



Mattilsynet
postmottak@mattilsynet.no

Deres ref.: 2021/143141

Vår ref.: 21/09262

Dato: 23.juli 2021

Bestilling om vurdering av smitterisikoen ved videre produksjon av ILA-vaksinerte fisk etter påvisning av ILA

I bestilling fra Mattilsynet den 21. juli med referanse 2021/143141, blir Veterinærinstituttet bedt om følgende vurdering;

«Mattilsynet ber Veterinærinstituttet om å vurdere hvilken risiko det utgjør å tillate at ILA-positiv vaksinert fisk blir stående på lokalitet Salangslia. Konkret ber vi dere om å svare på følgende:

1. Foreligger det vitenskapelige data fra laboratorium eller felt knyttet til ILA-vaksinen bruk på Salangslia som dokumenterer eller gir grunn til å forvente:
 - a. at populasjoner vaksinert med denne vaksinen, har en vesentlig lavere dødelighet,
 - b. at populasjoner vaksinert med denne vaksinen, skiller ut vesentlig mindre virus, og
 - c. at vaksinen gir en beskyttelse gjennom en vanlig produksjonstid for laks i sjø.
2. Finnes det vitenskapelig belegg, slik Veterinærinstituttet ser det, for å kunne hevde at sannsynligheten for smitteoverføring fra Salangslia til lokaliteter innenfor bekjempelsesonen ikke, eller kun i ubetydelig grad, vil være forøket, gitt den prosjektbeskrivelsen aktørene sammen med Veterinærinstituttet har utformet? (overvåking, avbruddskriterier).
3. Smittespredningsmodell (www.havstraum.no) viser smittekonsentrasjoner på under 1 % (ved 95% prosentilen) fra lokalitet Salangslia til andre anlegg innenfor bekjempelsesonen. Vel vitende om stor usikkerhet koblet til slike modeller;
 - a. hvordan vurderer dere sannsynlighet for smitteoverføring ved verdier i området på 1% eller lavere?
 - b. hvordan vurderer dere foreliggende avstander?»

Vi ber om forståelse for at vurderingen kan ha mangler og uklarheter gitt en svært kort tidsfrist på et faglig utfordrende oppdrag.

Veterinærinstituttets vurdering

Generelt

Det er ikke publisert kontrollerte studier for å undersøke vaksineeffekt mot ILA under feltforhold i Norge. Erfaringer med ILA-vaksinering fra Færøyene og Chile oppgis å være positive, men det er

vanskelige å overføre direkte til Norge, både pga. ulike vaksiner (Chile) og andre større tiltak som i vesentlig grad kan ha bidratt til å slå ned smitten (Færøyene).

ILA-vaksinen som er brukt i omtalte laksegrupper på Salangslia er en sju-komponentvaksine; ALPHA JECT micro 7 ILA fra Pharmaq. Vaksinen fikk markedsføringstillatelse i februar 2019, og i preparatomtalen (vedlagt) er følgende informasjon relatert til spørsmålene over, godkjent av Statens legemiddelverk (SLV):

Indikasjoner (pkt 4.2 i preparatomtalen):

Til aktiv immunisering av atlantisk laks for å redusere kliniske symptomer og dødelighet forårsaket av infeksjoner med *Aeromonas salmonicida* (...) og ILAV (infeksiøs lakseanemi).

Immunitet er vist fra: 520 døgngreder etter vaksinerings for de bakterielle antigenene, 500 døgngreder etter vaksinerings for ILAV, 600 døgngreder etter vaksinerings for IPNV.

Varighet av immunitet: Minst 12 måneder for bakterielle antigener, minst 7 måneder for ILAV Minst 5,5 måneder for IPNV

Immunologiske egenskaper (pkt. 5 i preparatomtalen):

Stimulerer utviklingen av aktiv immunitet mot *Aeromonas salmonicida* (...) og infeksiøs lakseanemi (ILAV) hos atlantisk laks. Spesifikke antistoffer er til stede i den vaksinerte fisken minimum 15 måneder etter vaksinasjon.

Veterinærinstituttet har ikke tilgang på annen offentlig validert informasjon om ALPHA JECT micro 7 ILA. Våre vurderinger på Mattilsynets spørsmål 1 er derfor basert på SLVs godkjente preparatomtale.

Svar på 1a:

Vaksinert populasjon kan forventes å ha redusert dødelighet sammenlignet med uvaksinert populasjon. Hvor stor denne reduksjonen kan forventes å være, blir ikke oppgitt. Basert på innholdsfortegnelsen til produktet (pkt 2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning), angis at ILAV-vaksinen skal passere en smittetest, der den gir minimum 60% overlevelse målt mot en uvaksinert kontrollgruppe. Dette er imidlertid en kvalitetskontroll i laboratoriet, og kan ikke uten videre brukes som grunnlag for å si noe om forventet reduksjon av dødelighet under feltforhold. En vaccine vil alltid virke i samspill med lokalt smittetrykk populasjonen er eksponert for og andre smittehygieniske tiltak, samt indre og ytre faktorer som påvirker individenes evne til å respondere på vaksinen. Videre kan evt antigene forskjeller mellom vaksinevirus og aktuelle virus i felt spille inn. Vaksinens effekt kan derfor vanskelig estimeres før feltdataserier i tid og rom er tilgjengelige.

Svar på 1b:

Det er ikke oppgitt redusert virusutskillelse i godkjent preparatomtale. Om det betyr at produsenten ikke har utført forsøk for å dokumentere dette, eller at dokumentasjonen ikke har blitt godkjent hos SLV, vites ikke.

Det finnes et fåtall studier som er publisert vedrørende ILA-vaccine effekt og de fleste er utført med ikke-kommersielle, eksperimentelle ILA-vaksiner. Men, i en nylig publisert artikkel er ALPHA JECT micro 7 ILA benyttet i et kontrollert ILA-smitteforsøk for å studere effekten av avl og vaksinerings (Chase-Topping, Margo E., et al. "Impact of vaccination and selective breeding on the transmission of Infectious salmon anemia virus." *Aquaculture* 535 (2021)). Her konkluderes det med følgende:

“Neither vaccination nor genetic resistance prevented transmission, but both lowered the probability of infection in contact fish. Though not statistically significant, the effect of genetic resistance was larger (LBVNV vs HBVNV: odds ratio: 8.35 (0.75-93.36)) than vaccination (LBVNV vs LBVV: odds ratio: 4.52 (0.43-46.99))”. Det er verd å bemerke at konfidensintervallene i begge gruppene er svært vide og inkluderer 1 med god margin på begge sider. Vide intervall kan bl.a. skyldes små grupper og/eller stor variasjon i resultatene. Inkludering av 1 viser at resultatene går i begge retninger. En nøktern tolkning av resultatet vil derfor være at de ikke viste redusert effekt

på smitteutskillelse eller forskjell mellom de to gruppene, og at en på dette spørsmålet ikke kan trekke noen sikre konklusjoner fra studiet. ILA smitteforsøk med høy smittedose som gir et akutt til subakutt, alvorlig sykdomsutbrudd og følges i en relativt kort studieperiode, er videre av begrenset overføringsverdi mht realistiske forhold over en lang tilvekstfase i sjø.

Svar på 1c:

Varighet av immunitet for ILAV er oppgitt fra 500 døgngrader etter vaksinasjon til minst 7 måneder etter vaksinasjon. I tillegg er det oppgitt at spesifikke antistoffer er påvist i fisken minimum 15 måneder etter vaksinasjon. Det er imidlertid ikke oppgitt hvorvidt spesifikke antistoffer er korrelert til beskyttelse i form av redusert kliniske symptomer eller dødelighet i preparatomtalen. Det er derfor vanskelig å vite hva dette i praksis betyr for beskyttende effekt mot ILA.

Dokumentasjonsgrunnet for en markedsføringstillatelse og tilhørende preparatomtale av en vaksine vurderes av Statens Legemiddelverk, dvs. alle underliggende studier og data relevant for vaksinens effekt og sikkerhet finnes hos SLV. Veterinærinstituttet kan be om innsyn i disse, men det vil ikke være mulig for instituttet å få tilgang og foreta gjennomgang av disse data innenfor den tidsfrist som er gitt på denne vurderingen. Det kan også være tilleggsdokumentasjon som er innsendt til SLV fra vaksineprodusent som ennå ikke er vurdert eller har kommet til nivået med endring av preparatomtale. Dette vil trolig være å betrakte som konfidensiell informasjon og kreve ekstra myndighet for utlevering.

Svar på 2:

Basert på historiske data er sannsynligheten for at en lokalitet skal bli smittet fra en nabolokalitet med klinisk ILA-utbrudd (ikke ILA-vaksinert fisk), estimert til 20% ved 3 km sjøveis avstand og 6% ved 10 km (Aldrin et al.: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105360>). Reduksjonen assosiert til avstand er ikke lineær. I referert arbeid er det ikke spesifisert hvilke enkeltfaktorer som bidrar til denne horisontale smittekontakt.

Infektivt ILA-virus er kun reisolert etter kort tid i naturlig sjøvann (salinitet ikke oppgitt), en reisoleringsstid som reduseres med økende temperatur og redusert salinitet (se tabell nedenfor). (E.Tapia et al.: Bull. Eur. Ass. of Fish Pathologists, 33 (2013), pp. 3-12). Andre studier viser enda kortere reisoleringsstid. Det er vanskelig å simulere feltforhold i slike eksperimentelle studier og på den måten avgjøre smittefare under feltforhold. Erfaringer med brakkleggingstid over mange år er også viktig å trekke inn i en slik vurdering.

Naturlig sjøvann	Temperatur (°C)	Estimert reisoleringsstid (median, dager)	95 % konfidensintervall
	5	9,1	5.0 - 16.6
	10	9,9	4.5 - 18.0
	15	7,7	4.2 - 14.1
	20	5,2	2.9 - 9.5

ILA er en infeksjon som er dokumentert å kunne ligge lenge latent i en populasjon med få eller ingen kliniske tegn, før sykdom plutselig blusser opp. Forklaringen på denne langsomme utviklingen er imidlertid lite kjent, men kan sees i forhold til bl.a. ulike virusvarianter og/eller langsom oppbygging av smitte i populasjonen som så utløses i klinisk utbrudd av ulike eksterne stressfaktorer (for eksempel handtering/mekanisk lusebehandling). Sannsynligvis kan et lite antall smitteproduserende klinisk syk fisk produsere nok smitte til å infisere et økende antall av sine mottakelige samboere i merden. Det er viktig å være oppmerksom på at smitteproduksjon og -utskillelse skjer før klassiske tegn oppstår, og at fisk i et tidlig sykdomsstadium kan være vanskelig å oppdag ved dagens rutinemessig gjennomgang av svimere og dødfisk. Smitte-dynamikk og smitteproduksjonen i felt er ikke vitenskapelig dokumentert.

Av naturlige grunner har en ikke kunnet følge infiserte populasjoner for å se hvordan smitteoppbygging skjer og evt. i hvilken grad det skjer smittutslipp til omgivelsen. På en lokalitet

med svært lav dødelighet og liten forekomst av PCR-positiv fisk, kan en forvente at smitteproduksjonen er lav med liten smittemessig påvirkning på omgivelsene. Virusreplikasjon hos fisken og smitteutskillelse er størst i den viremiske fasen, dvs i tidlig fase av sykdommen. Når smitte introduseres i en stor populasjon, vil det, avhengig av bl.a smittepress, ta tid før klinikk og dødelighet manifesterer seg og dette blir «synlig». Men, fordi infeksjonen ikke forløper synkront vil en aktiv overvåking med testing av alle individer som viser sykdomstegn, særlig anemi, samt testing av døde gi en tidlig indikasjon på en pågående smitte.

Ut fra kort reisoleringstid av infektivt virus i sjøvann, er det liten sannsynlighet for at det vil skje passiv horisontal overføring til naboanlegg utenfor en radius på ca 8-10 km. Imidlertid vil denne situasjonen fort kunne endres som nevnt i avsnittet ovenfor. Igjen vil mange års erfaring med sonestørrelser, sesongvariasjon mht kliniske utbrudd og utslaktingsstrategi mm være nyttig å ta med i en helhetsvurdering.

Den skisserte beskrivelsen i søknaden til Salaks, er satt opp for å kunne overvåke og se i hvilken grad smitten utvikler seg i en vaksinert, ILA-positiv populasjon. Hyppig overvåking og målrettet prøvetaking av fisk (syk og frisk) og miljø (vannprøver) vil jevnlig kunne gi oppdaterte bilder av smittesituasjonen og spredningspotensialet fra lokaliteten både innenfor normal daglig drift og ved stressutløsende handlinger på lokaliteten.

Så lenge lokaliteten befinner seg innenfor definerte og omforente grenseverdier (avbruddskriterier), vil smitteproduksjonen være lav med liten sannsynlighet til å smitte de nærliggende lokalitetene. Oppdages ILA-virus på de nærliggende lokalitetene i kontrollsonen kan en vha sekvensering avbryte om det foreligger sannsynlig smitte fra Salangslia samtidig som en viktig erfaring er gjort.

Svar på 3 a og b:

I Astafjorden er det i hovedsak anlegg som ligger nord for Salangslia som vil være utsatt for horisontal smitte, antatt at hovedstrøm i området er sør-nord. Sjøveis avstand til naboanlegg sør og nord av Salangslia er gitt til over 5 km, med unntak av Storvika III (ikke aktiv) hvor avstand er oppgitt til å være 4,8 km. Den nærmeste lokalitet nord for Salangslia er Mjøsund Vest med en avstand på 7,5 km fra Salangslia.

Per i dag bruker Mattilsynet en anbefalt minsteavstand på 2,5 km mellom akvakulturanlegg med en maksimalt tillatt biomasse (MTB) på inntil 3600 tonn som retningsgivende for å unngå «uakseptabel risiko for spredning av smitte». For anlegg over 3600 tonn er den anbefalte minsteavstanden til andre akvakulturanlegg 5 kilometer. Ved aktive utbrudd blir bekjempelsessonen satt med radius 10 km.

De konkrete avstandskravene er støttet av ulike spredningsmodeller for horisontal smitte og lang positiv erfaring med bruk av disse grensene. Strømforhold, bunntopografi og omkringliggende geografi kan legitimere både kortere og lengre avstander. Det er publiserte studier som viser at ulike båtkontakter mellom lokaliteter i tillegg har stor betydning for horisontal smitteføring. Generelle biosikkerhetstiltak er videre avgjørende for å redusere potensiell smitteoverføring mellom ulike enheter og populasjoner. Avstandsvurdering må derfor sees i en større sammenheng hvor dårlig biosikkerhet kan oppheve antatt trygge strekninger basert på avstand og havstrømmer. Gode biosikkerhetsrutiner kan derved virke i motsatt retning.

Håndtering og annen type stresspåkjenninger på en populasjonen vil kunne medføre endret risikobilde ved at fiskens evne til å motstå smitte og sykdomsutvikling reduseres. Dette kan gi en *boost* til en latent infeksjon - som i dette tilfellet er ILA. Mekanisk lusbehandling vil være et typisk eksempel som kan utløse en infeksjon og gi økt smitteproduksjon.

Dagens muligheter for å påvise eDNA/RNA i vannprøver vil prøves ut for å se om vannanalyser kan bidra til økt forståelse av smitekonsentrasjoner og virusoverlevelse i og rundt en lokalitet med aktiv virusproduksjon. Metoden er lovende med stort brukerpotensiale, men er fortsatt under utprøving.

Med utgangspunkt i at klinisk ILA-syk fisk er de store virusprodusentene, vil en lokalitet med *stabil*, lav forekomst av disse trolig produsere relativt lite virus. Ved bruk av «Havstraum.no» er det vist

at vannpåvirkningen til nærmeste nordlig lokalitet er minimal. Kombinasjon av disse forholdene og med tett overvåkning, gode biosikkerhetsrutiner og med klare avbruddskriterier, vil sannsynligheten for at overflatevann med infeksiøs dose av virulent virus skal komme fra Salanglia til Mjøsund (som nærmeste lokalitet), være svært liten.

Med hilsen



Edgar Brun
Avdelingsdirektør