

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for Produksjonsdyrmedisin
Seksjon for dyrevelferd, epidemiologi og
samfunnsmedisin

Fordypningsoppgave 2022, 20pt

Kontroll av pankreassykdom i et helseøkonomisk perspektiv

Control of Pancreas Disease in a Health Economic
Perspective

Ada S. Løge-Hagen
Jakob Mo
Kull 2016

Veiledere
Paul J. Midtlyng
Arnfinn Aunsmo

Innhold

Forord	- 3 -
Sammendrag	- 4 -
Definisjoner og forkortelser	- 5 -
Innledning.....	- 7 -
Lakseoppdrett i Norge	- 7 -
Pankreassykdom (PD) – Klinikk, diagnostikk og epidemiologi	- 9 -
Kontroll med PD	- 13 -
Vaksinebivirkninger hos atlantisk laks	- 20 -
Helseøkonomi.....	- 24 -
Formål	- 28 -
Materiale og metoder	- 28 -
Materiale.....	- 28 -
Metoder	- 30 -
Resultater.....	- 35 -
Visuell vaksinebivirkningskontroll	- 35 -
Antistoffnivåer etter vaksinerings.....	- 40 -
Kost-nyttevurderinger for vaksinerings ved ulike scenarier.....	- 41 -
Diskusjon.....	- 45 -
Forskjeller i bivirkningsprofil mellom de to vaksinene	- 45 -
Antistoffrespons etter vaksinerings	- 49 -
Biologisk og økonomisk produksjonsresultat – forskjeller mellom scenariene.....	- 49 -

Konklusjon	- 55 -
Takk til bidragsyttere.....	- 56 -
Summary	- 57 -
Referanser.....	- 58 -
Vedlegg	- 62 -

Førord

Pankreassykdom er en sykdom med store økonomiske og velferdsmessige konsekvenser, og gjennom denne oppgaven ønsket vi å få et innblikk i arbeidet med kontroll og håndtering av sykdommen i ulike områder i Norge. Vi ønsket å belyse hvordan kost-nyttevurderinger kan brukes for å vurdere nytten av kontrolltiltak mot sykdom. Vi har en interesse for infeksjonssykdommer og helseøkonomi, og ønsket med denne oppgaven å lære mer om hvordan man kan bruke kost-nytteverktøy i arbeidshverdagen som fiskehelsepersonell.

Sammendrag

Tittel: Kontroll av pankreassykdom i et helseøkonomisk perspektiv

Forfattere: Ada Skaftnesmo Løge-Hagen og Jakob Mo

Veiledere: Paul J. Midtlyng, institutt for produksjonsdyrmedisin
Arnfinn Aunsmo, institutt for produksjonsdyrmedisin

I denne fordypningsoppgaven har vi sett på forskjeller i bivirkningsgrad ved bruk av to ulike vaksiner mot pankreassykdom. Fisken hadde enten vaksinekombinasjonen ALPHA JECT Micro 6 (Pharmaq) pluss Clynav (Elanco) eller ALPHA JECT Micro 6 (Micro 6) pluss ALPHA JECT Micro 1 PD (Pharmaq). Det ble gjennomført en visuell bivirkningskontroll på to sjølokaliteter som hadde begge vaksinekombinasjonene. Resultatene viser ingen forskjell mellom de to vaksinegruppene når det kommer til melanisering i bukhalen. Det ble derimot identifisert en høyere andel fisk med høy adheransescore i vaksinegruppen som fikk ALPHA JECT Micro 1 PD (Micro 1 PD). Blodprøver som ble tatt ut i forbindelse med bivirkningskontrollen viste antistoffrespons, men ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Virusnøytralisasjonstest ble forsøkt utført, men problemer med toksisitet på cellene gjorde avlesning vanskelig, og vi vet derfor ikke om detekterte antistoffer ved ELISA var nøytraliserende mot Salmonid alfavirus (SAV) eller ikke. Det ble gjennomført kost-nyttevurderinger for tre ulike scenarioer, hvor produksjonsdata fra en lokal oppdretter i produksjonsområde 7 ble brukt som grunnforutsetninger for budsjettet (produksjon uten PD). Sannsynlighet for sykdom og håndtering ved viruspåvisning varierte mellom scenariene. PD-vaksinene Clynav og Micro 1 PD ble sammenlignet, og Clynav hadde positiv nytte-kostnadsratio i alle tre scenarioer. Micro 1 PD hadde derimot negative nytte-kostnadsratioer i alle tre scenarioer.

Definisjoner og forkortelser

Antigen	Stoff som har evnen til å stimulere immunsystemet til produksjon av antistoffer
Antistoff	Plasmaproteiner, ofte kalt immunoglobuliner, som dannes og reagerer mot spesifikke antigener
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay Test for å påvise og måle antistoffer
FHF	Fiskeri- og havbruksnæringens Forskningsfond
PD	Pancreas Disease, pankreassykdom. Sykdom forårsaket av infeksjon med salmonid alfavirus
SAV	Salmonid alfavirus. 6 kjente subtyper, SAV2 og SAV3 er kjent forekommende i Norge
Utbrudd	Økning i antall tilfeller av sykdom i en populasjon per tidsenhet
Verdiskapning	Bidrag til bruttonasjonalproduktet (BNP)
PO	Produksjonsområde for akvakultur Norgeskysten er delt inn i totalt 13 produksjonsområder som forvaltes
<i>In vivo</i>	“I det levende”, brukes om prosedyrer eller forsøk som gjøres i levende organismer som mennesker eller dyr
VNT	Virusnøytralisasjonstest, test brukt for å bestemme antistofftiter mot virus

Fôrfaktor

Et mål på hvor effektivt fisken utnytter fôret.

Forteller oss hvor mange kg fôr en fisk må spise for å vokse 1 kg.

Fiskegruppe

En gruppe fisk fra den settes ut i sjølokaliteten og frem til slakt

Innledning

Lakseoppdrett i Norge

Moderne lakseoppdrett har vokst seg stort i Norge de siste tiårene, og starten av oppdrettsnæringa i Norge går tilbake til da laksesmolt ble satt ut i merder og føret frem av brødrene Grøntvedt fra Hitra. De utviklet den første oppdrettslaksen som ble slaktet i 1971 (Misund, 2021). Det store gjennombruddet var når pionerne lyktes med å produsere laks i flytemerder i sjøen, dette var billigere og mer effektivt enn de landbaserte anleggene.

Fjordene som ligger langs kysten av Norge var gunstig for oppdrett av fisk, og det var gårdbrukere og fiskere som først satset på fiskeoppdrett. For å drive med fiskeoppdrett ble det krav om løyve, og dette ble brukt som et distriktpolitisk virkemiddel. Målet var å styrke de lokale kystsamfunnene, og hindre at næringen ble en sentralisert storindustri. Det var kun lov til å få et løyve, og det var bare folk som tilhørte lokalsamfunnet som kunne få. Dette var et viktig grunnlag for at vi har fått utviklingen langs kysten i dag, og uten disse reguleringene ville ikke kystbyene med oppdrettsvirksomhet sett ut slik de gjør (Steinset, 2017).

Fra oppdrett av fisk i småskala til å produsere nesten 1,4 millioner tonn matfisk til en verdi av nesten 65 milliarder NOK årlig, gjør det Norge til verdens største produsent av atlantisk laks (Fiskeridirektoratet, 2020). Sammenlignet med Kina som er verdens viktigste og største produsent av oppdrettsfisk, er vi småprodusenter. Kina produserte i 2014 45,5 millioner tonn matfisk. Dette utgjør nesten en fjerdedel av alt oppdrett av fisk i verden (Steinset, 2017).

Likevel er 1,4 millioner tonn matfisk mye sammenlignet med mengde produsert mat. Dette ligger på høyde med produsert grisekjøtt i Danmark, som er kjent for å være en nasjon som produserer mye grisekjøtt. Det ble slaktet 1,5 millioner tonn grisekjøtt i 2019 i Danmark (EUROPEAN COMMISSION, 2020).

Total verdiskapning fra sjømatnæringa inklusive fiskeri og ringvirkninger rundt ligger på rundt 100 milliarder NOK i 2019. Av disse er 61 milliarder skapt av kjernevirksomhet i fiskeri- og havbrukskjeden. Sysselsettingseffekt av norsk sjømatnæring ligger på rundt 62 000 årsverk, hvor 29 000 av disse er i direkte til næringen, mens resterende er som følge av ringvirkningene næringen har (Johansen et al., 2020). Det er forventet ytterligere vekst av næringen, men for at dette skal være mulig er det viktig å genere ny kunnskap og arbeide videre med utvikling av ny teknologi, avl, genetikk og fôring. Selv om vi i Norge er fri for en rekke sykdommer, er det fortsatt mange helsemessige utfordringer knyttet til oppdrettsnæringen, og dette kommer også frem i fiskehelse rapporten 2021 (Sommerset et al., 2022).

Fiskehelse rapporten utarbeides av Veterinærinstituttet og utgis årlig. Rapporten gir en statusoppdatering på fiskehelsen og -velferden til norsk oppdrettsfisk og inkluderer også norsk villaks. I rapporten for 2021 ble det angitt et totalt tap på 54 millioner atlantisk laks satt ut i norske sjøanlegg, noe som tilsvarer 15,5 % dødelighet (Sommerset et al., 2022). Dette indikerer at næringen står ovenfor store velferds- og helsemessige utfordringer. Det skal nevnes at det foreligger stor variasjon i dødelighetsprosenten mellom produksjonsområder og selskaper. Ulike sykdommer og velferdsutfordringer opptrer ulikt i de ulike produksjonsområdene og i spørreundersøkelsen hovedsakelig utført blant fiskehelsepersonell, ser vi eksempler på dette. Respondentene skulle sette kryss ved de fem viktigste, på en liste av 32 ulike helseproblemer, som ut ifra respondentens oppfatning fører til økt dødelighet, dårligere vekst, redusert velferd eller om det er et tiltagende problem i regionen. I de sørlige delene av Norskekysten ses en økende forekomst av Pasturellose og gjellesykdom. Midt i landet dominerer mekaniske skader i forbindelse med behandling mot lakselus, *Moritella viscosa* og CMS. I nord er det en økende bekymring rundt mekaniske skader ved behandling mot lakselus (Sommerset et al., 2022).

Pankreassykdom (PD) – Klinikk, diagnostikk og epidemiologi

Pankreassykdom (PD) forårsakes av et virus formelt kalt Salmon Pancreas Disease Virus (SPDV), men viruset omtales vanligvis som Salmonid alphavirus (SAV), delvis fordi viruset også infiserer andre salmonider enn bare Atlantisk laks (*Salmo salar* L.) (Jansen et al., 2017). Kliniske tegn på PD kan være vanskelig å skille fra andre virusinfeksjoner som hjerte og skjelettmuskelbetennelse (HSMB), infeksiøs pankreasnekrose (IPN) og cardiomyopati syndrom (CMS). Et PD-utbrudd opptrer ofte akutt og starter oftest med et brått tap i appetitt. Affisert fisk vil kunne ha vanskeligheter med å opprettholde posisjonen i vannet og man vil ofte finne dem stående mot nota, i overflaten eller liggende i bunnen i merden, noe som predisponerer for erosjoner og ulcerasjoner på hud og finner. Infisert fisk vil være mer sensitiv for håndtering, og håndtering kan føre til økt dødelighet (McLoughlin & Graham, 2007). Dødeligheten varierer også med hvilken subtype av SAV fisken er infisert med. Norske PD-utbrudd forårsaket av SAV2 har lavere dødelighet sammenlignet med utbrudd av SAV3. Fisken som overlever et PD-utbrudd, blir ofte taperfisk, og eksperimentelt har PD-affisert fisk signifikant lavere vekt sammenlignet med ikke-infiserte kontrollgrupper (Jansen et al., 2017).

Overføringen av smitte med SAV er horisontal og skjer trolig over tarm, gjeller og hud. Det vil være en viremi i forkant av de kliniske og histopatologiske forandringene. Viruset replikerer tidlig i nyre og/eller milten før man videre får en rask oppformering i pankreas og i hjertemuskulaturen. Gjennom den akutte fasen vil store mengder med viruspartikler kunne bli isolert, hovedsakelig fra hjertemuskel, blod og hodenyre. Virus skilles trolig ut gjennom naturlig ekskresjon/sekresjon og er funnet i feces og mucus fra SAV-infisert fisk.

Eksperimentelt har man funnet infektive viruspartikler i vannet 4-13 dager etter smitte i smitteforsøk, noe som tilsier at det er i den viremiske fasen de skiller ut virus. Basert på

analyser av antistoffproduksjon gjennom kohabitantforsøk er det estimert en inkubasjonstid på 7-10 dager ved vanntemperatur 12-15 grader celsius (Jansen et al., 2017).

Antistoffer kan også påvises i lengre tid etter infeksjon med SAV enn påvisning av SAV med qRT PCR (Graham et al., 2006; Graham et al., 2010). I et skattefunnprosjekt ble fiskegrupper hos en oppdretter i PO-7 undersøkt for antistoffer mot SAV i plasma fra slaktefisk. I arbeidet ble det påvist nøytralisasjonstiter mot SAV på slaktefisk selv om fisken gjennom hele produksjonsperioden på sjølokaliteten har testet negativt på lovpålagte qRT PCR undersøkelser (Westgård & Midtlyng, 2019). Dette indikerer at latente infeksjoner med SAV kan forekomme på lokaliteter uten kliniske tegn på PD og som ikke fanges opp av de rutinemessige screeningprøvene.

Makroskopisk finner man i tidlige stadier av PD-utbrudd mangel på fôr i magesekk og tarm, og tilstedeværelse av fibrin og epitelavstøtninger. Man kan også finne punktblødninger på overflaten av blindsekkene og i fettvevet rundt disse. I senere stadier vil fisk med lav kondisjonsfaktor og lite kroppsfett som følge av skader i pankreas, også være mer utsatt for parasittiske og bakterielle infeksjoner om de overlever den akutte sykdomsfasen. Fisk med normal eller god kondisjonsfaktor kan observeres svømmende i sirkler eller spiralmønster, eller bare liggende på bunnen av merden, for så å svømme av gårde dersom de blir håndtert. Dette er fisk som har fått uttalte muskelskader og som følge av dette ikke klarer å bevege seg normalt i vannet. Tilsynelatende frisk fisk kan plutselig dø som følge av skjelett- og hjertemuskelkade (McLoughlin & Graham, 2007).

Mikroskopisk vevsundersøkelse viser ofte total tap av eksokrin pankreasvev, hjertemuskelnekrose og -betennelse, degenerasjon og/eller inflammasjon av skjelettmuskulatur (Jansen et al., 2017). I pankreas vil man i den akutte fasen, som er relativt kort, kunne finne variable inflammatoriske responser, alt i fra ingen inflammasjon til moderat

mononuklær celleinfiltrasjon. Ved mer kroniske forandringer ses totalt tap av kjerteltev i pankreas med eller uten arrdannelse. Ved regenerasjon vil det gå rundt 4 uker før man kan se eksokrint vev igjen. Histopatologi av hjerte viser multifokal hjertemuskelnekrose. Lesjoner i skjelettmuskulaturen oppstår omtrent 3-4 uker etter at forandringer i hjerte og pankreas oppstår. Muskelskadene består av hyalin degenerasjon av muskelcellene og det kan være arrdannelse til stede. En større andel av de røde muskelcellene blir ødelagt sammenlignet med de hvite muskelcellene. Det er de røde muskelcellene som er viktige i forbindelse med saktere framdrift og balansen i vann, mens de hvite muskelcellene står for farten. Dette kan være en av flere forklaringer til hvorfor fiskens svømmeadferd forandrer seg ved et PD-utbrudd (McLoughlin & Graham, 2007).

Pankreassykdom påvirker oppdrettede salmonider i sjøvann i Norge, Irland og Skottland. Salmonid alphavirus tilhører genus Alphavirus i virusfamilien Togaviridae, og er et sfærisk, kappekledd, enkelttrådet +RNA virus (Powers et al., 2001; Strauss & Strauss, 1994; Weston et al., 1999). SAV deles inn i seks subtyper, SAV1 til SAV6 (Fringuelli et al., 2008). En ny subtype, SAV7, er etter helgenomsekvensering av SAV-isolater fra berggyllt (*Labrus bergylta* L.) foreslått (Tighe et al., 2020).

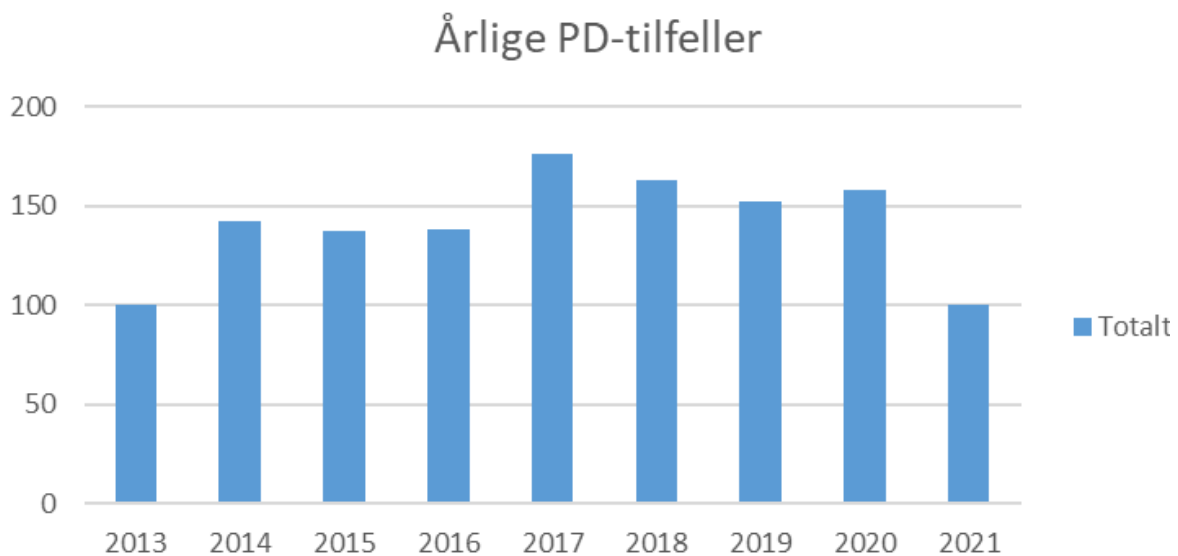


Diagram 1: Diagrammet viser forekomsten av totalt antall PD-tilfeller i Norge i perioden

2013 til 2021. Med et tilfelle mener vi antall nye positive lokaliteter eller nye påvisninger av SAV etter at lokaliteten har vært brakklagt. Tallene brukt i dette diagrammet er hentet fra tabell 4.1. i Fiskehelse rapporten 2021 (Sommerset et al., 2022).

PD ble først oppdaget i 1976 i Skottland (Jansen et al., 2017). I Skottland forekommer det i dag SAV 1, 2, 4, 5 og den marine SAV2. PD er ikke en meldepliktig sykdom i Skottland, så man har ikke noen oversikt over prevalens eller alvorlighetsgraden av sykdommen i dag.

Sykdommen ble for første gang beskrevet hos oppdrettslaks i 1984 i Irland, og i løpet av 1990 var dette regnet som den største sykdomsrelaterte årsaken til forøket dødelighet. Det var irske forskere som først fant ut at sykdommen var forårsaket av et virus, som fikk navnet Salmonid alphavirus. På dette tidspunktet var over 70 % av alle anleggene i Irland affisert av SAV, men det var ikke alltid symptomene på PD var til stede (Jansen et al., 2017).

I 1989 fant man at PD også hadde spredt seg til norsk lakseoppdrett, og siden dette har sykdommen blitt et økende problem for næringen. I 1995 ble 5 anlegg diagnostisert med PD. På det tidspunktet forekom sykdommen kun på Vestlandet, men fra 2003 og fremover ble det en økning både i geografisk spredning nordover og antall anlegg med diagnosen. Derfor ble PD en meldepliktig sykdom i 2007, og en stor del av Vest-Norge ble definert som SAV3 endemisk sone. I 2011 ble marin SAV2 diagnostisert for første gang i Norge, nord for SAV3 sonen. Marin SAV2 kom mest trolig til Norge i 2010, og muligens fra Skottland. Virusene spredde seg raskt, noe som førte til en ny endemisk sone, denne med marin SAV2 (Jansen et al., 2017).

Per i dag har vi to epidemier med henholdsvis SAV3 og marin SAV2 subtyper (heretter kalt SAV2) av Salmonid alphavirus i Norge. Subtypene forekommer som to distinkte geografiske områder med en viss overlapp (Bornø et al., 2021). I Norge ble ko-infeksjoner med SAV2 og SAV3 rapportert om for første gang i 2014 (Jansen et al., 2017). Dette er også sett på

lokalitetsnivå i senere tid i områder med overlappende geografisk distribusjon av SAV subtyper (Gallagher et al., 2020) og også på individnivå (Røsæg et al., 2021). I 2020 ble det registrert 158 nye tilfeller av PD (Bornø et al., 2021), mens det for 2021 ble registrert 100 nye tilfeller, noe som er en betydelig reduksjon i antall tilfeller enn tallene fra foregående år. Den observerte nedgangen i antall tilfeller kan hovedsakelig knyttes til en reduksjon i antall SAV3 tilfeller i PO-5 og færre tilfeller av SAV2 i PO-6 (Veterinærinstituttet, 2022a).

Det er gjort flere estimater av kostnadene PD-utbrudd kan medføre. I en studie ble gjennomsnittlig kostnad av PD-utbrudd forårsaket av SAV3 i 2013 estimert til 55,4 millioner NOK på en lokalitet med 1 million smolt (Pettersen et al., 2015). I en annen studie ble tap assosiert med et PD-utbrudd for en standard lokalitet estimert til ca 1,8 millioner euro som følge av dødelighet, veksthemming og redusert filet kvalitet (Aunsmo et al., 2010). PD koster Norge ifølge en rapport fra havforskningsinstituttet 1 milliard NOK årlig (Torrissen, 2008). SAV3 assosierte tap kommer av forøket dødelighet, redusert tilvekst og dårligere slaktekvalitet (Bang Jensen et al., 2012; Kilburn et al., 2012; Larsson et al., 2012; Lerfall et al., 2012). Tilveksttapet kommer sannsynligvis av den reduserte appetitten og den reduserte evnen til å fordøye fôr som følge av skade av eksokrint pankreasvev (McLoughlin & Graham, 2007) og den reduserte utskillelsen av fordøyelsesenzymer (Pringle et al., 1992).

Kontroll med PD

Kontroll med sykdom innebærer en reduksjon i morbiditet og mortalitet, og er et generelt begrep som omhandler alle tiltak ment å forstyrre den uhemmede forekomsten av sykdom, uansett årsak, og kontroll med sykdom er en kontinuerlig prosess (Thrusfield, 2018). Det er ulike tilnærminger for å kontrollere sykdom, og kontroll kan opparbeides ved behandling og/eller forebygging av sykdom. Som forebyggende tiltak er ulike biosikkerhetstiltak viktige, og tilstrekkelig og koordinert brakklegging har vist seg å være svært effektivt mot sykdommen

(Mattilsynet, 2017). I PD-sonen og i overvåkningssonene for PD skal det tas ut 20 månedlige PD-prøver fra hjertevev for analyse med qRT PCR jamfør §4 i PD-forskriften (Forskrift om tiltak for å forebygge begrense og bekjempe PD hos akvakulturdyr, 2017). På lokaliteter hvor det fattes mistanke om eller PD-diagnose bekreftes vil det ilegges restriksjoner og opprettes bekjempelses- og overvåkningssone rundt utbruddslokalitetene. Ved påvisning av SAV i overvåkningssonene er vanlig praksis stamping out, med enkelte unntak. Dersom det påvises smitte med SAV3 nord for Hustadvika kan Mattilsynet etter en vurdering av smittesituasjonen pålegge slakt eller destruksjon. Et annet virkemiddel for å forebygge sykdom er vaksiner, noe som også brukes i kontroll med PD i Norge. Altså har Norge både screening for sykdommen og vaksiner mot den. Dette er en sjelden kombinasjon i veterinærmedisin, da det gir doble utgifter for oppdrettere.

Vaksiner som kontroll mot infeksjoner har i lang tid blitt brukt som kontroll mot sykdom hos landdyr. I 1976 ble den første vaksinen godkjent for Atlantisk laks i USA (Gudding & Muiswinkel, 2013). Før bruken av vaksiner kom for fullt på slutten av 1980-1990 tallet hadde bruken av antibiotika for behandling av kaldtvannsvibriose og furunkulose vært svært høy (Jensen et al., 2020).

Norge er medlem av EØS og er gjennom medlemskapet pliktig til å implementere fiskehelse direktivet til EU i nasjonalt regelverk. I den nye dyrehelseforskriften under kapittel II §6 finner vi nasjonal liste og kategorisering av sykdommer hos akvatiske dyr. Listen består av nasjonale sykdommer hvor nasjonen selv bestemmer hvilke sykdommer som skal bekjempes (Dyrehelseforskriften, 2022). Nasjonal kategori F og G inngår i listen, hvor kategori F er sykdommer vi normalt iverksetter tiltak for å kontrollere eller bekjempe, mens kategori G er sykdommer vi normalt kun overvåker (Mattilsynet, 2022). PD står på den nasjonale lista i kategori F. Vi har per i dag ingen sykdommer i kategori G i Norge.

I forskrift om tiltak for å forebygge, begrense og bekjempe pankreassykdom hos akvakulturdyr (PD-forskriften) er formålet bekjempelse av sykdommen, og det er gjennom denne forskriften det er opprettet en nasjonal PD-sonen og to nasjonale overvåkingssoner nord og sør for PD-sonen (Forskrift om tiltak for å forebygge begrense og bekjempe PD hos akvakulturdyr, 2017).

PD-forskriften åpnet for at myndighetene kunne pålegge vaksinerings mot PD gjennom §7, og paragrafen trådte i kraft 1. juli 2020. I forskriften står følgende:

«§ 7. Vaksinerings mot PD

Laks og regnbueørret som settes ut i matfisk og stamfiskanlegg i området som strekker seg fra Taskneset (Fræna) i sør, til Langøya ved Kvaløya (Sømna) i nord, skal være vaksinert mot PD.

Mattilsynet kan pålegge vaksinasjon mot PD i andre områder dersom dette er nødvendig.»
(Forskrift om tiltak for å forebygge begrense og bekjempe PD hos akvakulturdyr, 2017)

Mange av oppdretterne i PO-7 har vaksinert mot PD siden 2016, og har vært opptatt av å øke vaksinasjonsandelen lenger sør. Dette for å redusere smittepresset sørfra (PO-6) og hindre videre utbredelse nordover, særlig etter den første påvisningen av SAV2 i PO-7 (Gillund, 2022). Fra 1. juli 2020 ble oppdrettere i PO-6 og -7 i en periode pålagt vaksinerings. Fisk som sto i den nordligste delen av PD-sonen skulle være vaksinert mot PD for å redusere risikoen for smitte nordover i overvåkningssonen. I forbindelse med pålegget om vaksinerings ble det fra flere oppdrettsselskap, særlig i PO-6, hevdet at forekomsten av bivirkninger trolig var høyere enn det som hadde vært kjent fra tidligere. Dette var oppdrettere som hovedsakelig hadde brukt Micro 1 PD og Aquavac PD7 i SAV3 endemisk område. Det var streng forvaltning i PO-7 hvor det i utgangspunktet ble praktisert stamping out ved påvisning av SAV, mens man i PO-6 fikk la fisken stå og i flere tilfeller sette uvaksinert fisk med PD

(SAV2) i ventemerder (Gillund, 2022). Departementet snudde derfor i saken, opphevede påbudet og bestilte en konsekvensanalyse av Veterinærinstituttet for å få et bedre beslutningsgrunnlag. Resultatene av konsekvensanalysen peker på en høyere forekomst av bivirkninger ved bruk av inaktiverede helvirus-vaksiner mot PD. Samtidig påpekte de viktigheten av høy vaksinasjonsgrad dersom vaksineringsen skulle kunne bidra til å begrense videre spredning av PD. De påpekte også at det var andre vaksiner mot PD som ikke hadde vist å gi samme grad av bivirkninger som Micro 1 PD og Aquavac PD7 (Brun & Biering, 2020). Påbudet kan derimot igjen bli aktuelt når bivirkningene er nærmere undersøkt (Hatlem, 2021). Til tross for at påbudet ble opphevet er likevel inntrykket at oppdretterne i PO-7 fortsetter med vaksineringsen mot PD, og i 2020 og 2021 ble det ikke påvist PD i PO-7 (Veterinærinstituttet, 2022b). Trolig som følge av god sonestrukturering og høy vaksinedekning. Motivasjonen bak vaksineringsen mot PD i PO-7 er å forhindre positive lokaliteter med bakgrunn i de forvaltningsmessige konsekvensene SAV2-påvisning vil medføre til tross for at SAV2 forårsaker en langt mildere infeksjon enn SAV3 (Jansen et al., 2017). Det er også lagt et ansvar til regionen for å forhindre smitte av SAV nordover i overvåkningssonen, noe som vektlegges i vurderingen av vaksineringsen mot sykdommen.

I dag er det vanligst at oppdrettslaks får en 6-komponents injeksjonsvaksine som kan kombineres med andre vaksiner om det er behov. Denne 6-komponentvaksinen er en kombinasjonsvaksine mot furunkulose, kaldtvannsvibriose, klassisk vibriose, vintersår og IPN (Felleskatalogen, 2019). Dette har ført til at antallet utbrudd av historisk viktige bakterielle sykdommer er redusert kraftig, noe som medfører redusert tap, redusert bruk av antibakterielle midler og deretter også forbedret fiskevelferd (Jensen et al., 2020).

Effekten av vaksineringsen og bivirkninger varierer med flere faktorer, men valget av vaksintype har stor betydning. I Norge er det mest utbredt med bruk av intraperitoneale (i.p.)

vaksiner med oljeadjuvans (Jensen et al., 2020). Dette gir tydelig mer intraabdominale adhesjoner sammenlignet med vaksiner som ikke bruker oljeadjuvans. Det vil også kunne gi granulomer og melanisering i fileten. Likevel benyttes oljeadjuvans ved stikkvaksinering fordi dette gir vaksiner med langvarig beskyttelse (Midtlyng et al., 1996). I tillegg til de intraperitoneale lesjonene er det rapportert lesjoner ved innstikksted, redusert appetitt og tilvekst og nedsatt funksjon i reproduksjonsorganer (Berg et al., 2006).

Det årlige salget av antibiotika for bruk i akvakultur toppet seg i 1987, da det ble solgt 48 tonn. Dette betyr 876 mg/kg levende biomasse. Tilsvarende tall i 2020 var 0,15 mg/kg levende biomasse. Dermed har salget i mg/kg levende biomasse gått ned med 99,9%. Det ble totalt brukt 223 kg aktiv substans antibiotika i 2020 (NORM/NORM-VET 2020, 2021).

Hovedandelen av vaksiner laget for injeksjon er inaktiverte, helvirus eller helbakterie vaksiner, oftest sammen med en adjuvans som mineral- eller vegetabilolje. Inaktiverte vaksiner presenterer antigener på lik linje som en infeksjon, uten at det faktisk blir en infeksjon. Resultatet er en aktivering av B-celler, og deretter en antistoffrespons.

Oljeadjuvans fungerer som et depot av vaksinen, og gir derfor en sterk og lang immunitet mot infeksjoner. Inaktiverte vaksiner har best effekt på ekstracellulære infeksjoner som kan bli oppdaget av antistoffer, mens de har dårligere effektive mot infeksjoner og sykdommer forårsaket av intracellulære bakterier og virus (Adams, 2016; Gudding & Muiswinkel, 2013).

DNA-vaksiner inneholder plasmider som koder for antigener. Man ønsker noen av vertens celler til å produsere antigenene *in vivo*. Sirkulerende antigener vil møte og aktivere B-celler, og vil deretter produsere en immunrespons som gir beskyttelse. DNA-vaksiner har mange fordeler sammenlignet med klassiske vaksiner. De er relativt rimelige å produsere og alle DNA-vaksiner produseres på samme måte. Multivalente vaksiner kan også enkelt bli laget ved at man blander flere plasmider. DNA er et stabilt molekyl og må derfor ikke oppbevares

kaldt på samme måte som mange av de inaktiverte vaksinene må. Immunitet basert på DNA-vaksiner har vist til å ha immunologiske fordeler sammenlignet med tradisjonelle metoder for vaksinering. De kan gi en sterk og langvarig humoral og cellemediert immunitet, også uten boostervaksine. DNA-vaksinene blir gitt intramuskulært sammen med en buffer eller saltvannsløsning. Noe som fører til at det ikke blir bivirkninger på samme måte som med de i.p. vaksinene (Heppell & Davis, 2000). Den første DNA-vaksinen som ble produsert for fisk var mot infeksjøs hematopoetisk nekrose virus (IHNV) (Chang, 2020).

En monovalent vaksine mot PD basert på inaktivert SAV1 har vært kommersielt tilgjengelig siden 2007. Videre ble det multivalente vaksiner tilgjengelige, en tre-komponent-vaksine og sju-komponent-vaksine (Jansen et al., 2017). Det har i senere tid blitt produsert en DNA-vaksine, Clynav, som er en vaksine med DNA-plasmider som koder for multiple proteiner fra SAV (Chang, 2020). Denne ble godkjent i EU kommisjonen i 2017, og ble først administrert i felt i Norge 2018 smolt generasjon (Thorarinsson et al., 2021).

I tabell 1 ser vi de ulike vaksinene med markedsføringstillatelse fra legemiddelverket i Norge og salgsstatistikk av de ulike vaksinene i perioden 2019-2021.

PD-vaksiner i Norge*Tabell 1: Godkjente PD vaksiner og beskrivelse av bivirkninger. Omsetningstall: (PHARMAQ, 2021)*

Vaksine	Antigen	Administrering	Bivirkning beskrevet i preparatomtale	Salg 2019 %	Salg 2020 %	Salg 2021 %
ALPHA JECT Micro 1 PD	Inaktivert PD virus	I.p.	Sammenvoksinger og melanisering i bukhulen. Vaksinerester i bukhule. (Felleskatalogen, 2021)	27,58%	37,21%	33,93%
Aquavac PD vet.	Inaktivert PD virus	I.p.	Viscerale sammenvoksinger i bukhule, vaksinerester og mild melanisering (Felleskatalogen, 2020b)	0%	0%	0%
Aquavac PD7 vet.	Inaktivert PD virus	I.p.	Sammenvoksinger og pigmentering i bukhule. Kan gi redusert appetitt etter vaksinerings (Felleskatalogen, 2020a)	26,61%	11,34%	0,16%
Clynav	DNA-plasmid som koder for proteiner fra salmonid alfavirus	I.m.	Forbigående endringer i svømmeatferd, pigmentering og mangel på matlyst er svært vanlig og kan sees i hhv. Opptil 2, 7 og 9 dager. Det er vanlig at det oppstår skader på injeksjonsstedet etter administrering som kan vedvare hos opptil 5% av fisken i minst 90 dager, og kan sees både makroskopisk og mikroskopisk.(Felleskatalogen, 2020c)	44,01%	50,5%	65,47%
Norvax Compact PD vet	Inaktivert PD virus	I.p.	Etter vaksinerings kan svært små lesjoner observeres i bukhulen. 9 uker etter vaksinerings er det svært vanlig å observere en «Spielberg score» på 1. (gjennomsnittlig «Spielberg score» er 0,61). Ved slakting vil disse lesjonene være forsvunnet. (Felleskatalogen, 2016)	4,8%	0,95%	0,44%

Vaksinebivirkninger hos atlantisk laks

For å kontrollere sykdom har vaksiner vært et viktig forebyggende tiltak, og hensikten med vaksineringen er å fremkalle en ønsket immunrespons som øker individets motstandskraft mot en bestemt sykdom. Det benyttes ulike teknologi for å fremkalle vaksiner og ulike vaksineteknologi løper ulike risiko for utvikling av bivirkninger.

Vaksiner med oljeadjuvans administrert i.p. har en rekke bivirkninger som intraabdominale lesjoner, langsiktig reduksjon av tilvekst, nedgradering av slakt og reduksjon av fôrintak. Vaksineinduserte adhesjoner har videre blitt assosiert med utviklingen av spinale deformiteter og store bivirkninger er satt i sammenheng med dårlig dyrevelferd (Aunsmo et al., 2008b).

I en studie hvor laks ble vaksinert på ulike tidspunkt gjennom året var det fisk som var minst i størrelse og utsatt for høyest temperatur etter vaksinerings som hadde mest intraabdominale lesjoner og vertebrale deformiteter. Noe som tilsier at døgngrader de første 3 ukene etter vaksinerings korrelerer med andelen av fisk som har mye bivirkninger. Fisk vaksinert tidlig vil også ha en større vaksinedose/kg fisk, som kan være en forklaring på hvorfor de får mer intraabdominale lesjoner. Dette viser at bivirkninger som følge av vaksiner er multifaktoriell (Jansen et al., 2017).

Intraabdominale lesjoner

Kombinasjonen av antigen og mineraloljen som blir brukt i fiskevaksiner for i.p. injeksjon initierer en lokal inflammatorisk respons. Denne responsen gir beskyttelse mot infeksjon gjennom produksjon av antistoffer. Ulempen er at vaksinens depoteffekt fører til inflammasjon som gir alvorlige bivirkninger som intraabdominale adhesjoner, granulomer og melanisering. For å vurdere de intraabdominale adhesjonene ble det utviklet et scoringssystem, «Speilbergs skala», som går fra 0 til 6, og her vurderes score 3 og oppover

som alvorlige sammenvoksinger (Midtlyng et al., 1996). Ved slike alvorlige sammenvoksinger vil også andre organer i bukhulen bli påvirket og som følge av sammenvoksingene kunne få nedsatt funksjon (Poppe & Breck, 1997).

Vekst

Det er vist at vaksiner tilsatt oljeadjuvans kan føre til redusert vekst (Aunsmo et al., 2008b; Midtlyng & Lillehaug, 1998). Tidligere studier har vist at tilveksten hos fisk vaksinert med oljeadjuvans er dårligere sammenlignet med ikke vaksinerte kontrollgrupper i den første perioden etter vaksinerings (Damsgård et al., 2004; Midtlyng, 1996; Midtlyng & Lillehaug, 1998). Det er også funnet en forskjell i vekt mellom laks vaksinert med oljeadjuvans sammenlignet med kontrollgruppe injisert med saltvann, noe som tilsier at det er vaksinen i seg selv som gir lavere tilvekst (Hoel & Lillehaug, 1997). Redusert fôropptak og vekst de første 3 ukene etter vaksinasjon ble funnet i en studie, mens håndtering og anestesi i seg selv ikke viste seg å ha noen effekt på fôropptaket, noe som også støtter teorien at det er vaksinen som gir lavere tilvekst (Sørum & Damsgard, 2004).

Vertebrale deformiteter

Deformiteter ble oppdaget i 1981 og har siden den gang blitt et mer alvorlig helseproblem for laks (Aunsmo et al., 2008a). Det har vært varierende hvor stort innslaget av deformiteter har vært, men i perioder har det vært store nok innslag av deformiteter til at det har gitt store økonomiske tap. Såkalte «korsstingsdeformiteter» ble et større problem hos mange uavhengige produsenter i løpet av en relativt kort periode i årene 2016-2017.

Deformitetsproblemene var mer alvorlig enn det som var sett før, og ga grunn til bekymring på fiskens vegne. Fisk som hadde korsstingsdeformiteter, hadde også kvalitetsfeil og dette førte til store økonomiske tap (Baeverfjord et al., 2021).

Deformiteter fører til økonomiske tap og går på bekostning av dyrevelferden. Det er flere faktorer som ligger til grunn for ryggdeformiteter. Blant annet er det sett at høy temperatur ved egginkubasjon og i ferskvannsfasen har vært en bakenforliggende årsak. Vaksiner har også blitt sett i sammenheng med økt forekomst av ryggdeformitet, det samme har ernæring og mikrobielle faktorer (Aunsmo et al., 2008a). Ernæringsmessig er det kjent at for lite fosfor i dietten kan indusere skjelettdeformiteter i atlantisk laks og at fosfor har en kjent effekt på normal vekst og mineralisering i hurtigvoksende fisk. Det er også vist at for lite fosfor tidlig i livet kan gi deformiteter senere i livet (Bæverfjord et al., 2018).

Korsstingsvirvler ble først gjenkjent på slakteri hvor det var store kvalitetsforandringer i muskel, med innvekst av bindevev i filet, avblekning og skjolding av filetfargen. På røntgen hadde virvlene et karakteristisk preg. I en rapport fra FHF ble det med stor sannsynlighet konkludert med at underliggende årsak til korsstingsvirvelproblematikken er tilknyttet vaksiner med oljebaserte vaksiner som inneholder PD-komponent. Årsaken er at vaksinene forårsaker en forbigående feil i vekstsonen i ryggvirvlene i perioden etter vaksiner, og det blir en svakhet på denne plassen i vekstsonen. Funnene er også sett hos laks vaksinert med vaksine uten PD-komponenten, men da kun ved røntgenundersøkelse, og det kan være at korsstingsvirveler er et resultat av oljeadjuvansbaserte vaksiner. En annen forklaring kan være at når laksen blir vaksinert med PD-komponent intraperitonealt er den samlede vaksinedosen dobbelt så stor og at dette er bakgrunnen for problematikken (Bæverfjord et al., 2021).

Melanisering

Melanose beskrives som forekomst av svart pigment på en abnormal lokalisasjon (Thomson, 1984). I vertebrater er melanin syntetisert av melanocytter og organisert i melanosomer, som er lysosom-relatert intracellulære organeller (Orlow, 1995; Raposo et al., 2002). Forekomsten av melanomakrofager er velkjent og forekommer i ansamlinger i nyrevev og milt hos frisk fisk. De produserer melanin og er å finne ved enkelte betennelsestilstander hos fisk.

Melaninflekker i laksefilet er et økende problem, og forandringene er sett i sammenheng med kronisk, granulomatøs betennelse med fibrose. Pigmenteringen er forårsaket av melanomakrofager, som deltar i granulomatøse betennelser hvor melaninet trolig er viktig som antioksidant (Bjørngen & Koppang, 2019).

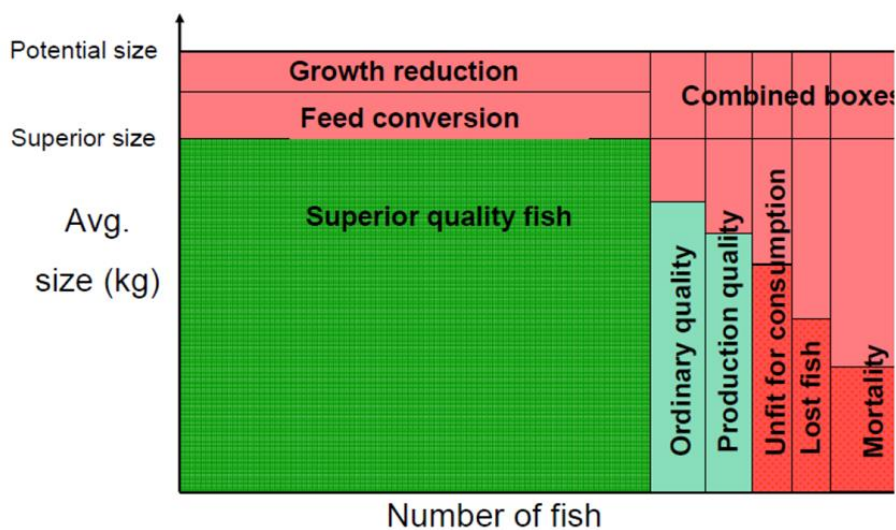
I en studie med undersøkelse av laks som ble slaktet, var rester av sammenvoksinger mellom indre organer og bukveggen tydelig på mange av filetene (Koppang et al., 2005). I tillegg er mange av disse sammenvoksingene tungt pigmenterte, og så mye som 20% av filetene på produksjonslinjen viste grå eller svarte foci i muskulaturen. Det er vist at pigmenterte forandringer i den hvite muskulaturen hos laks kan bli klassifisert som en granulomatøs inflammatorisk tilstand som ligner betennelsen som oppstår ved en fremmedlegemeinflammasjon. Noen av de pigmenterte forandringene er så omfattende at de går dypt i muskulaturen. I undersøkelsen av de pigmenterte forandringene i den hvite muskelen var det ingen bakterielle funn, og derfor ble vaksinen sett på som den mest sannsynlige årsaken til pigmentforandringene. Det ble også funnet oljerester i muskulaturen i forbindelse med lesjonene. De grå til svarte misfargingene er akkumulasjon av melanomakrofager. Melaninforandringene tilknyttet sammenvoksinger blir i studien alltid assosiert med bukhinnebetennelse (Koppang et al., 2005).

Piscine orthoreovirus 1 (PRV1), som er årsaken bak hjerte- og skjelettmuskelbetennelse, er sett i sammenheng med utvikling av svarte, heterogene flekker i hvit muskulatur hos atlantisk laks. Jo svartere de er i fargen, jo mer er de karakterisert av kronisk inflammatorisk reaksjon av granulomatøs karakter, hvor makrofagene er den dominerende celletypen. Det er viktig at man skiller svarte flekker forårsaket av PRV1 fra de melaninforandringene som er forårsaket av bivirkning av vaksine. Fisk som er affisert av disse forandringene er klinisk friske, og problemet er derfor et kvalitetsproblem mer enn det er et sykdomsproblem. De fleste melaniserte forandringene ses kranioventralt og i de mindre ventrale delene av fileten, noe

som kan indikere at det er en anatomisk eller fysiologisk disposisjon for forandringen (Malik et al., 2021).

Helseøkonomi

Arnfinn Aunsmo utviklet gjennom sitt doktorgradsarbeid en produksjonsmodell for å kategorisere og kvantifisere de biologiske tapene i industrielt lakseoppdrett. I modellen ble biologiske tap beskrevet som dødelighet, redusert kvalitet, redusert tilvekst og redusert fôrutnyttelse. Aunsmo kombinerte de biologiske tapene med andre direkte effekter av sykdom og utviklet en økonomisk modell for å estimere direkte tap ved sykdom. Ekstraordinære kostnader, behandlingskostnader, kostnader av forebyggende tiltak samt forsikringsutbetaling ble lagt inn i modellen (Aunsmo et al., 2018).



Figur 1: Figuren viser den biologiske produksjonstapsmodellen utviklet i doktorgradsarbeidet til Arnfinn Aunsmo (Aunsmo, 2008). Ved å omregne de biologiske tapene til monetære verdier som del av kostnader ved sykdom kan biologiske tap i produksjonen kvantifiseres ved bruk av en slik produksjonstapsmodell.

Den økonomiske produksjonstapsmodellen ble brukt til å estimere direkte kostnader av PD-utbrudd hos norsk oppdrettet atlantisk laks ved bruk av sannsynlighetsfordelinger for de

biologiske tapene og utgiftene assosiert med PD. Norsk nasjonal statistikk for 2007 ble brukt for produksjonskostnader i modellen. Aunsmo og kolleger beregnet kostnadene for et anlegg som satte ut 500 000 smolt, sammenlignet med et tilsvarende anlegg uten sykdom, og kostnadene ble estimert til 14,4 millioner NOK. Produksjonen ble redusert til 70 % salgbar biomasse og en økt produksjonskostnad på 6,0 NOK per kg (Aunsmo et al., 2018).

Tap av laksefisk medfører et økonomisk tap for oppdretter, og årsaker til tapene kan gi nyttig informasjon om hva hovedutfordringene til næringen er. Dødelighet er et ultimat utfall av sykdom, og dødelighet kan brukes som en indikator for hvordan fiskehelsen og -velferden til norsk oppdrettslaks er (Sommerset et al., 2022). I Fiskehelse rapporten kategoriseres tap av laks som dødfisk, utkast, rømming og «annet». I Fiskehelse rapporten betyr dødfisk fisk som er registrert som død med ulike årsaker. Utkast betyr fisk som betegnes som «skrapfisk» og som sorteres ut ved slakt og følgelig ikke går til humant konsum. Kategorien «annet» vil omfatte tap av fisk som ikke kommer inn under de tre andre kategoriene. I 2021 var det totale tapet av matfisk i sjø ca. 61,1 millioner individer, hvorav 54 millioner av disse er registrert som dødfisk, noe som utgjør en dødelighet på 15,5 %. Dette er den høyeste dødeligheten i norsk oppdretts historie og det er ingen enkelthendelser som kan forklare den høye dødeligheten (Sommerset et al., 2022). Det er store forskjeller i den geografiske fordelingen av dødelighet mellom produksjonsområdene, hvor PO-4 hadde høyest dødelighet med 22,5 % og PO-13 hadde lavest dødelighet på 10,2 % (Sommerset et al., 2022). Dette viser at det er store variasjoner mellom produksjonsområdene, og mellom de enkelte oppdrettsselskapene.

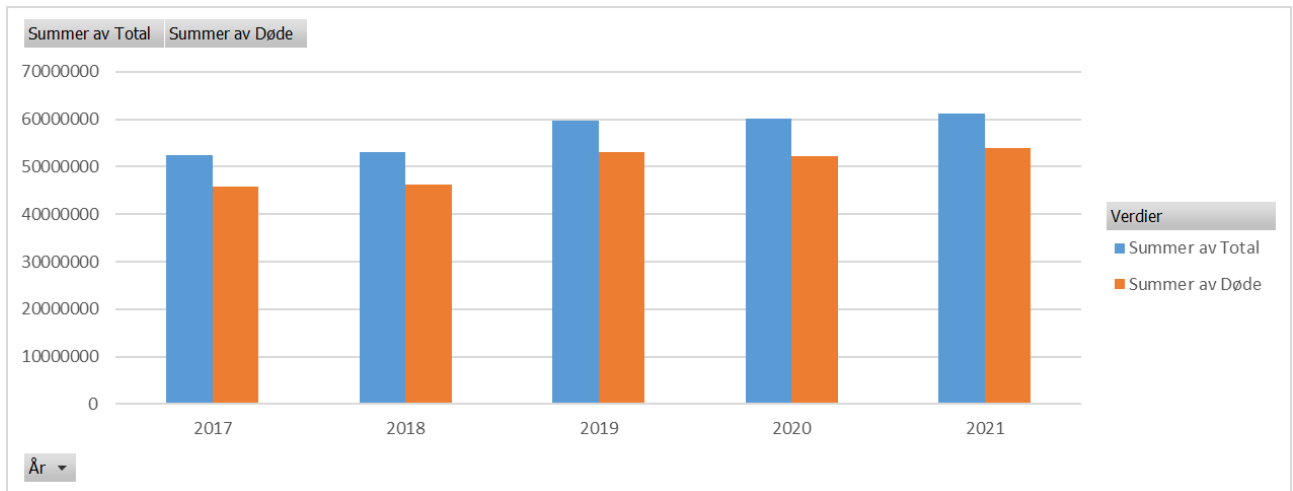


Diagram 2: Stolpediagrammet viser en oversikt over totaltapet av atlantisk laks og hvor mye av dette som har vært registrert som dødfisk i perioden 2017 til 2021 i Norge. Tallene er hentet fra Veterinærinstituttets Statistikk over tap og dødelighet av laks og regnbueørret (Veterinærinstituttet, 2022b).

Dårlig fiskehelse anses som den største begrensningen for videre vekst og utvikling av norsk lakseoppdrett, og den høye dødeligheten indikerer et stort velferdsproblem for norsk lakseoppdrett. Det indikerer derimot også at det er store velferdsmessige og økonomiske fordeler med å jobbe med fiskevelferd og –helse. Sykdom medfører både direkte og indirekte kostnader. De direkte kostnadene kan beskrives som biologiske tap, ekstraordinære kostnader, behandlingskostnader og kostnader av forebyggende tiltak, mens de indirekte kostnadene omfatter svekket folkehelse, redusert dyrevelferd, miljøeffekter, markedseffekter og andre effekter på samfunnet (Bennett, 2003; Bennett & Ijpelaar, 2005). Helseøkonomi er innen humanmedisinen forholdet mellom økonomi, helse og helsetjenester, og er vurderinger og beregninger som utgjør en del av beslutningsgrunnlaget for helsepolitikken (Magnussen 2021). Innen dyrehelsen kan helseøkonomi beskrives som en disiplin for å støtte valgene som tas for helsestyring i produksjonen, og består av tre aspekter: (1) kvantifisere de økonomiske effektene av sykdom, (2) utvikle metoder for å optimalisere valg når enkelt dyr, flokker eller

populasjoner er påvirket av sykdom og (3) bestemme kostnader og fordeler med kontrolltiltak mot sykdom (Dijkhuizen et al., 1995).

Kunnskapen om effekten av ulike sykdommer hos laks er mangelfulle, og dette er en utfordring når det kommer til gjennomføring av kost-nyttevurderinger. Spesielt for å vurdere tiltak i arbeid med sykdomskontroll legger kunnskapsmanglene begrensninger på hvor gode helseøkonomiske beslutninger vi kan ta. Fiskehelse overvåkes ofte kvantitativt som enten tilstedeværelse eller fravær av sykdom, noe som vanskeliggjør kvantitativ estimering av sykdomseffekter. I norsk oppdrettsnæring har vi ikke hatt en nasjonal standardisert kategorisering av dødfisk. Dødfisken har blitt kategorisert innad i de ulike oppdrettsselskapene, men uten en felles mal for kategorisering. I 2021 kom det derimot en nasjonal standard for registrering av taps- og dødsårsaker i akvakultur, NS 9417 (Aunsmo et al., 2021). Et felles standardisert system vil gi nyttig informasjon om hva fisken dør av og gjør sammenligninger mellom ulike produksjonsområder, soner og selskaper mulig. Den norske standarden for dødlighetsårsaker er under implementering og foreløpig er sammenligninger av dødlighetsårsaker tidkrevende og vanskelig. Mye er også ukjent om de enkelte infeksjøsye sykdommene, og det er derfor vanskelig å gjennomføre gode epidemiologiske studier. Informasjon om sykdomseffekter, gode smittemodeller og epidemiologi er viktige forutsetninger for vurderinger om hvorvidt kontrolltiltak mot sykdom er kostnadseffektive eller ei.

Ulike kontrolltiltak benyttes for å forhindre og kontrollere sykdom. Vaksiner er et viktig og svært utbredt risikoreduserende tiltak, også innen oppdrett av laks. Vaksiner kan derimot variere i grad av beskyttelse og forekomst av bivirkninger. Det er derfor nyttig å sammenligne hvilke vaksiner som gir størst grad av beskyttelse mot sykdom og samtidig gir lavest forekomst av bivirkninger. Kost-nyttevurderinger er et nyttig verktøy for å vurdere om det er kostnadseffektivt å vaksinere mot sykdommen med bestemte vaksiner. I to kontrollerte

feltstudier ble effektiviteten av tre kommersielt tilgjengelige vaksiner mot PD sammenlignet ved å måle dødelighet og vekst (Røsæg et al., 2021). Som en referanse ble en deskriptiv studie bestående av seks merder med fisk gjennomført parallelt med feltforsøkene.

Studiepopulasjonen opplevde et naturlig PD-utbrudd hvor en ko-infeksjon med SAV2 og SAV3 ble identifisert. Resultatene fra studien indikerer at vaksinekombinasjonen clm6 (Clynav og Micro 6) var den eneste som gav signifikant beskyttelse mot dødelighet sammenlignet med kontrollgruppen. Når det gjelder vekst var også clm6 gruppen den eneste gruppen med økt slaktevekt sammenlignet med de uvaksinerte i de to feltforsøkene. Slike feltstudier gir nyttig informasjon til oppdretterne for valg av vaksiner basert på faktiske feltobservasjoner.

Formål

Som følge av de store økonomiske og velferdsmessige konsekvensene PD medfører ønsket vi å se nærmere på hvilke kontrolltiltak mot PD som er helseøkonomisk kostnadseffektive. Vi ønsker med denne oppgaven å belyse valg av vaksiner mot PD i et helseøkonomisk perspektiv, og dette gjorde vi ved å gjennomføre kost-nyttevurderinger av to kommersielt tilgjengelige vaksiner mot PD i Norge. Vi sammenlignet to ulike vaksiner mot PD ved bruk av visuell bivirkningskontroll og helseøkonomiske analyser.

Materiale og metoder

Materiale

For undersøkelse av vaksinebivirkninger, uttak av blod- og vevsprøver valgte vi fiskegrupper fra lokaliteter som hadde begge vaksinekombinasjonene (clm6 og m1m6) på lokalitetene.

Tabell 2: Oversikt over vaksinegrupper, årgang, utsettsdato og vaksinekombinasjon. Clm6 er en forkortelse for vaksinekombinasjonen som består av en dose ALPHA JECT Micro 6

(0,05ml i.p.) og Clynav (0,05ml i.m.), mens m1m6 består av vaksinekombinasjonen ALPHA JECT Micro 6 og ALPHA JECT Micro 1 PD (0,05 ml i.p).

Fiskegruppe	Årgang	Sjøsatt	Vaksine
A1	H19	Aug 2020	clm6
A3	H19	Aug 2020	clm6
A4	H19	Juli 2020	m1m6
B9	H20	Okt .2020	clm6
B10	H20	Okt 2020	m1m6

Lokaliteter

Ved lokalitet A ble det gjennomført visuell bivirkningskontroll av atlantisk laks fra tre fiskegrupper; A1, A3 og A4. Kontrollen ble gjennomført 9 måneder etter vaksinerings og ca. 8 måneder etter utsett for A1 og A3, og hhv 13 og 9 måneder for A4. Det ble kontrollert 20 fisk fra A1 og A4 og 19 fisk fra A3.

Ved lokalitet B ble det gjennomført bivirkningskontroll av to fiskegrupper med lik historikk, 12 måneder etter vaksinerings og 9,5 måneder etter utsett. Også her ble det kontrollert 20 fisk fra hver av fiskegruppene. Fisken ble samlet inn med bruk av en kastenot.

Blodprøver til antistoffanalyse

Blodprøver ble tatt ut ved lokalitet B. Uttaket ble kombinert med uttak av fett- og fargeprøver og ukentlig lusetelling for å forhindre ekstra håndtering av fiskegruppene. I stenget ble fisken trent slik at vi fikk tak i fisken med håv.

Et tellekar ble klargjort med 100 L friskt sjøvann tilsatt bedøvelsesmiddel Benzoak vet.

(Benzokain) og fisken ble eksponert lenge nok til dyp anestesi. Det ble tatt blodprøver av 20 fisk fra hver vaksinegruppe.

Blod ble tappet fra *Arteria* eller *Vena caudalis* på heparinrør som ble overført til eppendorfrør, sentrifugert og deretter fryst ned i -20 grader celsius. Plasmaprøvene ble videre sendt til NMBU Veterinærhøgskolen for antistoffpåvisning (ELISA) og virusnøytralisasjonstest (VNT).

Fisken som ble tatt blod fra ble etter blodprøveuttak avlivet med et kraftig slag mot hodet og utblødning over gjellene ved å kutte over alle gjellebuene på venstre side. Deretter ble fisken merket 1-20 med romertall for å gi fisken et ID-nummer for identifisering av prøvene.

Metoder

Antistoffanalyse (ELISA)

For å måle antistoffresponen til fisken etter vaksinerings ble det utført en ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Metoden utnytter affiniteten mellom antigen og antistoff for å kvantifisere mengden av antistoff fisken har i plasma eller serum. Dette gjøres ved at man lar et antistoff binde seg til sitt antigen, og deretter tilsettes sekundærantistoffer som er koblet med enzymer, sammen med et fargesubstrat, som videre gir en fargeendring når sekundærantistoffer binder til antistoff i opprinnelig plasma eller serum prøve.

Fargeendringen måles med spektrofotometri, og vil korrelere med mengden antistoff som har bundet seg til sitt antigen.

Virusnøytralisasjonstest (VNT)

Nøytraliseringstesten ble utført som beskrevet av Graham et al. med noen modifikasjoner (Graham et al., 2003). Summert så ble 2-folds fortyningsserier av plasma inkubert med SAV3 (Isolate H-10 (Xu et al., 2012), GenBank SAV3, JQ799139) i 4 timer og deretter sådd med CHSE-214-celler i 2 replikatbrønner (96-brønners plate). Ved 4 dagers inkubasjon ved 15 °C ble celledaget fiksert ved bruk av 4 % paraformaldehyd etterfulgt av Triton-X 100. SAV-infiserte celler ble visualisert ved bruk av en indirekte immunfluorescenstest ved bruk

av kanin-anti-E2-antistoffer (Xu et al., 2012) etterfulgt av Alexa-Fluor 488 anti-kanin antistoffer (Invitrogen, MA, USA). Antall viruspositive celler telles i brønner inkubert med plasmaprøver fra immunisert fisk og sammenlignes med ikke-vaksinerte kontroller ved bruk av et fluorescensmikroskop. Nøytraliserende aktivitet er definert som 50 % reduksjon i antall infiserte celler i forhold til kontrollbrønner.

Vaksinebivirkningskontroll

For bivirkningskontrollen ved lokalitet A ble samme prosedyre for innsamling av fisk, bedøvelse og avliving gjennomført slik det ble beskrevet for uttak av blodprøver ved lokalitet B. Etter avliving ble visuell bivirkningskontroll gjennomført etter prosedyre i Vedlegg 1.

Forandringer ble dokumentert ved fotografering av fisk og ID-nummer. Etter bivirkningskontrollen ble fisken kassert og ensilert.

Histologi

Ved lokalitet A ble det tatt ut histologiprøver av fisk med makroskopiske melaninforandringer i hvit muskulatur, i bindevevet mellom høyre og venstre epaksiale muskelgruppe og fra ryggrad med synlig melanin. Prøvene ble lagt i beholdere med formalin og videre sendt til fremstilling ved Veterinærinstituttet. Her ble de fiksert i parafinvoks, oppdelt og farget med hematoksylin og eosin (HE) etter standard prosedyre ved Veterinærinstituttet.

Kost-nyttevurdering av vaksinerings mot PD

Vi gjennomførte til slutt en simuleringsstudie for å vurdere fremtidig bruk av to ulike vaksiner mot PD. Det ble gjennomført kost-nyttevurderinger av vaksinerings mot klinisk PD forårsaket av SAV2 ved å sette opp to ulike scenarier hvor sannsynligheten for sykdom og håndteringen av PD-utbrudd/SAV-påvisning var ulik. Det ble også satt opp en kost-nyttevurdering for vaksinerings mot PD forårsaket av SAV3. Kost-nyttevurderingene ble gjennomført ved bruk av analyseverktøyet Aquatools (www.spillfree.no). Scenariene gjelder

for et anlegg med 1 million utsatt smolt, med en gjennomsnittlig vekt ved utsett på 120 gram.

I kost-nyttevurderingene ble to ulike vaksiner mot PD benyttet, Clynav og Micro 1 PD.

Hovedområdet for SAV2 er PO-6 (Nordmøre og Sør-Trøndelag). Foruten ett tilfelle i PO-5, ble samtlige påvisninger av SAV2 i 2021 gjort i PO-6 (Bornø et al., 2021). I PO-7 har det vært tilfeller av SAV2 (kun viruspåvisning eller med sykdomstegn), men aldri SAV3. I PO-6 forekommer både SAV2 og SAV3 (Sommerset et al., 2022). Denne fordelingen av SAV2 og SAV3 har gitt utgangspunktet for inndelingen av scenarioene.

Scenario 1:

Lokaliteten er plassert i et ikke-endemisk område for SAV2. Dette medfører at sannsynligheten for sykdom er svært lav, og scenarioet representerer situasjonen slik den er i PO-7. Den siste påvisningen av SAV2 i produksjonsområdet ble gjort i 2019, og det ble ikke påvist SAV i nye fiskegrupper i 2020 eller 2021 i PO-7 (Sommerset et al., 2022).

Scenario 2:

Lokaliteten er plassert i et endemisk område for SAV2. Sannsynligheten for SAV2 smitte er derfor høyere i dette scenarioet enn for scenario 1. Scenarioet gjenspeiler situasjonen slik den er i sørligere deler av Trøndelag, tilsvarende PO-6.

Scenario 3:

Lokaliteten er plassert i et endemisk område for SAV3. Sannsynligheten for SAV3 smitte er høy og gjenspeiler situasjonen slik den er i PD-sonen sør for Hustadvika.

Grunnforutsetninger for analysen

Som grunnforutsetninger for kost-nyttevurderingen ble det så langt som mulig brukt reell informasjon fra en oppdretter i PO-7. Biologisk fôrfaktor og gjennomsnittlig dødelighetsprosent ble hentet ut fra oppdretterens driftsdatabase for perioden 2019 til 2021. Det ble også hentet inn informasjon om slakteresultater og produksjonskostnader for samme

periode. Det ble gjort en vurdering av oppdrettsselskapet hvordan de trodde fôrkostnaden kom til å være fremover i tid. Laksepris og fôrpris i dette datasettet ble hentet ut fra budsjettet oppdretteren har lagt til grunn for produksjonen i 2022.

Vaksineeffekt uttrykkes ofte som relativ beskyttelse. Relativ beskyttelse vil si hvor stor prosentvis reduksjon av dødelighet eller sykdom man kan forvente hvis man vaksinerer fisken mot å la fisken være uvaksinert. Vi tok utgangspunkt i studien til Røsæg med kolleger (Røsæg et al., 2021) for å sammenligne effekten av å bruke to forskjellige vaksiner mot PD. I våre kost-nyttevurderinger ble det estimert en beskyttelsesgrad på 80 % for Clynav og 33 % for Micro 1 PD. Micro 1 PD ble vurdert til å gi en vekstreduksjon på 500 gram og en nedklassifiseringsgrad til produksjon som følge av ryggdeformiteter til 5 %.

Sannsynlighet for sykdom er en viktig parameter i kost-nyttevurderinger for vaksinerings. Dersom sannsynligheten for sykdom i et område er lav, vil all fisk som vaksineres utsettes for risiko for bivirkninger som følge av immuniseringen, samtidig som en stor del av fisken ikke er utsatt for sykdomsrisiko. Er derimot sannsynligheten for sykdom høy vil en stor del av fisken dra nytte av vaksinerings. Det er brukt ulik sannsynlighet for sykdom hos uvaksinert fisk i de ulike scenarioene. I scenario 1 ble det angitt lav sannsynlighet (33%), i scenario 2 og 3 ble det angitt høy sannsynlighet med hhv. 75% og 80% sannsynlighet for sykdom.

Vaksineringskostnaden er en del av produksjonskostnaden, og i våre analyser ble det brukt en vaksinekostnad på NOK 4 for Clynav og NOK 2 for Micro 1 PD.

I kost-nytte vurderingen ble konsekvensene av klinisk PD lagt inn. Kostnadene ved PD forårsaket av SAV2 og SAV3 er ulike, og de ulike effektene er angitt i tabell 3.

Tabell 3: Effekter av PD-utbrudd med SAV2 og SAV3 oppført i denne tabellen er tall brukt i kost-nyttevurderingen ved bruk av analyseverktøyet Aquatools (www.spillfree.no).

Tallmaterialet for scenario 2 og 3 er hentet fra en tidligere kost-nyttevurdering av PD-vaksinering (Aunsmo et al., 2018). Vi fikk en expert opinion fra samarbeidende oppdretter i PO-7 og bearbeidet kostnader tilknyttet ekstraordinære tiltak slik at det passet bedre med situasjonen i PO-7 for scenario 1. I scenario 1 ble det tatt utgangspunkt i påvisning av SAV 4-6 måneder etter utsett, når fisken har snittvekt på ca. 1,5 kg. Dette gir en redusert slaktevekt på 3,7 kg, tatt utgangspunkt i at budsjettert slaktevekt er 5,2 kg.

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Effekter av PD	PD (SAV2)	PD (SAV2)	PD (SAV3)
Redusert slaktevekt (kg)	3,7	0,3	1,1
Økt dødelighet (%)	0	1,0	8,0
Gj.snittsvekt dødfisk (kg)	1,5	1,5	1,5
Økt biologisk fôrfaktor (bFF)	0	0,02	0,11
Økt nedklassifisering produksjon kvalitet (%)	0	0,1	3,0
Utkast (%)	0	0,5	0,5
Ekstraordinære kostnader (millioner NOK)	3,0	0,5	6,3
Behandlingskostnad (millioner NOK)	0	0	0,3

Resultater

Visuell vaksinebivirkningskontroll

Tabell 4: Status fiskegrupper ved bivirkningskontroll. VK = variasjonskoeffisient (%)

	Snittvekt (g)	Øvre vekt (kg)	Nedre vekt (g)	VK vekt (%)	Snittlengde (cm)	VK lengde (%)
A1	1611,9	2,17	818	24,5	49,8	7,5
A3	1167,1	1,62	574	26,8	44,71	7,9
A4	2619,3	3,39	1672	18,3	55,48	7,9
B9	3538,5	5,05	2,01	18,6	65, 28	5,1
B10	3473,5	4,09	2,17	11,6	64,64	3

Helsestatus fiskegrupper

Fiskevelferden til fiskegruppe A1, A3 og A4 ble vurdert som god i helserapport for lokaliteten i forkant av kontrollen. Det var ikke mistanke om smittsom sykdom ved besøksdato, men fiskegruppene har tidligere påvist Infeksiøs pankreasnekrosevirus (IPNV) og Piscine orthoreovirus (PRV). Fiskevelferden til fiskegruppe B9 og B10 ble vurdert som akseptabel i helserapport i forkant av kontrollen. Det var ikke mistanke om smittsom sykdom ved besøksdato, men fiskegruppene har tidligere påvist PRV og opplevd et utbrudd med sår bakterier. Gjelleagense *Ca. Branchiomonas cysticola* er også påvist på fiskegruppene B9 og B10 uten at gjellesykdom har gjort seg gjeldene på lokaliteten.

Sammenvoksinger i bukhulen

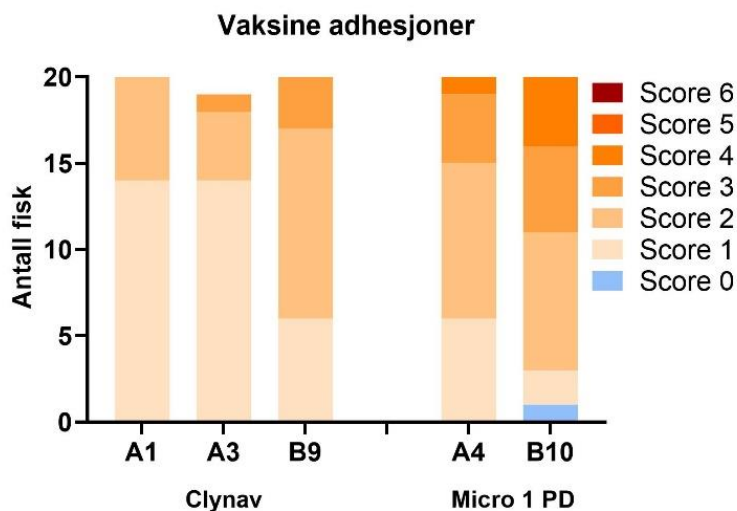


Diagram 3: Diagrammet angir fordelingen av adhesjonsscore for fiskegruppene undersøkt ved visuell bivirkningskontroll ved lokalitet A og B.

Ut ifra diagram 3 ser vi at andelen med score over 1 er høyere i vaksinegruppene m1m6 sammenlignet med clm6 på begge lokalitetene. Laveste og høyeste adhesjonsscore var hhv 1 og 2 for fiskegruppe A1. For A3 var den hhv 1 og 3, mens den for A4 var hhv 1 og 4. For B9 var den hhv 1 og 3, mens den for B10 var hhv 0 og 4.

Bukhulen ble delt inn i tre lokasjoner (se Vedlegg 1) og de fleste intraabdominale forandringene forekom i lokasjon 3. 2 av 20 kontrollerte fisk i fiskegruppe B10 hadde adheranser i lokasjon 1 og 3, og disse fiskene hadde adhesjonsscore 4. Dette kan indikere at fisk med adheranser over flere lokasjoner kan ha en høyere risiko for høy adheransescore.

Melanisering av organer og bukvegg

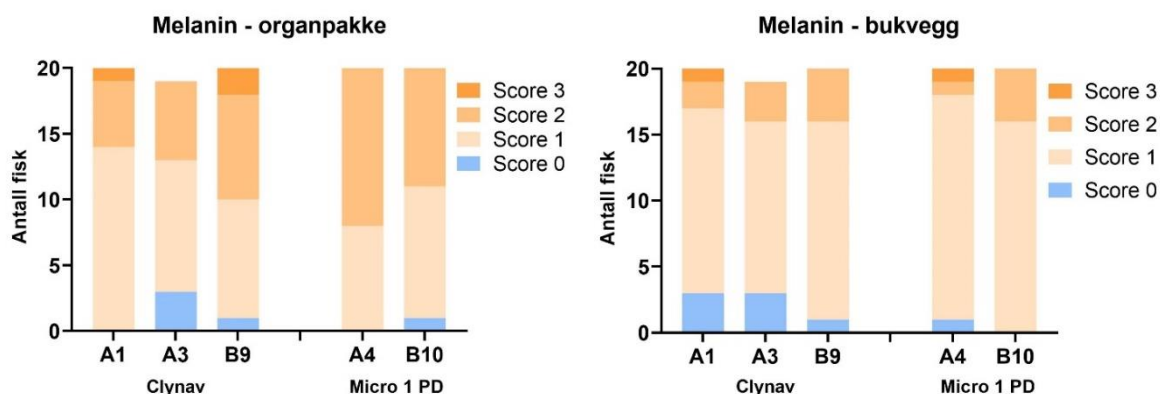


Diagram 4 og 5: Diagram 4 angir fordelingen av scoringer av melaninavleiring av organer og peritoneum viscerale i de undersøkte fiskegruppene på lokalitet A og B. Diagram 5 angir fordelingen av scoringer av melaninavleiring i peritoneum parietale og bukveggen i de undersøkte fiskegruppene på lokalitet A og B.

Laveste og høyeste melaninscore av organer og *peritoneum viscerale* (Organpakke) var hhv 1 og 3 for fiskegruppe A1. For A3 var den hhv 0 og 2, mens den for A4 var hhv 1 og 2. For B9 var den hhv 0 og 3, mens den for B10 var hhv 0 og 2.

Laveste og høyeste melaninscore av *peritoneum parietale* og bukveggenn var hhv 0 og 3 for fiskegruppe A1. For A3 var den hhv 0 og 2, mens den for A4 var hhv 0 og 3. For B9 var den hhv 0 og 2, mens den for B10 var hhv 1 og 2.

Melanisering etter intramuskulær injeksjon

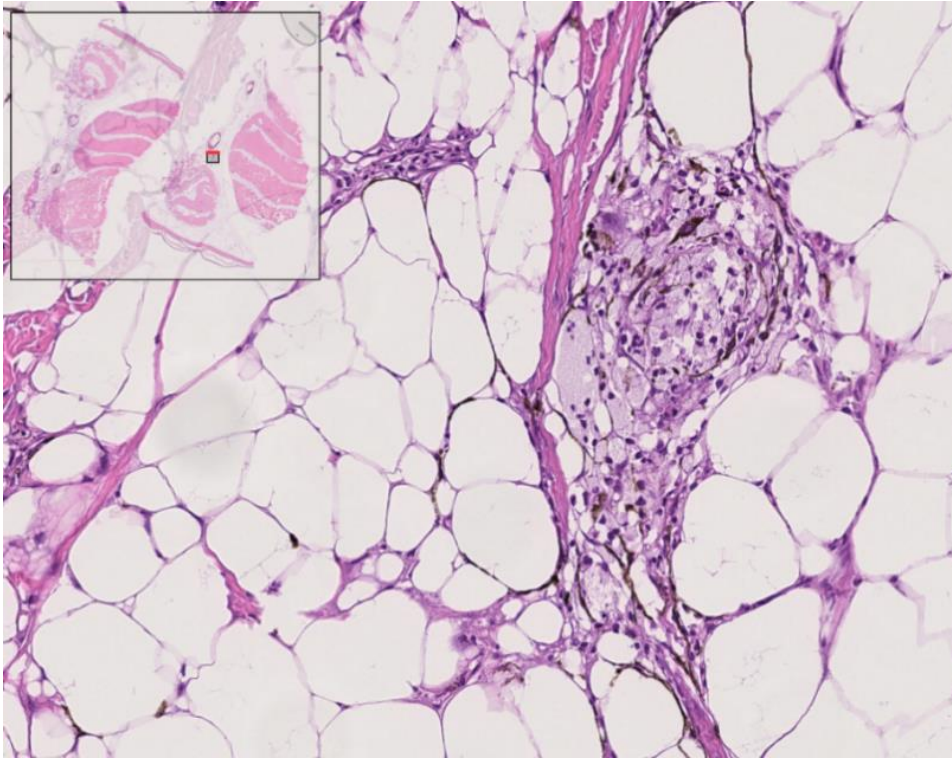
Ved visuell vurdering av muskulaturen ble det identifisert at 2 av 20 fisk i fiskegruppe A1, 2 av 19 fisk i A3 og 3 av 20 fisk i B9 hadde melaninavleiringer i muskulaturen ved innstikkstedet for Clynav. Det ble observert varierende grad av melaninavleiringer og en

tendens til granulomdannelser i området hos enkelte fisk (se bilde 3). Det ble ikke observert melanisering i muskulaturen hos fisk fra fiskegruppene A4 eller B10.



Bilde 3: Bildet er tatt fra en fisk vaksinert med Clynav og viser et område med sort pigment etter snitt i muskulaturen langsmed ryggraden. Forandringene ble lokalisert til bindevevet mellom høyre og venstre epaksiale muskelgruppe.

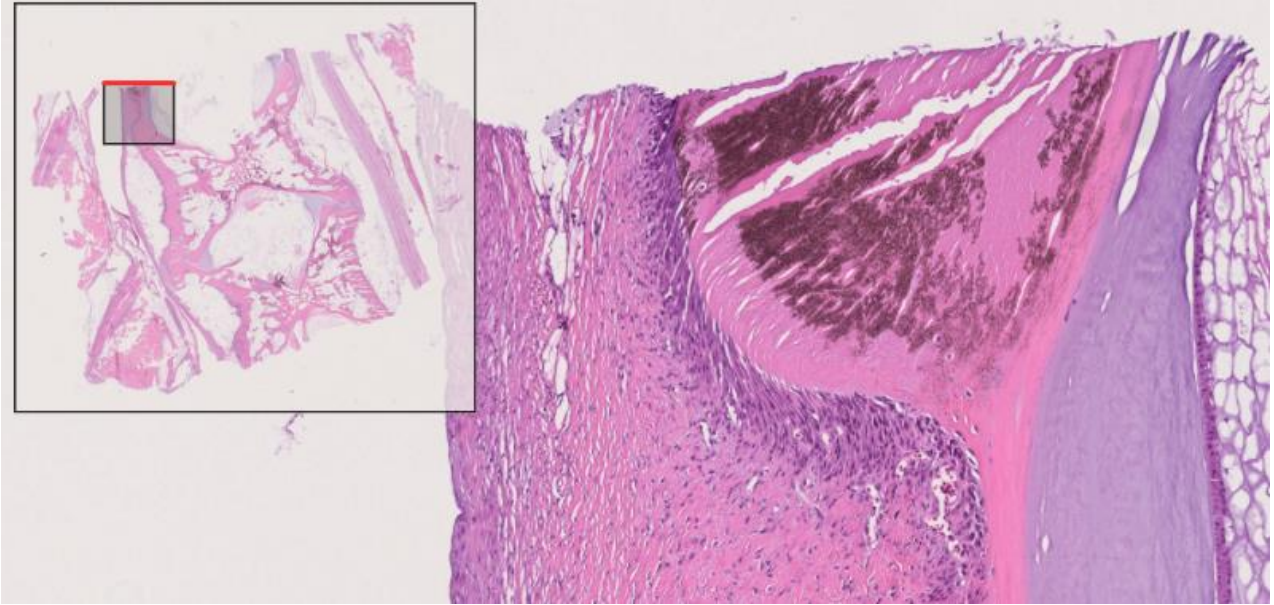
Mikropatologisk vurdering av vevssnitt tatt ut fra området med sort pigment i muskulatur og bindevev viser melaninavleiringer i bindevevet mellom de epaksiale muskelgruppene (se bilde 4). Det varierte fra sporadisk til uttalt forekomst av melaninavleiring i vevssnittene fra de undersøkte fiskene. Det var også funn av granulomdannelser i tilknytning til melaninavleiringene.



Bilde 4: Bildet er tatt fra et vevssnitt farget med hematoksylin og eosin (HE) fra bindevev mellom høyre og venstre epaksiale muskelgruppe. På vevssnittet ser vi granulomdannelse og melanin i bindevevet og fettvevet mellom de to muskelgruppene.

Ryggmisdannelser

Det ble ikke observert melanin i muskulaturen hos fisk i fiskegruppe A4, men 2 av 20 undersøkte fiskene hadde derimot synlige områder med sort pigment i ryggøylen. Slike forandringer ble kun observert i fiskegruppe A4. Partier med sort pigment i ryggraden ble sendt inn til mikropatologisk undersøkelse som viste funn av melanin i overgangen mellom ryggvirvlene (se bilde 5).



Bilde 5: Bildet er framstilt fra fisk med synlig sort pigmentering langs ryggraden.

Mikropatologisk vurdering av vevsnett farget med hematoksylin og eosin (HE) viste melanin mellom ryggvirvlene.

Antistoffnivåer etter vaksinerings

Resultatene av ELISA gir OD resultater som tilsier at clm6- og m1m6 vaksinert fisk har en antistoffrespons, til tross for at det ifølge ELISA resultatene ikke er særlig høye antistofftiter. Clynav-gruppen har en større variasjon på enkeltfiskene, og flere av disse ligger over gjennomsnittet, noe som tyder på at det kan være en høyere antistoffrespons hos Clynav-gruppen sammenlignet med Micro 1 PD-gruppen. Ved bruk av Kruskal Wallis test var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Virusnøytralisasjonstest ble forsøkt gjennomført, men pga. problemer med toksisitet på cellene var avlesning vanskelig og resultater av virusnøytralisasjonstest foreligger ikke.

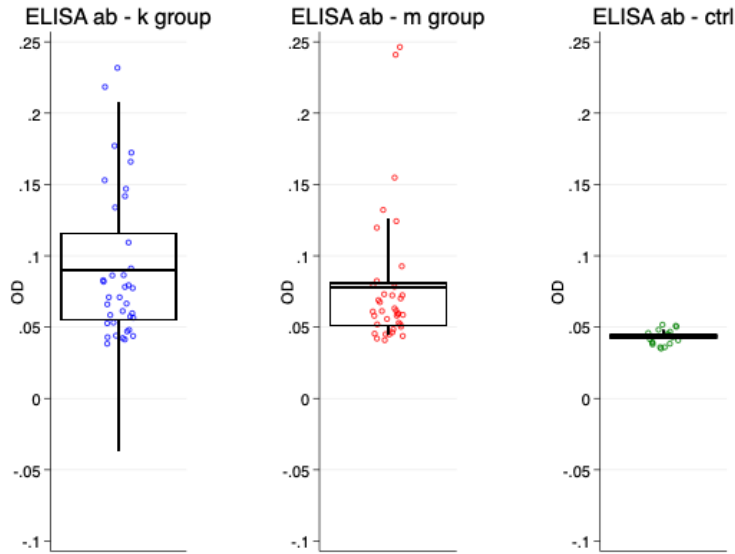


Diagram 6: Diagrammet viser boksplott over OD verdiene i forbindelse med ELISA for Clynav gruppen (k-group), Micro 1 PD gruppen (m-group) og kontroll (ctrl). Boksplottet viser hver registrering som et punkt, og boksen inneholder 75% av alle registreringene. Streken i midten av boksen tilsvarer medianverdien.

Kost-nyttevurderinger for vaksinerings ved ulike scenarioer

Ved kost-nytte beregningene for vaksinerings mot PD ble det som beskrevet under metoden brukt en modell hvor 1 million smolt på 120 gram ble satt ut på en sjølokalitet. Det ble satt opp tre ulike scenarioer hvor sannsynlighet for sykdom og virusvariant av SAV varierte. Utsettsdato og slaktetidspunkt var lik for alle tre scenariene. Scenario 1 skiller seg fra scenario 2 og 3 da fisken i scenario 1 blir håndtert med stamping out ved 1,5 kg. I scenario 2 og 3 gjennomgår fisken et utbrudd med PD, men fisken får stå frem til slaktetidspunkt. I simuleringene ble bruk av vaksinen Clynav (heretter kalt vaksine A) og Micro 1 PD (heretter kalt vaksine B) sammenlignet mot budsjett (produksjon uten PD) og PD-utbrudd på uvaksinert fisk.

I kost-nyttevurderingene har vi tatt utgangspunkt i “break even”. Dvs. det punktet hvor ratioen mellom nytte og kostnad er lik 1. Ved innføring av kontrolltiltak for sykdom ønsker man at nytten er større enn kostnaden. For vaksinerings ønsker man minst et positivt resultat med en nytte/kost ratio 2-3 ganger høyere enn kostnadene ved vaksineringsen.

Som forutsetninger for budsjettet ble det brukt produksjonsdata fra en lokal oppdretter i PO-7 og det ble satt en produksjonskostnad på 42 NOK per kg. Laksepris og fôrpris brukt i denne modellen ble hentet fra oppdretterens budsjett for 2022.

Scenario 1

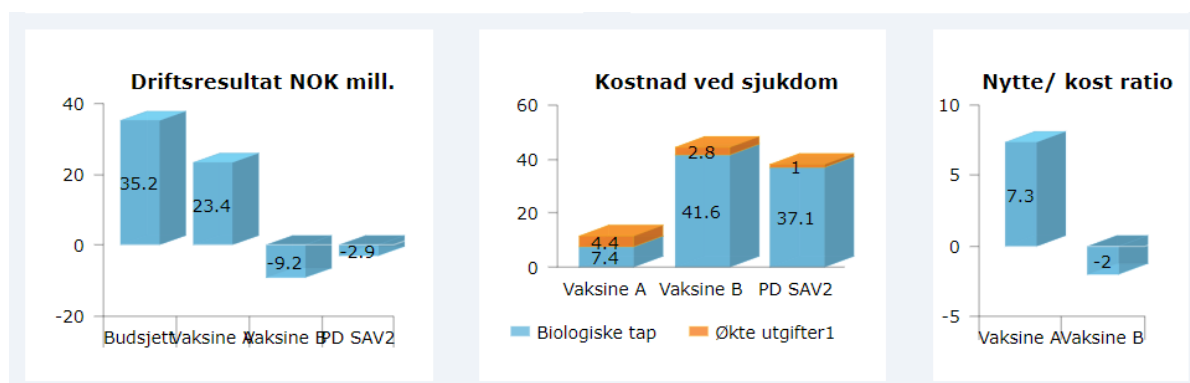


Diagram 7: Diagrammene viser driftsresultat, kostnad ved viruspåvisning av SAV2 og nytte/kost ratio for bruk av vaksine A og B i scenario 1.

Nytte/ kost ratio skal i utgangspunktet ikke være negativt. Modellverktøyet har en artefakt i beregninger av nytte/ kost ratio når resultatet er negativt. Når nytte/ kost ratioen angir en negativ verdi tolker vi dette som at kostnadene ved bruk av vaksine B er større enn nytten vaksineringsen gir. Dette gjør at kostnadene ved sykdom blir høyere ved vaksinerings med vaksine B sammenlignet med SAV2 påvisning på fisk uten vaksine B. Trolig kommer dette av lav RPP og bivirkninger som vekstreduksjon og økt nedklassifiseringsprosent. Vi har angitt en nedklassifiseringsprosent til 5 % for vaksine B i våre simuleringer. Denne %-andelen prøvde vi å justerte ved å sette 0 og 2% uten at det ga store endringer i forholdstallet.

Vaksinering med vaksine A gir en nytte/kost ratio på 7,3, mens den for vaksine B gir en negativ ratio på -2. I PO-7 hvor sannsynligheten for sykdom er vurdert som lav vil konsekvensene av påvisning og følgelig stamping out ved lav snittvekt være svært stor og derfor vil vaksinering med en vaksine med høy relativ beskyttelsesgrad gi en høy nytteverdi. Ved vaksinering med vaksine A og vaksine B ble kostnadene ved SAV2 påvisning hhv 11,8 og 44,4 mill NOK. Vaksine A vil redusere kostnadene ved SAV2 påvisning med 26,3 mill NOK. Ved vaksinering med vaksine B vil kostnadene være 6,3 mill NOK høyere enn ved SAV2 påvisning hos uvaksinert fisk. Ser man på diagrammet over driftsresultater vil man ha et positivt utslag ved bruk av vaksine A, mens man for vaksine B vil ha et negativt resultat. Ved bruk av vaksine B vil også driftsresultatet være dårligere enn i et scenario hvor fisken er uvaksinert mot PD og fisken blir tatt ut ved påvisning. Resultater er hentet fra modeller utviklet av Spillfree Analytics AS, Trondheim (www.spillfree.no).

Scenario 2

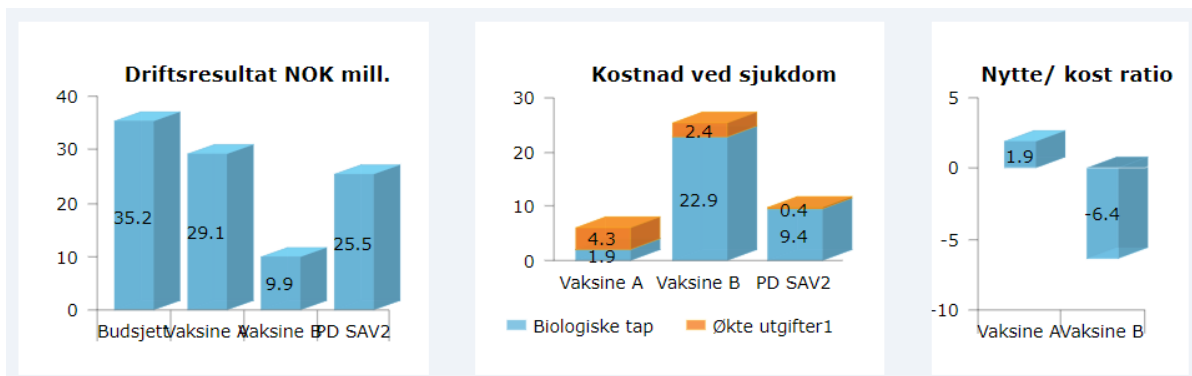


Diagram 8: Diagrammene viser driftsresultat, kostnad ved PD-utbrudd med SAV2 og nytte/kost ratio for bruk av vaksine A og B i scenario 2.

Vaksinering med vaksine A gir en nytte som er 1,9 ganger kostnaden av vaksinering mot PD (SAV2). Vaksinering med vaksine B gir derimot en langt høyere kostnad enn nytte, og vil ha en negativ nytte/kost ratio på -6,4. Ved vaksinering med vaksine A og vaksine B ble

kostnadene ved PD-utbrudd (SAV2) hhv 6,2 og 25,3 mill NOK. Vaksine A vil redusere kostnadene ved PD-utbrudd med 3,6 mill NOK, mens det ved vaksinerings med vaksine B vil gi 15,5 mill NOK ekstra kostnader ved sykdom. Resultater er hentet fra modeller utviklet av Spillfree Analytics AS, Trondheim (www.spillfree.no).

Scenario 3

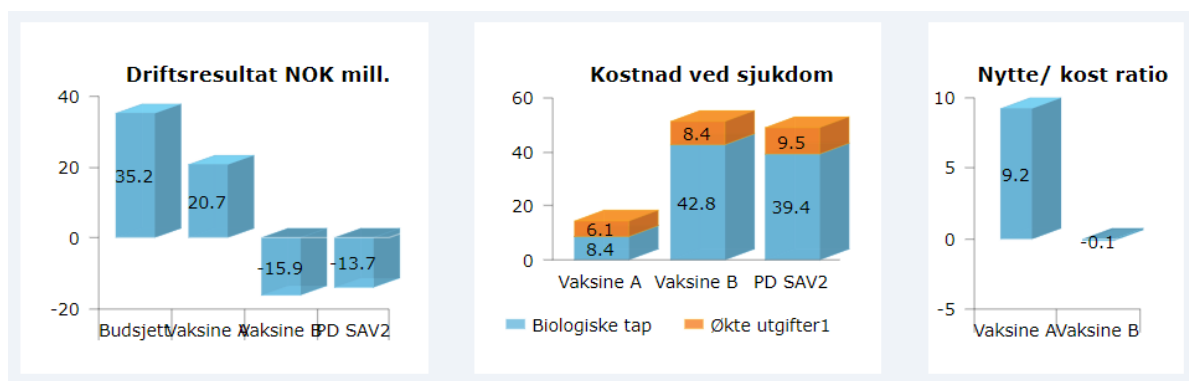


Diagram 9: Diagrammene viser driftsresultat, kostnad ved PD-utbrudd med SAV3 og nytte/kost ratio for bruk av vaksine A og B i scenario 3.

Ved vaksinerings med vaksine A og vaksine B ble kostnadene ved PD-utbrudd (SAV3) hhv 14,5 og 51,2 mill NOK. Vaksinerings med vaksine A reduserer kostnadene ved sykdom med 34,4 mill NOK sammenlignet med PD-utbrudd hos uvaksinert fisk. Vaksinerings med vaksine B gir 2,3 mill NOK høyere kostnader enn ved PD-utbrudd hos uvaksinert fisk. Nyttens av vaksine A i dette scenarioet vil være 9,2 ganger kostnaden av vaksineringsen, mens kostnaden for vaksine B vil være noe høyere enn nytten av vaksinen. Resultater er hentet fra modeller utviklet av Spillfree Analytics AS, Trondheim (www.spillfree.no).

Diskusjon

Forskjeller i bivirkningsprofil mellom de to vaksinene

Vi ønsket med denne studien å simulere fremtidige kost-nyttevurderinger av vaksiner mot PD, og ønsket særlig å se hvordan en kost-nyttesituasjon for et ikke endemisk område ville se ut. Derfor har vi benyttet informasjon fra en lokal oppdretter i PO-7 for bruk av reelle produksjonsdata som forutsetninger for budsjettet i kost-nyttevurderingen. Vi benyttet fisk for vurdering av vaksinebivirkninger hos samme oppdretter. Oppdretteren hadde kun fisk vaksinert med PD-vaksiner pluss Micro 6. Fiskegrupper bare vaksinert med Micro 6 (uten PD-vaksine) hadde vært gode kontroller, men oppdretteren hadde ingen fiskegrupper bare vaksinert med denne vaksinen. PD-vaksinen Clynav administreres intramuskulært og i SPC for Clynav angis det ingen intraabdominale forandringer (Felleskatalogen, 2020c). Dermed kunne vi sammenligne de to vaksinegruppene, clm6 og m1m6, da forskjeller i bukholeforandringer vil kunne knyttes til de intraperitoneale vaksinene og særlig med tanke på total vaksinemengde i bukhulen (0,05 mL eller 0,1 mL).

Scoringssystemer slik som «Speilberg skala» (Midtlyng et al., 1996) er en subjektiv vurdering av bukforandringer. For å vurdere bukforandringene på en måte som gav et bedre bilde av alvorligheten av forandringene, benyttet vi i tillegg til visuell vurdering også fingrene til å vurdere hvor godt adheransene satt mellom organer og mellom organpakke og bukhinne/bukvegg. Dette gav oss et bedre grunnlag for å sette en korrekt score. Dette er likevel subjektive vurderinger og usikkerhet tilknyttet scoringene vil alltid være til stede.

Sannsynligheten for at slike scoringssystemer gir et korrekt bilde av situasjonen vil øke med størrelsen på utvalget.

I vårt datamateriale ble det sett en større andel fisk med høy adheransescore i fiskegruppene vaksinert med m1m6 versus clm6. Intraabdominale bivirkninger er rapportert å være

alvorligst 6 mnd. etter utsett på sjølokaliteter, og deretter gradvis redusere i alvorlighet frem mot slakt (Mutoloki et al., 2004). Kontrollen på lokalitet A ble gjennomført i tidsrommet hvor forandringer i buken angivelig skal være alvorligst (Mutoloki et al., 2004), mens kontrollen på lokalitet B ble gjennomført tettere opp mot slaktetidspunkt. Adheransescoringene var høyere ved lokalitet B enn ved lokalitet A. Vi har ikke fulgt fiskegruppene over tid og kan derfor ikke si hvorvidt scoringene har blitt bedre eller verre over tid, men det er likevel interessant at forandringene var verst i gruppene tettere opp mot slaktetidspunkt. Fiskegruppe A4 ble satt ut 1 mnd. før A1 og A3 og ble vaksinert ca. 4 mnd. før A1 og A3. Dette medfører at de to vaksinegruppene ikke er direkte sammenlignbare selv om de har hatt like forutsetninger på sjølokaliteten. Hvor mye en måned i sjøen har av betydning er vanskelig å vurdere. Som nevnt tidligere skal adheransene ifølge Mutoloki begynne å avta etter 6 mnd. i sjø. Fisken på lokalitet A har stått over 6 mnd i sjøen, men selv om fisken i A4 har stått lengre i sjøen sammenlignet med A1 og A3 har fisk i fiskegruppe A4 fortsatt høyere adheransescoringer, noe som peker i retning til at det faktisk er vaksinen som gir økt adheransescore. Det foreligger altså indikasjoner på at fiskegrupper med dobbel vaksinemengde (0,1 mL) i bukhulen utvikler mer alvorlige adheranser enn fisk gitt en enkelt vaksinedose (0,05 mL). Dette stemmer overens med tidligere observasjoner fra en annen studie (Baeverfjord et al., 2021).

Scoringer av melanisering og adheranser i bukhulen, enten som separate scoringer slik som det ble gjort i denne studien, eller kombinert ved bruk av Speilberg score, gir en patologisk beskrivelse av bukforandringer etter bruk av intraabdominale vaksiner med oljeadjuvans. Man kunne forvente å finne en lavere vekt hos fisk med høy adheransescore, men vi fant ingen sammenheng mellom fiskevekt og høy adheransescore. I en annen studie ble det heller ikke påvist en sammenheng mellom fiskevekt og adheransescore (Aunsmo et al., 2008b). For de kombinerte effektene av vaksineeffekt og bivirkninger kan vekst være en mer sensitiv

parameter enn vurderinger av de intraabdominale forandringene (Aunsmo et al., 2008b). Effektene vaksinene har på organismen kan trolig lettere ses ved å studere slakte- og produksjonsresultater for å vurdere veksthastighet og slaktekvalitet. Speilberg skalaen har stått seg i mange år, men dersom scorene ikke er direkte relatert til vekst eller slakteresultat kan nytten av skalaen i kliniske vurderinger diskuteres. Resultatene basert på vårt datamateriale indikerer at scoringene ikke nødvendigvis er korrelert med de andre kliniske effektene vaksinene kan ha på organismen.

Ved innsnitt i muskulaturen ved innstikkpunktet i muskelen hos Clynav-vaksinert fisk ble det observert melaninavleiringer i septumet mellom høyre og venstre epaksiale muskelgruppe hos enkelte fisk. Det kan være flere årsaker til melaninavleiringer i muskulatur eller bindevev. Det er kjent at melanomakrofager kan avleire melanin ved betennelsesprosesser, og melaninflekker i muskulaturen er en kvalitetsfeil på slaktefisk (Koppang et al., 2005). På slakteriet vil melaninflekker på fileter skjæres bort dersom de er overfladiske, men dersom de går dypt i muskulaturen kan fileten stykkes opp og filetbiter med kvalitetsfeil sorteres ut. Det ble observert granulomatøse betennelsesprosesser i tilknytning til disse melaninavleiringene, noe som kan minne om vaksinegranulomer. Andre årsaker til melaninavleiringer kan være kontaminasjon av kanylen ved selve vaksineprosessen.

Ved vurdering av de patologiske forandringene i bukhalen var det varierende grad av melaninavleiringer i organpakken og i bukhinnen/ bukveggen til stede hos de aller fleste fiskene. Vi observerte ingen signifikante forskjeller mellom clm6 og m1m6 grupper. Begge gruppene ble vaksinert med Micro 6, noe som kan medføre bukforandringer hos begge vaksinegrupper (Felleskatalogen, 2019). Melanisering i bukveggen kan medføre et kvalitetsproblem dersom melaniseringen strekker seg dypere inn i bukveggen enn bukhinnen.

I løpet av studieperioden ble det publisert en større studie om såkalte “korsstingvirvler” hos laks (Baeverfjord et al., 2021). Forekomst av ryggdeformiteter ble studert i sammenheng med bruk av vaksiner, og det ble konkludert at det foreligger en sammenheng mellom vaksintype og forekomst av korsstingdeformiteter (Baeverfjord et al., 2021). Vi vurderte også forekomst av ryggdeformiteter ved våre bivirkningskontroller, men fant få fisk med mistanke makroskopisk og valgte derfor å ikke gå videre med røntgenundersøkelser og mikropatologiske vurderinger. Oljebaserte vaksiner administrert i bukhulen kan lede til en forbigående feilutvikling i vekstsonen i ryggvirvlene i perioden etter vaksinerings som gir de såkalte «korsstingdeformitetene». Hvorvidt forandringene kun knyttes til PD-vaksinerings, kan en ikke være sikker på. Det er mulig at bakgrunnen for problematikken er at laks vaksinert med i.p. PD-vaksine og Micro 6 får dobbel vaksinedose (Baeverfjord et al., 2021).

Vaksinerings medfører risiko for utvikling av ulike bivirkninger og bivirkningene kan gi konsekvenser for individet og medføre kvalitetsfeil ved slakt. Oljebaserte vaksiner framprovoserer en kronisk peritonitt og dette er i seg selv noe som utfordrer fiskevelferden. Betennelsen en emulgert vaksine initierer er nødvendig for å fremkalle ønskede immunresponser, og det er en felles oppfatning at nytteverdien av vaksinen trumfer risikoen for redusert velferd. Bivirkninger kan være en kvalitetsfeil på slaktet og slik medføre et økonomisk tap for oppdretter ved nedklassifisering. Melanisering i bukveggen og muskulaturen samt ryggforandringer er eksempler på slike kvalitetsfeil. Vaksinerings kan medføre redusert vekst og slik påvirke produksjonsresultatet. Bruk av scoringssystemer for bivirkninger i bukhulen har lenge blitt brukt for å vurdere vaksinens negative påvirkning på organismen. Siden det ikke kan vises en sammenheng mellom høy speilbergscore og vaksinens direkte effekt på produksjonsresultat, kan det etter vår mening være en bedre

metode å vurdere vekst og nedklassifiseringsprosenter for å vurdere vaksiners totale effekt på organismen.

Antistoffrespons etter vaksinerings

For å vite om de antistoffene som er funnet ved ELISA faktisk er funksjonelle benyttes metoden virusnøytralisasjonstest (VNT). Denne serologiske testen er basert på inhibering av virus i en cellekultur ved å tilføre nøytraliserende antistoffer i serum eller plasma. VNT er mer arbeidskrevende enn ELISA, men fordelene er at en sitter igjen med et resultat som sier noe om antistoffene som er funnet ved hjelp av ELISA er funksjonelle. Da vi ikke fikk resultater på VNT pga. toksisitet på cellene har vi ikke mulighet til å si noe om de antistoffene som ble påvist ved ELISA faktisk kan nøytralisere SAV. Av den grunn kan vi ikke si om det er en forskjell i nøytraliseringsevne av antistoffene påvist i vårt materiale.

Selv om våre resultater ikke kunne vise om det er en forskjell i beskyttelse mellom vaksinerne, har Røsæg og medarbeidere (2021) vist at det kun var clm6-vaksinert fisk som hadde økt beskyttelse mot dødelighet forårsaket av SAV og beskyttelse mot PD-indusert veksttap. Studien viste at Clynav-vaksinen ikke ga steril immunitet mot SAV, men tydelig redusert infeksjon- og alvorlighetsgrad av sykdommen sammenlignet med kontrollgrupper (m1m6 og m6-vaksinert fisk).

Biologisk og økonomisk produksjonsresultat – forskjeller mellom scenariene

I valget av sannsynligheter for sykdom i de ulike scenarioene ble det valgt relativ lik sannsynlighet for sykdom i scenario 2 (75 %) og scenario 3 (80 %), hvor sannsynligheten for sykdom ble vurdert ut fra dagens situasjon der PD er endemisk. Sannsynligheten i scenario 1

(33 %) er betydelig lavere og speiler i større grad dagens situasjon i PO-7. Som følge av høy vaksinedekning og andre biosikkerhetstiltak er sannsynligheten for sykdom lav i PO-7.

Ettersom bruk av PD vaksinene vi har tilgjengelig reduserer virusutskillelse og alvorligheten av sykdom reduserer dette risikoen for spredning mellom anlegg og følgelig sannsynlighet for sykdom i en region som i hovedsak setter ut PD-vaksinert fisk. Dersom situasjonen hadde fått løpe uten at kontrolltiltak hadde blitt iverksatt er det sannsynlig at viruset hadde fått større fotfeste i PO-7 og sannsynligheten for sykdom hadde følgelig vært høyere. Vi har tatt utgangspunkt i situasjonen slik den er i dag, noe som medfører lav sannsynlighet.

Sannsynligheten er ikke ubetydelig da de sørlige delen av PO-7 utgjør randsonen til PD-endemisk sone og PO-6.

I valget av relativ beskyttelse (RPP) for vaksine A og B tok vi utgangspunkt i en nylig publisert studie (Røsæg et al., 2021). Studien baserer seg på feltstudier utført i PO-6 hvor sannsynligheten for SAV2 smitte er relativt høy. Basert på studien har vi estimert en RPP for vaksine A på 80% og for vaksine B 33%. PD-sonen har nordlig grense ved Skjemta i Flatanger noe som medfører at PO-7 ligger i overvåkingssonen nord for PD-sonen. Lokalteter med påvist SAV nord eller sør for PD-sonen skal håndteres med stamping out. Situasjonen i PO-7 er likevel ganske spesiell. I perioden fra 2017 forekom det flere tilfeller av PD med SAV2 i PO-7 (Westgård & Midtlyng, 2019). Disse påvisningene ble ikke håndtert med stamping out slik man skulle forvente når påvisningene ble gjort i denne sonen. Fisken på de aktuelle lokalitetene var vaksinerte mot PD og det var virusvarianten SAV2 som ble påvist. Forvaltningsmyndighetene vurderte det slik at fisken fikk stå i sjøen da situasjonen ble ansett som en lokal endemi og da fisken var vaksinert mot sykdommen ble smitterisikoen ansett som lavere enn om fisken hadde vært uvaksinert (Gillund, 2022). Begrepet «sykdomsfront» er brukt om området og tiltak i området har vært viktig for å forhindre virusmitte nordover i

overvåkingssonen. Ved påvisninger i overvåkningssonene vil det etter §13 i PD-forskriften bli en vurdering av smittesituasjonen hvor Mattilsynet kan pålegge utslakt eller destruksjon av fisken. Evt. kan fisken flyttes til PD-sonen dersom smitterisikoen er lav (Forskrift om tiltak for å forebygge begrensning og bekjempe PD hos akvakulturdyr, 2017).

Stamping out ved påvisning av SAV3 har også vært praktisert i området rundt Hustadvika. Her er det et skille mellom den geografiske utbredelsen av SAV2 og SAV3, med noe overlapp. Påvisning av SAV3 nord for Hustadvika håndteres med stamping out, og dette har vært et ønske fra næringen selv. I dette området vil større oppdrettere hjelpe mindre oppdrettere i håndteringen av utbrudd og tapte kostnader ved utslakting av positiv fisk før planlagt slaktetidspunkt. Dette er nok en enklere avgjørelse da det er snakk om SAV3, en virusvariant med større biologiske konsekvenser enn SAV2.

Det utbetales ikke forsikring ved større tap av fisk eller myndighetspålagt utslakting grunnet sykdom. Stamping out vil derfor medføre betydelige kostnader, som blir særlig dramatiske for mindre oppdrettere. En situasjon hvor man må slakte ut positive fisk for en sykdom som i utgangspunktet forårsaker en relativt mild sykdom, virker relativt håpløst for aktørene det gjelder. Vaksinerer gir en form for forsikring, og målet for oppdrettere i PO-7 vil være å forhindre positive lokaliteter. Oppdretterne har også følt et ansvar for å forhindre smitte nordover. PO-6 er det nordligste produksjonsområdet i PD-sonen og ved de siste tilfellene av SAV2 i PO-7 tilbake i 2019 var vaksinedekningen mot PD i PO-6 relativt lav. Dette gjorde sannsynligheten for smittespredning nordover større. I dag er situasjonen annerledes. Vaksinedekningen i PO-6 har økt betraktelig og dette er et ansvar regionen bør ta for å hindre smitte til overvåkingssonen. Dette ansvaret skal ikke ligge hos oppdrettere i et område definert som en overvåkingssone da det her kun skal "overvåkes" for sykdom og ikke aktivt

forebygge den. Med dagens praksis i PO-7 foregår det med andre ord to kontrollstrategier. 1) aktiv screening, og 2) omfattende vaksinerings. Dette er ikke normal praksis innen veterinærmedisinen og medfører ekstra kostnader for oppdrettere i et område hvor sykdommen ikke skal forekomme. Sykdomsspredning til PO-7 bør primært forhindres ved gode kontrolltiltak i den endemiske PD-sonen.

Modellen brukt i denne studien er utviklet for kost-nyttevurderinger av vaksinerings mot endemisk sykdom, og er derfor ikke helt egnet for scenarioer hvor sykdom håndteres med stamping out. Det er noen prinsipielle forskjeller mellom scenarioene i de to endemiske områdene (scenario 2 og 3) og scenario 1 som foregår i PO-7. Ved scenario 1 vil påvisning av positiv PCR medføre stamping out eventuelt som forsert utslakting og dermed lavere slaktevekt. Da er det ikke lengre kostnadene forbundet med de biologiske tapene PD medfører som er utfordringen, men kostnadene som følge av stamping out. Etter §12 i Dyrehelseforskriften (Dyrehelseforskriften, 2022) kan Mattilsynet fatte vedtak om hvordan fisk med påvist sykdom på liste 1 skal håndteres. Hvorvidt de skal slaktes, avlives eller destrueres. Håndtering og tidsramme fastsettes etter en vurdering av smitterisiko. Ved stamping out vil man oppleve redusert slaktevekt dersom SAV detekteres før planlagt utslakting. Det vil også være eventuelle ekstraordinære kostnader med sanering av lokaliteten. I en studie ble det utviklet en modell hvor forfatterne undersøkte effekter av forsert slakt versus å la laksen gjennomgå et PD-utbrudd med SAV3. Disse simuleringene foreslår at det er økonomiske fordeler av forsert slakt etter at fisken har nådd en snittvekt på 3,2 kg eller mer. Dette gjelder for en lokalitet med 1 million utsatt smolt og ved bruk av gjennomsnittlige laksepriser for 2013 (Pettersen et al., 2015). SAV2 forårsaker en mildere sykdom enn SAV3 og fordelene med forsert slakt er trolig ikke like tydelige slik det er beskrevet i studien til Pettersen med kolleger (Pettersen et al., 2015). Det er sannsynlig at utslakting med lavere

slaktevekt kan gi noen reduserte kostnader. Dødeligheten vil være lavere enn om fisken hadde gått til ønsket slaktevekt. Superiorandelen ved slakt kan også være høyere dersom man får færre avlusinger/ håndtering. Fôrfaktoren vil være lavere på mindre fisk, men gjennomsnittlig fôrpris (kr/ kg fôr) vil være noe høyere. Det kan også foreligge andre sparte kostnader ved utslakting på et tidligere tidspunkt enn planlagt. Dette medførte at vi for scenario 1 nedjusterte enkelte faktorer i kost-nyttevurderingen for å kompensere for dette. Det skal også nevnes at det ved tidlig slakting kan gjennomføres en viss kompensering for tapt biomasse. Tidlig slakt vil gi muligheter for at annen fisk blir holdt litt lenger før slakt og blir større, men i praksis er dette krevende og noe vanskelig å hente ut stor effekt av.

Modeller for effekter av PD viser at det er en høyere nytteverdi av å vaksinere mot SAV3 sammenlignet med vaksinerings mot SAV2. Årsaken til dette er at alvorlighetsgraden og konsekvensene av PD-utbrudd med SAV3 er betydelig større enn PD-utbrudd med SAV2 i endemiske områder. Dersom konsekvensen for sykdom er lav, vil det være en lavere kost-nytteverdi ved vaksinerings sammenlignet med sykdom der konsekvensen av sykdommen er høy. Samtidig ser vi at vaksinerings i et ikke-endemisk område, med en viss sannsynlighet for sykdom, som simulert i scenario 1, hvor konsekvensene for påvisning er store vil gi en høy nytte/kost ratio ved vaksinerings med vaksine A. Dersom man skal se på vaksinerings mot PD i et ikke-endemisk område, hvor det ikke foreligger sannsynlighet for sykdom, vil det aldri være kostnadseffektivt å vaksinere mot PD (Aunsmo et al., 2018).

Studier de siste årene har vist at vaksinerings med vaksine B har en potensielt høyere grad av bivirkninger enn vaksine A, noe som gjør at vaksine B kommer dårlig ut i simuleringene. Vaksine B har også dårligere RPP sammenlignet med vaksine A og medfører bivirkninger som påvirker produksjonsresultatet. For å ta høyde for bivirkningene for vaksine B ble det i

våre simuleringer estimert en vekstreduksjon på 500g og en forøkt produksjonsprosent med 5% ved slakt. Disse estimatene er basert på tidligere studier (Aunsmo et al., 2008b). For å kontrollere de store forskjellene vi fant i våre simuleringer mellom vaksine A og B undersøkte vi hvordan situasjonen ble ved å gi vaksine B en RPP på 50%. Dette utgjorde ingen store forskjeller i resultatene, noe som indikerer at effektene vaksine B har på tilvekst og nedklassifiseringsprosenten har stor betydning for nytte/kost ratioen.

Lakseprisen er en viktig faktor i kost-nyttevurderinger og er en faktor som svinger mye i løpet av året. I våre simuleringer benyttet vi en laksepris som samarbeidende oppdretter har brukt i sitt budsjett for året 2022. En annen kostnad som har betydning for kost-nyttevurderingen er vaksinekostnaden. I simuleringen hadde vaksine A dobbel kostnad av vaksine B, noe som medfører at nytten av vaksinen må være dobbel så stor dersom vaksine A og B skal ha lik nytte/kost ratio.

I vurdering av vaksinerings som ledd i kontroll med PD må kostnadene av vaksinerings vurderes opp mot de positive og negative effektene vaksinerings kan medføre. Vaksiner har vært avgjørende for veksten i norsk oppdrettsnæring og er fortsatt svært viktig i kontroll med flere sykdommer. Andre kontrolltiltak slik som sonestrukturering, brakklegging og øvrige tiltak er også viktig i sykdomskontrollen. Skal man gjennomføre gode kost-nyttevurderinger av vaksinerings trenger man informasjon om sykdomseffekter, reelle produksjonsdata og gode feltundersøkelser for vaksineeffekter. Informasjon om bivirkninger og kunnskap om epidemiologi er også viktig i denne forbindelse. Kost-nytteanalyser og gode risikovurderinger er viktig ved valg og vurdering av kontrolltiltak og selskaper oppfordres til økt bruk av kost-nyttevurderinger i sin produksjonsstyring.

Konklusjon

Vi fant høyere adheransescore i bukhalen hos fisk vaksinert med m1m6 sammenlignet med fisk vaksinert med clm6. Vi så ingen forskjell i melanisering, verken i bukvegg eller på organer, for de to vaksinegruppene. ELISA testene identifiserte en antistoffrespons, men det forelå ingen signifikant forskjell mellom vaksinegruppene. I kost-nyttevurderingene viste vaksine A en høy nytte/kost ratio i scenario 1 og 3. Vaksinen viste også positiv nytte/kost ratio i scenario 2, men som følge av virusvarianten blir ikke nytten like tydelig som i scenario 3. Vaksine B viser negativ nytte/kost ratio i alle tre scenarioer. Dette kommer av relativt lav RPP og en høyere bivirkningsprofil i form av redusert tilvekst og høyere nedklassifiseringsprosent sammenlignet med vaksine A.

Takk til bidragsytere

Takk til Paul J. Midtlyng og Arnfinn Aunsmo, som har vært veiledere gjennom dette prosjektet. Takk til oppdrettsselskapet for tilgang til produksjonsdata og fisk til gjennomføring av bivirkningskontroller. En stor takk til Spillfree Analytics AS (www.spillfree.no) som har stilt sitt analyseverktøy til rådighet for simuleringer. Takk til Øystein Evensen og NMBU for analyse av blodprøver. Takk til Aquamedic for fremstilling av histologisnitt, og til Elvis Chikwati for hjelp med histologibilder og fremstilling av diagram og figurer.

Summary

Title: Control of Pancreas Disease in a health economic perspective

Authors: Ada Skaftnesmo Løge-Hagen and Jakob Mo

Supervisors: Paul J. Midtlyng, Department of Production Animal Clinical Sciences
Arnfinn Aunsmo, Department of Production Animal Clinical Sciences

In this thesis we examined differences in side-effects using two different vaccines against Pancreas Disease. The fish was vaccinated with either the vaccine combination ALPHA JECT Micro 6 (Pharmaq) plus Clynav (Elanco) or ALPHA JECT Micro 6 plus ALPHA JECT Micro 1 PD (Pharmaq). We performed a visual control of side-effects at two different marine sites. Both marine sites had fish groups with the two different vaccine combinations. The results showed no differences in abdominal melanisation between the two vaccine groups. On the other hand, vaccine groups that received ALPHA JECT Micro 1 PD (Micro 1 PD) had a higher proportion of fish with high adherence scores. Blood samples collected during the visual side-effect control showed an antibody response, but we did not identify any significant difference between the groups. Virus neutralization test was attempted, but problems with cell toxicity made results invalid. We cannot know whether the antibodies detected by ELISA were neutralizing against Salmonid alphavirus or not. Cost-benefit assessments were conducted for three different scenarios. Production data from a local salmon farmer in production area seven were used in the budget (production without Pancreas disease) for the analysis. Probability of disease and disease management varied between the scenarios. We compared the PD vaccines Clynav and Micro 1 PD, and Clynav had a positive benefit/cost ratio in all three scenarios. Micro 1 PD, on the other hand, had negative benefit/cost ratios in all three scenarios.

Referanser

- Adams, A. (2016). *Fish Vaccines*. 1st 2016. utg. Basel: Springer Basel : Imprint: Springer.
- Aunsmo, A. (2008). *Health related losses in sea farmed Atlantic salmon : quantification, risk factors and economic impact*. Oslo: Norwegian School of Veterinary Science Unipub.
- Aunsmo, A., Guttvik, A., Midtlyng, P. J., Larssen, R. B., Evensen, Ø. & Skjerve, E. (2008a). Association of spinal deformity and vaccine-induced abdominal lesions in harvest-sized Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *J Fish Dis*, 31 (7): 515-524. doi: 10.1111/j.1365-2761.2007.00899.x.
- Aunsmo, A., Larssen, R. B., Valle, P. S., Sandberg, M., Evensen, Ø., Midtlyng, P. J., Østvik, A. & Skjerve, E. (2008b). Improved field trial methodology for quantifying vaccination side-effects in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 284 (1): 19-24. doi: 10.1016/j.aquaculture.2008.07.028.
- Aunsmo, A., Valle, P. S., Sandberg, M., Midtlyng, P. J. & Bruheim, T. (2010). Stochastic modelling of direct costs of pancreas disease (PD) in Norwegian farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Prev Vet Med*, 93 (2): 233-241. doi: 10.1016/j.prevetmed.2009.10.001.
- Aunsmo, A., Persson, D., Midtlyng, P. J. & Jansen, M. D. (2018). Kost-nytte vurderinger i kontroll av PD.
- Aunsmo, A., Persson, D., Romstad, S., Stormoen, M. & Midtlyng, P. J. (2021). *Registrering av taps- og dødsårsaker i akvakultur. Forslag til enhetlig kodelstruktur*. NMBU Veterinærhøgskolen, Ås.
- Baeverfjord, G., Dalum, A. S., Høst, V., Krasnov, A., Grøntvedt, R., Johansen, R., Reed, A.-K., Aas-Eng, A., Kvellestad, A., Bjørgen, H., et al. (2021). *Forebygging av korsstingsvirvler hos laks i oppdrett* (lest 19.01.2022).
- Bang Jensen, B., Kristoffersen, A. B., Myr, C. & Brun, E. (2012). Cohort study of effect of vaccination on pancreas disease in Norwegian salmon aquaculture. *Dis Aquat Organ*, 102 (1): 23-31. doi: 10.3354/dao02529.
- Bennett, R. (2003). The Direct Costs of Livestock Disease: The Development of a System of Models for the Analysis of 30 Endemic Livestock Diseases in Great Britain. *Journal of agricultural economics*, 54 (1): 55-71.
- Bennett, R. & Ijpelaar, J. (2005). Updated Estimates of the Costs Associated with Thirty Four Endemic Livestock Diseases in Great Britain: A Note. *Journal of agricultural economics*, 56 (1): 135-144. doi: 10.1111/j.1477-9552.2005.tb00126.x.
- Berg, A., RØDseth, O. M., Tangeras, A. & Hansen, T. (2006). Time of vaccination influences development of adhesions, growth and spinal deformities in Atlantic salmon *Salmo salar*. *Dis Aquat Organ*, 69 (2-3): 239-248. doi: 10.3354/dao069239.
- Bjørgen, H. & Koppang, E. O. (2019). Melanomakrofager, melanin og laks *Norsk Veterinær Tidsskrift* 129 (9): 572-576.
- Bornø, G., Brun, E., Haukaas, A., Jensen, B. B. & Sommerset, I. (2021). Fiskehelserapporten 2020
- Brun, E. & Biering, E. (2020). *Svarbrev vedr. vaksinerings mot PD og fiskevelferd* Tilgjengelig fra: https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/faglige-vurderinger-og-horingssvar/_attachment/download/82666325-768d-4d41-be71-ef8cc2ac237f:0f56e50d6abb9c5d700f89756cb9691eb9aa8c1c/Svarbrev%20NFDs%20ref.%2019-7148-7%20Vaksinerings%20mot%20PD%20og%20fiskevelferd.pdf (lest 02.05.2022).
- Bæverfjord, G., Prabhu, P. A. J., Fjellidal, P. G., Albrektsen, S., Hatlen, B., Denstadli, V., Ytteborg, E., Takle, H. R., Lock, E.-J., Berntssen, M., et al. (2018). Mineral nutrition and bone health in salmonids. *Mineral nutrition and bone health in salmonids*. doi: <https://doi.org/10.1111/raq.12255>.
- Chang, C.-J. (2020). Immune sensing of DNA and strategies for fish DNA vaccine development. *Fish Shellfish Immunol*, 101: 252-260. doi: 10.1016/j.fsi.2020.03.064.

- Damsgård, B., Sørum, U., Ugelstad, I., Eliassen, R. A. & Mortensen, A. (2004). Effects of feeding regime on susceptibility of Atlantic salmon (*Salmo salar*) to cold water vibriosis. *Aquaculture*, 239 (1): 37-46. doi: 10.1016/j.aquaculture.2004.05.037.
- Dijkhuizen, A. A., Huirne, R. B. & Jalvingh, A. W. (1995). Economic analysis of animal diseases and their control. *Preventive Veterinary Medicine*, 25 (2): 135-149.
- Dyrehelseforskriften. (2022). *Forskrift om dyrehelse* (lest 10.05.2022).
- EUROPEAN COMMISSION. (2020). *Meat Market Observatory - Pig*. Directorate-General for Agriculture and Rural Development
- G3. Animal Products. Tilgjengelig fra: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/food-farming-fisheries/farming/documents/pig-slaughtering-eu_en.pdf.
- Felleskatalogen. (2016). Norvax Compact PD vet, MSD Animal Health.
- Felleskatalogen. (2019). *Alpha Ject micro 6, Pharmaq* Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/alpha-ject-micro-6-pharmaq-545965> (lest 2022).
- Felleskatalogen. (2020a). *Aquavac PD7 vet, MSD Animal Health*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/aquavac-pd7-vet-msd-animal-health-592279>.
- Felleskatalogen. (2020b). *Aquavac PD vet, MSD Animal Health*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/aquavac-pd7-vet-msd-animal-health-592279>.
- Felleskatalogen. (2020c). *Clynav, Elanco* Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/clynav-elanco-645975>.
- Felleskatalogen. (2021). *ALPHA JECT micro 1 PD, Pharmaq*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/alpha-ject-micro-1-pd-pharmaq-633093>.
- Fiskeridirektoratet. (2020). *Nøkkeltall for norsk havbruksnæring - publikasjon* Tilgjengelig fra: <https://www.fiskeridir.no/Akvakultur/Tall-og-analyse/Statistiske-publikasjoner/Noekkeltall-for-norsk-havbruksnaering> (lest 17.01.2021).
- Forskrift om tiltak for å forebygge begrense og bekjempe PD hos akvakulturdyr. (2017). *Forskrift om tiltak for å forebygge, begrense og bekjempe pankreassykdom (PD) hos akvakulturdyr av 29. august 2017 nr 1318* Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/forskrift/2017-08-29-1318> (lest 21.01.2022).
- Fringuelli, E., Rowley, H. M., Wilson, J. C., Hunter, R., Rodger, H. & Graham, D. A. (2008). Phylogenetic analyses and molecular epidemiology of European salmonid alphaviruses (SAV) based on partial E2 and nsP3 gene nucleotide sequences. *J Fish Dis*, 31 (11): 811-823. doi: 10.1111/j.1365-2761.2008.00944.x.
- Gallagher, M. D., Matejusova, I., Ruane, N. M. & Macqueen, D. J. (2020). Genome-wide target enriched viral sequencing reveals extensive 'hidden' salmonid alphavirus diversity in farmed and wild fish populations. *Aquaculture*, 522: 735117. doi: 10.1016/j.aquaculture.2020.735117.
- Gillund, B. (2022). *Uttalelse PD situasjon PO-7* (10.05.22).
- Graham, D. A., Jewhurst, V. A., Rowley, H. M., McLoughlin, M. F. & Todd, D. (2003). A rapid immunoperoxidase-based virus neutralization assay for salmonid alphavirus used for a serological survey in Northern Ireland. *J Fish Dis*, 26 (7): 407-413. doi: 10.1046/j.1365-2761.2003.00472.x.
- Graham, D. A., Jewhurst, H., McLoughlin, M. F., Sourd, P., Rowley, H. M., Taylor, C. & Todd, D. (2006). Sub-clinical infection of farmed Atlantic salmon *Salmo salar* with salmonid alphavirus : a prospective longitudinal study. *Dis Aquat Organ*, 72 (3): 193-199. doi: 10.3354/dao072193.
- Graham, D. A., Fringuelli, E., Wilson, C., Rowley, H. M., Brown, A., Rodger, H., McLoughlin, M. F., McManus, C., Casey, E., McCarthy, L. J., et al. (2010). Prospective longitudinal studies of salmonid alphavirus infections on two Atlantic salmon farms in Ireland; evidence for viral persistence. *J Fish Dis*, 33 (2): 123-135. doi: 10.1111/j.1365-2761.2009.01096.x.
- Gudding, R. & Muiswinkel, v. W. B. (2013). A history of fish vaccination. Science-based disease prevention in aquaculture. *Fish Shellfish Immunol*, 35 (6): 1683-1688. doi: 10.1016/j.fsi.2013.09.031.

- Hatlem, T. (2021). *Trekker tilbake påbudet om vaksinerings mot PD* fisk.no. Tilgjengelig fra: <https://fisk.no/oppdrett/7387-trekker-tilbake-pabudet-om-vaksinerings-mot-pd>.
- Heppell, J. & Davis, H. L. (2000). Application of DNA vaccine technology to aquaculture. *Adv Drug Deliv Rev*, 43 (1): 29-43. doi: 10.1016/S0169-409X(00)00075-2.
- Hoel, K. & Lillehaug, A. (1997). Adjuvant activity of polar glycopeptidolipids from *Mycobacterium chelonae* in experimental vaccines against *Aeromonas salmonicida* in salmonid fish. *Fish & shellfish immunology*, 7 (6): 365-376.
- Jansen, M. D., Bang Jensen, B., McLoughlin, M. F., Rodger, H. D., Taksdal, T., Sindre, H., Graham, D. A. & Lillehaug, A. (2017). The epidemiology of pancreas disease in salmonid aquaculture: a summary of the current state of knowledge. *J Fish Dis*, 40 (1): 141-155. doi: 10.1111/jfd.12478.
- Jensen, B. B., Bornø, G., Brun, E., Haukaas, A., Sommerset, I. & (red). (2020). Fiskehelse rapporten 2019
- Johansen, U., Myhre, M. S. & Richardsen, R. (2020). *Nasjonal betydning av sjømatnæringen, SINTEF*. Rapport fra SINTEF. Tilgjengelig fra: <https://www.sintef.no/globalassets/nasjonal-verdiskapning-sintef-2004-2019.pdf> (lest 17.01.2022).
- Kilburn, R., Murray, A. G., Hall, M., Bruno, D. W., Cockerill, D. & Raynard, R. S. (2012). Analysis of a company's production data to describe the epidemiology and persistence of pancreas disease in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) farms off Western Scotland. *Aquaculture*, 368-369: 89-94. doi: 10.1016/j.aquaculture.2012.09.004.
- Koppang, E. O., Haugarvoll, E., Hordvik, I., Aune, L. & Poppe, T. T. (2005). Vaccine-associated granulomatous inflammation and melanin accumulation in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., white muscle. *J Fish Dis*, 28 (1): 13-22. doi: 10.1111/j.1365-2761.2004.00583.x.
- Larsson, T., Krasnov, A., Lerfall, J., Taksdal, T., Pedersen, M. & Mørkøre, T. (2012). Fillet quality and gene transcriptome profiling of heart tissue of Atlantic salmon with pancreas disease (PD). *Aquaculture*, 330-333: 82-91. doi: 10.1016/j.aquaculture.2011.12.016.
- Lerfall, J., Larsson, T., Birkeland, S., Taksdal, T., Dalgaard, P., Afanasyev, S., Bjerke, M. T. & Mørkøre, T. (2012). Effect of pancreas disease (PD) on quality attributes of raw and smoked fillets of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 324: 209-217. doi: 10.1016/j.aquaculture.2011.11.003.
- Magnussen (2021). *Helseøkonomi* Store medisinske leksikon Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/helse%C3%B8konomi>.
- Malik, M. S., Bjørgen, H., Nyman, I. B., Wessel, Ø., Koppang, E. O., Dahle, M. & Rimstad, E. (2021). PRV-1 Infected Macrophages in Melanized Focal Changes in White Muscle of Atlantic Salmon (*Salmo salar*) Correlates With a Pro-Inflammatory Environment. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664624>.
- Mattilsynet. (2017). *Forebyggende tiltak for å bedre fiskehelsen og fiskevelferden* (lest 11.05.2022).
- Mattilsynet. (2022). *Forslag til ny dyrehelseforskrift* (lest 09.05.2022).
- McLoughlin, M. F. & Graham, D. A. (2007). Alphavirus infections in salmonids - a review. *J Fish Dis*, 30 (9): 511-531. doi: 10.1111/j.1365-2761.2007.00848.x.
- Midtlyng, P. J. (1996). A field study on intraperitoneal vaccination of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) against furunculosis. *Fish & shellfish immunology*, 6 (8): 553-565. doi: 10.1006/fsim.1996.0052.
- Midtlyng, P. J., Reitan, L. J. & Speilberg, L. (1996). Experimental studies on the efficacy and side-effects of intraperitoneal vaccination of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) against furunculosis. *Fish & shellfish immunology*, 6 (5): 335-350. doi: 10.1006/fsim.1996.0034.
- Midtlyng, P. J. & Lillehaug, A. (1998). Growth of Atlantic salmon *Salmo salar* after intraperitoneal administration of vaccines containing adjuvants. *Dis Aquat Organ*, 32 (2): 91-97. doi: 10.3354/dao032091.
- Misund, B. (2021). *Fiskeoppdrett*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/fiskeoppdrett> (lest 17.01.2022).
- Mutoloki, S., Alexandersen, S. & Evensen, Ø. (2004). Sequential study of antigen persistence and concomitant inflammatory reactions relative to side-effects and growth of Atlantic salmon (

- Salmo salar L.) following intraperitoneal injection with oil-adjuvanted vaccines. *Fish Shellfish Immunol*, 16 (5): 633-644. doi: 10.1016/j.fsi.2003.10.002.
- NORM/NORM-VET 2020. (2021). *Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway*. Tromsø/Oslo Folkehelseinstituttet/Veterinærinstituttet (lest 21.01.2022).
- Orlow, S. J. (1995). Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles. *Journal of Investigative Dermatology*, 105 (1): 3-7.
- Pettersen, J. M., Rich, K. M., Jensen, B. B. & Aunsmo, A. (2015). The economic benefits of disease triggered early harvest: A case study of pancreas disease in farmed Atlantic salmon from Norway. *Prev Vet Med*, 121 (3-4): 314-324. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.08.003.
- Pharmaq. (2016). *Vurdering av matfisk Tilgjengelig fra: https://www.pharmaq.com/media/2bmctqrv/evaluerings skjema_matfisk_2016.pdf*.
- PHARMAQ. (2021). *pers.komm*. Upublisert manuskript.
- Poppe, T. T. & Breck, O. (1997). Pathology of Atlantic salmon *Salmo salar* intraperitoneally immunized with oil-adjuvanted vaccine. A case report. *Diseases of aquatic organisms*, 29 (3): 219-226. doi: 10.3354/dao029219.
- Powers, A. M., Brault, A. C., Shirako, Y., Strauss, E. G., Kang, W., Strauss, J. H. & Weaver, S. C. (2001). Evolutionary Relationships and Systematics of the Alphaviruses. *Journal of Virology*, 75 (21): 10118-10131. doi: 10.1128/JVI.75.21.10118-10131.2001.
- Pringle, G., Houlihan, D., Callanan, K., Mitchell, A., Raynard, R. & Houghton, G. (1992). Digestive enzyme levels and histopathology of pancreas disease in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Comparative biochemistry and physiology. Comparative physiology*, 102 (4): 759-768.
- Raposo, G., Fevrier, B., Stoorvogel, W. & Marks, M. S. (2002). Lysosome-related organelles: a view from immunity and pigmentation. *Cell structure and function*, 27 (6): 443-456.
- Røsæg, M. V., Thorarinsson, R. & Aunsmo, A. (2021). Effect of vaccines against pancreas disease in farmed Atlantic salmon. *Journal of fish diseases*, 44 (12): 1911-1924. doi: 10.1111/jfd.13505.
- Sommerset, I., Walde, C. S., Jensen, B. B., Wiik-Nielsen, J., Bornø, G., Oliveira, V. H. S., Haukaas, A. & Brun, E. (2022). *Fiskehelse rapporten 2021*. nr 2a/2022 utg. I: rapportserie, V. (red.): Veterinærinstituttet 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/rappporter-og-publikasjoner/rappporter/2022/fiskehelse rapporten-2021> (lest 14.03.2022).
- Steinset, T. A. (2017). *Frå attåttnæring til milliardindustri*. Frå attåttnæring til milliardindustri: SSB. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/jord-skog-jakt-og-fiskeri/artikler-og-publikasjoner/frattatnaering-til-milliardindustri> (lest 14.03.2022).
- Strauss, J. H. & Strauss, E. G. (1994). The alphaviruses : gene expression, replication, and evolution. *Microbiol Rev*, 58 (3): 491-562. doi: 10.1128/MMBR.58.3.491-562.1994.
- Sørum, U. & Damsgard, B. (2004). Effects of anaesthetisation and vaccination on feed intake and growth in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 232 (1): 333-341. doi: 10.1016/S0044-8486(03)00529-5.
- Thomson, R. G. (1984). *General veterinary pathology*: WB Saunders.
- Thorarinsson, R., Wolf, J. C., Inami, M., Phillips, L., Jones, G., Macdonald, A. M., Rodriguez, J. F., Sindre, H., Skjerve, E., Rimstad, E., et al. (2021). Effect of a novel DNA vaccine against pancreas disease caused by salmonid alphavirus subtype 3 in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Fish Shellfish Immunol*, 108: 116-126. doi: 10.1016/j.fsi.2020.12.002.
- Thrusfield, M. (2018). *Veterinary Epidemiology*. 4th utg.
- Tighe, A. J., Gallagher, M. D., Carlsson, J., Matejusova, I., Swords, F., Macqueen, D. J. & Ruane, N. M. (2020). Nanopore whole genome sequencing and partitioned phylogenetic analysis supports a new salmonid alphavirus genotype (SAV7). *Dis Aquat Organ*, 142: 203.
- Torrissen, O. (2008). *Forskning for verdiskapning I: 3*, R. f. h. n. (red.). Tilgjengelig fra: <http://hdl.handle.net/11250/116649>.
- Veterinærinstituttet. (2022a). *Oversikt over salmonid alphavirus (SAV) og pankreassykdom (PD) gjeldende for januar til desember 2021*. Tilgjengelig fra:

<https://www.vetinst.no/dyr/oppdrettsfisk/pankreassykdom-pd-utbrudd-og-statistikk> (lest 18.01.22).

Veterinærinstituttet. (2022b). *Statistikk over tap og dødelighet av laks og regnbueørret*. Tilgjengelig fra: <http://apps.vetinst.no/Laksetap/>.

Westgård, A. K. M. & Midtlyng, P. J. (2019). Vi trenger nye grep mot PD - et synspunkt fra frontlinjen *Norsk Veterinær Tidsskrift*, 1.

Weston, J. H., Welsh, M. D., McLoughlin, M. F. & Todd, D. (1999). Salmon Pancreas Disease Virus, an Alphavirus Infecting Farmed Atlantic Salmon, *Salmo salar* L. *Virology*, 256 (2): 188-195. doi: 10.1006/viro.1999.9654.

Xu, C., Guo, T.-C., Mutoloki, S., Haugland, O. & Evensen, O. (2012). Gene expression studies of host response to Salmonid alphavirus subtype 3 experimental infections in Atlantic salmon. *Vet Res*, 43 (1): 78-78. doi: 10.1186/1297-9716-43-78.

Vedlegg

Vedlegg 1 - Prosedyre for visuell bivirkningskontroll

Prosedyre for visuell vaksinebivirkningskontroll

1. 30 fisk samles inn, bedøves og avlives
2. Vei fisken (gram) og mål lengde fra snute til vinkel i halefinnen (cm)
3. Legg fisken på høyre side med hodet mot venstre. Ytre bedømmelse av synlige misdannelser
4. Legg ventralt snitt fra gattet til mellom brystfennene og se etter eventuelle adheranser mellom innvollspakken og peritoneum. Deretter et nytt snitt i bue fra gjellelokket til gattet og brett fliken tilbake for å åpne helt og komme til fiskens bukhole
5. Indre bedømming av adheranser, melanisering og vaksinerester
6. For Clynav®-vaksinerte grupper inspiseres innstikksted og det noteres om man kan finne melanisert arr (svart punkt). Det legges ett eller to snitt i muskulaturen under stikkstedet og evt. forandringer (arrvev, melanin) noteres. Prøve av muskulatur med forandringer legges på formalin.
7. Fjern venstre filét for å vurdere eventuell makroskopiske forandringer langs virvelsøylen.

Nødvendig utstyr:

- God hodelykt
- Kamera
- Registreringsskjemaer, prosedyre og skriveutstyr
- Kar, bedøvelsesmiddel
- Veiebrett med mål
- Vekt
- Saks
- Skalpellholder og skalpellblad
- Pinsett (anatomisk og kirurgisk)
- Glass med formalin

Ytre bedømmelse:

Misdannelser

0	Normal	
1	Unormal	Kommentar

Innstikksted muskulatur:

0	Uten synlig innstikk
1	Innstikksted synlig

Indre bedømmelse:

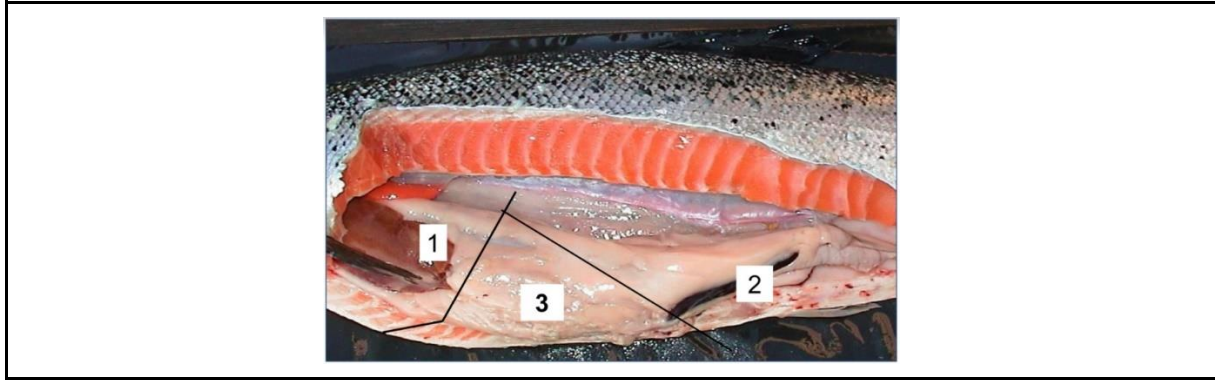
Adheranser

Angis som total under “Totalscore adheranser” eller ref. til høyeste score fra lok 1, 2 eller 3

0	Ingen synlige forandringer i bukhalen
1	Få tynne bindevevstråder, oftest lokalisert til et lite område. Svært lett å løsne
2	Tydligere bindevevstråder, rundt og mellom organer Bindevevstråder kan være knyttet til bukvegg, men løsner lett
3	Bindevevsdannelser som er relativt fast, men vil ikke skade organer eller rive bukhinnen når de løsnes. Kan også observeres som gråaktig bindevevshinne over organene. Svømmeblæren kan være festet til organene.
4	Kraftige bindevevsdannelser i og rundt organene. Som grad 3, men mer uttalt. Granulomer kan påvises i mindre områder. Sammenvoksningene mellom forskjellige organer og bukveggen lar seg vanskelig løsne uten å skade disse. Organene kan være sammenloddet i “pakke”
5	Svært kraftige sammenvoksninger som omfatter flere organer. Tilstedeværelse av større granulomer i organ og til dels granulomatøse sammenloddinger mellom organpakke og bukvegg. Bukhinne og evt filet skades ved fjerning av organer.
6	Som grad 5, men enda mer alvorlig. Hvis det er mulig å fjerne organer, vil det gi tydelig skader på fileten.

Lokalisering av adheranser

Lok 1	Affiserte organer er spiserør/ventrikkel, hele lever, samt fremre del av bukloft/svømmeblære (Fra lever og fremover)
Lok 2	Affiserte organer er bakre halvdel av bukloft/svømmeblære samt baktarm
Lok 3	Affiserte organer er venstralt i bukhalen rundt stikkstedet, områder som ikke innbefatter lokalisering 1 og 2



Vaksinerester

0	Ingen synlige rester
1	Ikke frittflytende vaksinerester. Alle synlige rester er pakket inn i vesikler.
2	Noe frittflytende, og noe innkapslet i større vesikler. Alternativt alt innkapslet i store vesikler, i og rundt organer.
3	Godt synlig og mye frittflytende vaksine. "Rett etter injeksjon"

Melanin skala, organpakke

0	Ingen melanin til stede i bukhulen
1	Synlig melanin på enkelte organer
2	Mye melanin over enkelte eller flere organer
3	Kraftige avleiringer av melanin i eller utenpå organer/organpakken

Melanin skala, bukhinne/muskulatur

0	Ingen melanin på bukhinna
1	Små områder med melanin som enkelt lar seg skrape bort, eller uansett er så små at de ikke vil medføre nedklassing ved slakt. Selv svært små melaninmengder skal kvalifisere til 1. Melanin i stikksted kommenteres separat.
2	Større områder med melanin som vanskelig lar seg skrape bort, eller mindre områder som ikke lar seg skrape bort. Kan medføre nedklassing ved slakt.
3	Større områder med melanin som ikke lar seg skrape bort. Vil medføre nedklassing på slakt.

Nærmere beskrivelse av fremgangsmåte

Fisken ble veid (gram) og lengde (cm) ble målt fra snute til vinkel i halefinnen. Videre ble fisken lagt på høyre side med hodet mot venstre og eventuelle synlige ryggmisdannelser slik som korthalemisdannelse og skoliose registrert. Vi palperte langs ryggraden til fisken for å kjenne etter uregelmessigheter i ryggraden. Deretter ble fisken lagt på rygg for å åpne inn til bukhulen gjennom midtlinjen. Dette ble gjennomført ved å legge et skalpellsnitt kranialt i buken over *septum transversum* som skiller hjertet fra resten av bukhulen. Buken ble deretter klippet opp langs midtlinjen i kaudal retning frem til gattet med saks. Etter åpning inn til bukhulen ble kjente vaksinerelaterte forandringer vurdert etter prosedyren i Vedlegg 1. Adheranser mellom organer og bukhinne ble vurdert etter alvorlighetsgrad i tillegg til hvor majoriteten av forandringene fant sted. Bukhulen ble delt inn i tre soner slik som vist på bilde og vurdert i hvilken av sonene adheransene dominerte. Det ble vurdert om det var vaksinerester tilstede i bukhulen og videre ble grad av melanisering i organpakke, bukhinne og muskulatur vurdert etter prosedyren i Vedlegg 1. Etter vurdering av forandringer i bukhulen ble det med en fileteringskniv lagt et snitt langs hele kroppslengden av fisken for å se etter melaninavleiringer i den hvite skjelettmuskulatur, i bindevev og langs ryggraden.

Referanse: (Pharmaq, 2016)



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no