonen omhandler i liten grad bivirkninger og er i overensstemmelse med informasjon mottatt fra SLV.

Ellers opplyser Pharmaq følgende:

For områdene sør for Hustavika er bruksmønsteret av PD-vaksiner i grove trekk slik:

- Fisk vaksinert med Clynav ser ikke ut til å være affisert av ryggdeformitetene, og er den vaksinen som har størst anvendelse på 0-åring.
- De oljebaserte, inaktiverte vaksinene brukes i størst omfang på 1-åringer som er lite utsatt for den nye typen bivirkninger.
- Totalt sett vaksineres ca 98 % av all fisk mot PD i disse områdene. Dette gjøres på frivillig basis uten pålegg fra myndighetene. Vurdering av risikoprofil ved bruk av PD vaksine i SAV 2 området, må sees i sammenheng med dette.
- Flere av de store produsentene som eventuelt skal vaksinere i SAV2 området, har i en årrekke benyttet de samme PD vaksinene i SAV3 området på frivillig basis.

Elanco, markedsfører Clynav, monovalent DNA-vaksine

Det ble solgt ca. 18 millioner doser i 2018 og 56 millioner doser i 2019. Elanco informerer om at de så langt har 1 bivirkningssak hos legemiddelverket, men denne er ikke avklart ennå. VI har mottatt en rapport fra NOFIMA som oppsummerer røntgen av 477 fisk fra 2 grupper høstsmoltvaksinert med hhv. Aquavac PD 7 og Clynav + AlphaJect micro 6:

22 % Aquavac PD 7 vaksinert fisk hadde korssting, og 13 % hadde lidelsen i alvorlig grad. Tilsvarende tall for fisken vaksinert med Clynav + AlphaJect micro 6 var 4 % og 1 % hadde lidelsen i alvorlig grad. Studien kan ikke avgjøre om innslaget av korssting i gruppen vaksinert med Clynav skyldes PD-vaksinen eller AlphaJect micro 6. Dette fordi laks vaksinert med ordinære 6-komponentvaksiner også kan ha innslag av ryggdeformiteter med funn av korsstingsvirvler ved slakt, men prevalens og alvorlighetsgrad ser ut til å være lav.

Mattilsynet

Mattilsynet har mottatt dispensasjonssøknader fra Måsøval, Mowi, Lerøy, AquaGen og Salmar. Mange av dispensasjonssøknadene støtter seg på brevet «Uttalelse fra Arbeidsgruppe Havbruk i PO6, fiskehelsegruppen» sendt til NFD 15.01.2020 i tillegg til egne argumenter. Sentrale argumenter er manglende vurdering av bivirkninger, manglende kost-nytte vurdering, PD-vaksinene er ikke godkjent for stamfisk, man vet ikke hvordan eksisterende vaksiner virker mot SAV2, tekniske- og bivirkningsproblemer dersom man også vil vaksinere mot yersiniose, og at vaksineringspåbudet kommer sent, slik at det blir vanskelig å endre vaksineringsprogram i tide. VI har følgende kommentarer:

- Det stemmer at det i liten grad ble fokusert på bivirkninger av vaksinene i høringsprosessen, men dette var heller ingen hovedsak hos noen av høringsinstansene. Det ble i større grad vist til bedre effekt ved bruk av nye vaksiner, og muligheten det gir for å bekjempe PD.
- Det stemmer at det ikke er gjort en kost-nytte vurdering.
- Det stemmer at dagens PD-vaksiner ikke er godkjente for stamfisk, men det er det heller ingen andre vaksiner som er. Imidlertid blir stamfisk vaksinert, og vaksinene brukes da «off label» ved at utskrivende fiskehelepersonell foretar en egen vurdering av bruken.
- Det er tilgjengelig informasjon om hvordan eksisterende vaksiner virker mot SAV2 i form av presentasjoner på ulike fagmøter (f.eks PD TriNation, Dublin 2015), men dataene er ikke publisert i vitenskapelige tidsskrift. Det er dokumentert immunologiske kryss-reaksjoner mellom de ulike genotypene (Graham et al. 2014), og typeinndelingen for SAV er basert på små genetiske forskjeller som ikke nødvendigvis reflekteres i forskjeller som har betydning for vaksineeffekt. Eksempelvis er Clynav basert på genotypen SAV2, men effekten av vaksinen er dokumentert mot SAV3. Det er ikke urimelig å anta at Clynav virker like godt mot SAV2 som mot SAV3.
- Det er ikke tilgjengelig informasjon om hvorvidt PD-vaksinasjon vil kunne påvirke effekt eller bivirkninger av yersiniosevaksinen (1-komponent). Sett bort fra den spesifikke bivirkningen «korssting», er de generelle bivirkningsproblemene, men også beskyttelsesgraden mot yersiniose, trolig mer påvirket av den komplekse multivalente vaksinen som vil bli gitt samtidig med yersiniosekomponenten. Det er imidlertid mulig at det rent teknisk kan være vanskelig å trippel-vaksinere mot PD, yersiniose og de resterende sykdommene i en og samme operasjon.

Oppsummering av mottatt informasjon, Veterinærinstituttets vurdering:

- Datagrnnlaget vi har hatt tilgjengelig viser alvorlige bivirkninger i form av rygggradsdeformiteter av typen «korstingsvirvler» hos laks vaksinert med inaktiverede PD-vaksiner. Det er vaksinene Aquavac PD7 (MSD Animal Health) og Alphaject micro 1 PD (Pharmaq) som i størst grad er assosiert med denne typen bivirkninger. Andre PD-vaksiner i undersøkelsen assosieres ikke eller i liten grad med rygggradsdeformiteter.
- Datamaterialet har imidlertid svakheter. Det er i all hovedsak benyttet eksisterende data og informasjon fra forvaltningen og noen aktuelle aktører i næringen. Kildene er Legemiddelverket, ett forskningsprosjekt finansiert av FHF, og aggregerte data samlet inn på forskjellige vis av oppdrettselskap og legemiddelprodusenter. Bare ett oppdrettselskap har gitt tilgang til produksjonsdata som har muliggjort egne statistiske analyser. Fra dette materiale kan vi si noe om hvilke variabler i datasettet som kan assosieres med rygggradsdeformiteter og styrken på denne assosiasjonen. Vi kan imidlertid ikke si noe om årsakssammenhenger eller andre risikofaktorer enn de som er inkludert i det tilsendte datasettet. Dette tilsier at konklusjonene er beheftet med usikkerhet og må brukes deretter.
- Legemiddelverket har stilt til rådighet alle relevante bivirkningsrapporter fom. 2016 og fram til i dag, og disse opplysningene har vært avgjørende for VIs konklusjoner i saken. I prosess med MSD Animal Health og Pharmaq, har det blitt enighet om å oppdatere pakningsvedleggene til Aquavac PD7 og Alphaject micro 1 PD. I sin konklusjon per e-post til oss, sier Legemiddelverket:

«Legemiddelverket kan ikke trekke en endelig konklusjon på årsakssammenhengen mellom spinale deformiteter og PD-vaksiner. Men vi mener det per i dag er relevant med informasjon inn i bivirkningskapittelet i preparatomtalene iom det kan være en årsakssammenheng mellom PD-vaksinene og «cross-stich vertebrae». Ny tekst til bivirkningskapittelet for Aquavac PD7 er ferdig behandlet, se vedlagte oppdaterte SPC. Saken for Alpha Ject micro 1PD er under behandling».
- Beregninger foretatt i FHF-prosjekt 901430 viser at man kan forvente at ca 6% av 0-åringene vaksinert med Aquavac PD7 vil utvikle rygggradsdeformasjoner, men man kan også forvente stor variasjon. Vårutsatt Aquavac PD7 vaksinert smolt har vesentlig lavere risiko.
- FHF prosjekt 901430 har ikke gjort tilsvarende beregninger for laks vaksinert med Alphaject micro 1 PD. Informasjon fra flere ulike kilder, samt egne analyser fra SAV2 sonen, tilsier at forekomst av rygggradsdeformiteter hos laks vaksinert med Alphaject micro 1 PD, trolig er på nivå med eller noe lavere enn for Aquavac PD7.
- Laks vaksinert med ordinære 6-komponentvaksiner kan også ha innslag av ryggdeformiteter med funn av korstingsvirvler ved slakt, men prevalens og alvorlighetsgrad ser ut til å være lav.
- Vår egen analyse av data fra SAV2 sonen viser ingen forskjell i risiko for ryggdeformiteter ved slakt mellom høst og vårutsett. Denne uoverenstemmelsen med resultater fra FHF-prosjektet kan skyldes at dataene er hentet fra forskjellige deler av kysten.
- Bivirkninger har blitt brukt som grunnlag for søknader om dispensasjon fra pålagt vaksiner. Utstrakt innvilging av dispensasjoner vil svekke hensikten med pålegget, og det er nødvendig med høy vaksinasjonsgrad i området dersom vaksinasjon skal kunne bidra til å begrense videre spredning av PD.

- Høy vaksinasjonsgrad er spesielt viktig da PD-vaksinene på markedet antas å ha moderat effekt i felt. Det er eksempelvis et stort antall PD-påvisninger i SAV3-sonen hvert år, samtidig som området har en høy andel PD-vaksinert fisk. Det er derfor viktig at vaksinasjon ikke erstatter, men supplerer, andre biosikkerhetstiltak. Det er ennå for lite felterfaring og felldata til å konkludere angående effekt av Clynav.
- Dersom Aquavac PD7 og/eller Alphaject micro 1 PD vurderes å ha for høy risiko for bivirkninger, spesielt for høstutsatt smolt (0-åring), finnes det likevel andre PD-vaksiner på markedet som kan brukes. Norvax Compact PD har blitt assosiert med korsstingvirvler, men i langt mindre grad enn overnevnte vaksiner (ref. FHF-prosjekt 901340). Og bortsett fra 1 bivirkningssak som ennå ikke er konkludert, er det per nå ikke rapportert om alvorlig grad av ryggdeformiteter på laks vaksinert med Clynav. Det skal derfor være mulig å etterfølge vaksinasjonspålegget uten å negativt påvirke velferden til fisken i større grad enn det en vanlig vaksinerings med 6-komponent vaksiner medfører.

Med hilsen



Edgar Brun
Avd.direktør
Avdeling for fiskehelse og fiskevelferd
Veterinærinstituttet



Eirik Biering
Seksjonsleder
Seksjon for havbruk, villfisk og velferd
Veterinærinstituttet

Referanser

Holm, H., Ytteborg, E., Høst, V., Reed, A. K., Dalum, A. S., & Bæverfjord, G. (2020). A pathomorphological description of cross-stitch vertebrae in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 735382.

Trangerud, C., Bjørgen, H., Koppang, E. O., Grøntvedt, R. N., Skogmo, H. K., Ottesen, N., & Kvellestad, A. (2020). Vertebral column deformity with curved cross-stitch vertebrae in Norwegian seawater-farmed Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Journal of Fish Diseases*, 43(3), 379-389.

Graham, D. A., Rowley, H. R., & Frost, P. (2014). Cross-neutralization studies with salmonid alphavirus subtype 1-6 strains: results with sera from experimental studies and natural infections. *Journal of fish diseases*, 37(8), 683-691.