



Zoönotische en omgekeerde zoönotische risico's van varkensinfluenzavirussen: aanbeveling aan autoriteiten voor een monitoring om het bewustzijn in de varkenssector te vergroten

Influenzavirussen vormen een belangrijke bedreiging voor de volksgezondheid vanwege hun vermogen om seizoensgebonden epidemieën en occasionele pandemieën te veroorzaken. Europa wordt momenteel getroffen door de ergste epidemie van hoog pathogene aviaire influenzavirus (HPAIV) bij vogels ooit geregistreerd. HPAIV is praktisch endemisch geworden in het wild met aanzienlijke sterfte in de wilde vogelpopulatie en regelmatige overslag naar de pluimveesector. Influenza A virussen (IAV) worden aangetroffen bij een breed scala aan gastheren, waaronder vogels (aviaire IAV), mensen (humane IAV) en varkens (varkens-IAV). Vanuit het perspectief van 'One Health' moet speciale aandacht worden besteed aan de varkenssector tijdens elke periode van verhoogde circulatie van influenza virussen (zowel aviaire en/of humane IAV).

Belang van monitoring van de varkenssector, met name tijdens verhoogde HPAIV- of humane IAV-activiteit, vanuit het perspectief van One Health

Varkensinfluenzavirus infectie bij varkens is geen meldingsplichtige ziekte in België en de EU. Het grootste deel van de varkensindustrie is gevestigd in het noorden van België en verschillende diergeneeskundige laboratoria bieden diagnostische capaciteit aan veehouders en dierenartsen om onder andere influenzavirussen op te sporen in monsters (longen, neusswabs) van varkens met luchtwegsymptomen. Bovendien zijn er diagnostische tests beschikbaar om antilichamen tegen IAV bij varkens op te sporen. Vaccins tegen varkens-IAV zijn beschikbaar (Van Reeth et al. 2016).

Varkens-IAV komt endemisch voor in België en varkens producerende landen over de hele wereld. Varkens zijn vatbaar voor dezelfde subtypen van het influenza A-virus als mensen: H1N1, H3N2 en H1N2. Varkens-IAV zijn echter genetisch en antigenisch verschillend van hun menselijke tegenhangers en diverser (Van Reeth en Vincent 2019). Een belangrijk verschil tussen mensen en varkens is de gelijktijdige circulatie van meerdere antigenisch verschillende viruslijnen en clades binnen elk subtype in varkenspopulaties (Anderson et al. 2016). De dominante varkens-IAV verschillen ook in verschillende geografische regio's. In tegenstelling tot humane IAV, die een seizoenspiek in activiteit kent, circuleren varkens-IAV het hele jaar door.

Varkens-IAV infecties blijven vaak subklinisch (Bowman et al. 2012), maar kunnen economische verliezen veroorzaken, vooral in combinatie met andere luchtwegpathogenen. Monitoring¹ van varkens-IAV is fragmentarisch (Vincent et al. 2014, Borkenhagen et al., 2019, Henritzi et al. 2020) en afhankelijk van individuele nationale initiatieven. Monitoring in Europa loopt ook achter op die in de VS.

¹ Het systematisch (continu of herhaaldelijk) meten, verzamelen, compileren, analyseren en interpreteren van gegevens over diergezondheid en -welzijn in gedefinieerde populaties wanneer deze activiteiten niet zijn gekoppeld aan een vooraf bepaald risicobeheersingsplan (hoewel extreme veranderingen waarschijnlijk tot actie zullen leiden).



Net als andere influenza A-virussen zijn varkens-IAV soort-specifiek, maar ze kunnen af en toe overgaan op mensen (Parys et al., 2021, Abdelwhab & Mettenleiter, 2023). Deze zoönotische varkens-IAV infecties veroorzaken over het algemeen geen of milde symptomen en varkens-IAV slagen er meestal niet in om zich verder te verspreiden in de menselijke bevolking. De enige bekende uitzondering was het pandemische H1N1-influenzavirus van 2009, dat van varkensoorstroom was (Shinde et al., 2009). Dit toont aan dat zoönotische overdracht van varkens-IAV kan leiden tot een pandemie als (a) de immuniteit van de menselijke bevolking tegen het virus onvoldoende is en (b) het virus in staat is zich aan te passen aan mensen en zich verder te verspreiden tussen mensen, zoals het geval was in 2009.

Omgekeerd vormen ook menselijke virussen een risico voor de diergezondheid (omgekeerde zoönose). Overdracht van het influenzavirus van mensen naar varkens is in feite veel frequenter dan zoönotische overdracht van varkens naar mensen en speelt een centrale rol bij het ontstaan van nieuwe en zeer diverse virussen in varkenspopulaties. De schaal van wereldwijde mens-op-varken-overdracht van het pandemische H1N1-influenzavirus uit 2009 vertegenwoordigt de grootste 'omgekeerde zoönose' van een pathogeen die tot nu toe gedocumenteerd is. Mensen zijn de drijvende kracht achter de enorme genetische diversiteit van influenza A-virussen bij varkens. Dit benadrukt verder het belang van de mens-dierinterface in de ecologie van het influenzavirus (Nelson en Vincent, 2015).

"Genetische reassortering" tussen influenzavirussen komt zeer vaak voor bij varkens. Reassortering is een mechanisme dat uitwisseling van genetische segmenten tussen twee of meer influenzavirussen mogelijk maakt. De laatste drie influenzaviruspandemieën werden veroorzaakt door reassortante virussen met gensegmenten van aviaire (1957, 1968) of varkensoorstroom (2009) (Ma et al., 2009; Liu et al., 2012). Het pandemische influenzavirus van 2009 was een reassortant tussen twee lang bestaande varkensinfluenzavirussen (Mena et al. 2016). Dit pandemische virus is nu wereldwijd in varkenspopulaties gevestigd. Dit heeft geleid tot een groot aantal nieuwe reassortante varkens-IAV, waarin een deel van de gensegmenten van pandemische oorsprong is en dus mogelijk beter aangepast aan mensen (Sun et al. 2020, Henritzi et al. 2020, Chepkwony et al. 2021, Parys et al. 2023).

Op dit moment wordt de wereld geconfronteerd met een wereldwijde pandemie van vogelinfluenza bij vogels, wat heeft geleid tot een verhoogde aandacht en monitoring van aviaire influenzavirussen. Zoals hierboven beschreven, zijn naast vogels ook varkens een zeer belangrijke diersoort wat betreft de uitwisseling van IAV tussen mensen en dieren. **Er is bewezen zoönotische en omgekeerde zoönotische overdracht van influenzavirussen tussen mensen en varkens. Daarom wordt een monitoring in de varkenssector aanbevolen omwille van One Health redenen, vooral tijdens verhoogde HPAIV- of humane IAV-activiteit.**

Huidige monitoring voor varkensinfluenza virussen

In België is Sciensano onlangs gestart met een tijdelijk pilootproject voor het monitoren van mensen die risico lopen op infectie met aviaire of varkens-IAV. De monitoring bestaat uit tweewekelijkse sentinel monitoring door het verzamelen van nasofaryngeale swabs (zelfafname) van mensen die in contact komen met dieren op pluimveebedrijven, varkensbedrijven en rehabilitatiecentra voor wilde



dieren. Bovendien zal er op pluimveebedrijven tijdens een uitbraak van HPAIV een nauwlettende monitoring zijn van mensen die in contact komen met de dieren: nasofaryngeale swabs om de 2 dagen (zelfafname) en bloedmonsters. Het project is aan het begin van 2023 gestart. De resultaten zijn nog niet beschikbaar.

Het laboratorium voor virologie van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent, onder leiding van Prof. Kristien Van Reeth, houdt zich sinds eind jaren 1990 bezig met het monitoren van influenzavirussen bij varkens. Het laboratorium biedt diagnostiek van influenza bij varkens aan, evenals subtypering, genetische en antigenische karakterisering, en volledige genoomsequentiebepaling van geselecteerde monsters. De onderzoeksgroep voert onderzoek uit naar de evolutie van varkens-IAV, de rol van varkens bij de generatie van pandemische influenzavirussen en vaccinatie tegen influenza. De resultaten van de monitoring van varkens-IAV worden gedeeld met OFFLU en WHO. Er is geen structurele financiering voor het monitoringprogramma, wat resulteert in variabele aantallen monsters voor analyse over de jaren heen en mogelijke onderbrekingen (niet-permanente monitoring).

De cel contractueel onderzoek van de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu heeft de afgelopen 3 jaar verschillende onderzoeksprojecten gefinancierd met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek naar influenzavirussen bij dieren in België:

- FLUCART: Hernieuwde cartografie van de gevoelige natuurgebieden in België en dynamiek van de blootstelling van industriële pluimveehouderijen en hobbyhouderijen op blootstelling aan laag- en hoogpathogene influenzavirussen.
- mRNNAVIFLUE: Ontwikkeling en in vivo evaluatie van een zelf-amplificerend mRNA vaccin tegenover influenza A virus in pluimvee.
- PREVENTER: Ontrafelen van de rol van het influenza D virus bij respiratoire ziekten bij runderen en de mens in Europa.
- EMERDIA-H5 II: Ontwikkeling van experimentele modellen om de biologie van recente H5Nx hoogpathogene aviaire influenzavirussen (HPAI-virussen) beter te begrijpen en om de opsporing en de controle ervan te verbeteren.

Op internationaal niveau houdt het OFFLU-netwerk (samenwerking tussen FAO en WOA) sinds 2005 nauwlettend toezicht op de evolutie van IAV bij dieren (<https://www.offlu.org>). Het netwerk heeft als doel wetenschappelijke gegevens en biologisch materiaal (inclusief virusstammen) uit te wisselen binnen het netwerk, dergelijke gegevens te analyseren en deze informatie te delen met de bredere wetenschappelijke gemeenschap. De OFFLU-groep voor varkensinfluenza A-virussen bestaat uit 20 experts van over de hele wereld. Bovendien werkt het OFFLU-netwerk samen met de WHO aan vraagstukken met betrekking tot de interface tussen dier en mens, waaronder pandemievoorbereiding voor de vroegtijdige ontwikkeling van een menselijk vaccin. Belgische experts zijn vertegenwoordigd binnen het OFFLU-netwerk.

Daarnaast bevordert het GISAID-initiatief (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) het snelle delen van gegevens van alle influenzavirussen. Dit omvat genetische sequenties en gerelateerde klinische en epidemiologische gegevens in verband met menselijke virussen, evenals geografische en



soort-specifieke gegevens in verband met aviaire en andere dierlijke virussen. Dit helpt onderzoekers om te begrijpen hoe virussen evolueren en zich verspreiden tijdens epidemieën en pandemieën.

Op Europees niveau neemt het virologielaboratorium van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent deel aan de COST-actie ESFLU (European swine influenza network, 2022-2025). Dit netwerk omvat deelnemers uit 26 Europese landen en streeft ernaar de Europese tegenhanger van OFFLU te worden.

In Frankrijk is sinds 2011 een monitoringsysteem voor influenzavirussen bij varkens actief (RESAVIP = Réseau national de surveillance des virus influenza A chez le porc). Het programma is vrijwillig en gericht op varkensbedrijven met symptomen van een mogelijke influenzabesmetting. De doelstellingen van het programma zijn het verbeteren van virologische en epidemiologische kennis en het voorbereiden van gerichte actie indien nodig.

Aanbevelingen voor een monitoring in de varkenssector

Onlangs heeft EFSA verschillende adviezen uitgebracht met als doel de lidstaten te begeleiden bij het monitoren van zoönotische pathogenen (EFSA et al., 2023). Varkens-IAV werd in dit document beschouwd als een zeer belangrijk pathogeen die opgevolgd moet worden door gezondheidsautoriteiten. Er werden details voorgesteld voor een monitoringsysteem in de varkenssector. De RAG-V-EZ is van mening dat het volgen van het voorgestelde monitoringsysteem een goede basis vormt.

- Doelpopulatie:
 - o **Varkensbedrijven met een hoge incidentie van luchtwegaandoeningen**
 - o **Varkensbedrijven met buitenbeloop**
 - o **Gemengde pluimvee-/varkenshouderijen** (vooral tijdens periodes van hoge circulatie van aviaire influenza).
 - o **Varkensbedrijven waar de verzorgers (mensen) een influenzabesmetting hebben**
 - o Wilde dieren: Varkensinfluenzavirussen kunnen ook circuleren in wilde zwijnen. Bovendien kunnen wilde zwijnen eten van de karkassen van gestorven vogels, waardoor ze een groter risico lopen om geïnfecteerd te raken met aviaire influenza. Het wordt geadviseerd om ook monitoring uit te voeren bij wilde zwijnen tijdens het volgende jachtseizoen en om influenzadiagnostiek uit te voeren op wilde zwijnen die dood zijn aangetroffen.
- Monsternamen: De monsternamen-matrix moet nasale secreties en slijmvliesmonsters bevatten die worden verzameld met een swab. In gevallen van sterfte kunnen ook weefselmonsters van de longen en/of de bovenste luchtwegen worden gebruikt voor virusdetectie. Daarnaast kunnen alternatieve monsternamen-matrixen zoals luchtmonsters en speeksel dat wordt verzameld met touwen worden gebruikt (Decorte et al., 2015). Dierenartsen moeten worden gestimuleerd om monsters te nemen van verdachte gevallen en deze in te dienen voor onderzoek.

- Diagnostische methode: Monsters kunnen worden gescreend met behulp van PCR. Bevestigde positieve influenza-monsters moeten verder worden gekarakteriseerd door het bepalen van het subtype en de genetische en antigenische eigenschappen van de oppervlakte-eiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA). Dit is alleen mogelijk in gespecialiseerde laboratoria. Het wordt aanbevolen om de hele genoomsequentie te bepalen van een selectie van positieve monsters om nieuwe reassortanten te detecteren.
- Gegevensopslag: Sequenties van influenza virussen die worden gedetecteerd in mensen, vogels en varkens in België moeten worden geüpload naar relevante databases (bij voorkeur al bestaande internationale databases zoals GISEAD). Dit kan fylogenetische/fylogeografische analyses vergemakkelijken, het monitoren van veranderingen in overheersende subtypen en genotypen mogelijk maken (De Vleeschauwer en Van den Berg, 2009), en genetische veranderingen identificeren die belangrijk kunnen zijn voor de aanpassing van dierlijke influenzavirussen (inclusief aviaire stammen) aan mensen. Het deponeren van gegevens in openbaar toegankelijke platforms voor gegevensanalyse en interpretatie, in combinatie met epidemiologische informatie, zou ook de algemene vooruitgang van kennis over het zoönotische en pandemische risico dat verbonden is met influenzavirussen ondersteunen en versnellen.
- Implementatie: Het verkrijgen van maximale voordelen voor alle belanghebbenden (veehouders, dierenartsen, laboratoria, risicobeoordelaars en managers) moet worden bereikt door het toepassen van een geïntegreerde aanpak. Dit zou de ontwikkeling en implementatie van geharmoniseerde instrumenten en benaderingen moeten omvatten, de uitwisseling van sequentiegegevens en het verbeteren van de coördinatie en verspreiding van de bevindingen van de netwerken voor humane, varkens- en aviaire gezondheid, evenals van andere relevante diersoorten.
- Volksgezondheidsaspecten: Het wordt sterk aanbevolen om een nauwe samenwerking te ontwikkelen tussen de autoriteiten voor diergezondheid en volksgezondheid. Infecties van mensen met niet-seizoensgebonden type A-influenzavirussen moeten worden gemeld. Bevestigde infecties met influenzavirussen bij mensen die werkzaam zijn op varkens- of pluimveebedrijven moeten worden gemeld om monitoring van de dieren op het bedrijf mogelijk te maken.
Het wordt aangeraden om regelmatig een vergadering of workshop te houden om de epidemiologie met betrekking tot influenzavirussen aan zowel de menselijke als de dierlijke kant te bespreken. Het wordt ook aanbevolen om een adviesorgaan in te stellen dat alle relevante gegevens verzamelt en jaarlijks een rapport publiceert.
- Het vergroten van het bewustzijn: Er moet regelmatig communicatie plaatsvinden naar artsen en dierenartsen over de risico's van influenzabesmettingen en de mogelijkheden/belang van monitoring van influenza.

Behoeftte aan versterking van bioveiligheid en beschermende maatregelen in de varkenssector tijdens verhoogde activiteit van HPAIV of humane IAV:

Influenza virussen worden **voornamelijk overgedragen via aërosolen en ademhalingsdruppeltjes**, en nauw contact met geïnfecteerde dieren kan het risico op zoönotische overdracht vergroten



(Wereldorganisatie voor Diergezondheid, 2009). Bovendien lopen mensen die werken met (levende) varkens, zoals veehouders en dierenartsen, mogelijk een verhoogd risico op zowel zoönotische als omgekeerd zoönotische overdracht.

Maatregelen om het risico op zoonotische overdracht (van dier naar mens) te verminderen:

- Vermijd nauw contact met varkens.
- Draag een masker bij het hanteren of verzorgen van varkens met respiratoire klinische symptomen.
- Respecteer basis hygiëneregels bij het omgaan met dieren, zoals regelmatig handen wassen met zeep, aparte kleding en schoeisel die alleen gebruikt worden tijdens contact met dieren, enzovoort.
- Vermijd elk contact van ongewassen handen met slijmvliezen (ogen, neus) tijdens contact met varkens.
- Raadpleeg een dierenarts wanneer varkens respiratoire klinische symptomen vertonen.
- Jagers die in contact komen met wilde zwijnen moeten goede hygiënepraktijken toepassen om mogelijke infecties te voorkomen. Evisceratie van het dier in het veld wordt ook niet aanbevolen.

Maatregelen om het risico van omgekeerde zoönotische overdracht (van mens naar dier) te verminderen:

- Mensen die met varkens werken en respiratoire klinische symptomen ontwikkelen, moeten vermijden om contact te hebben met varkens of tijdens activiteiten met varkens een masker dragen. Alleen FFP2-maskers worden erkend als voldoende beschermend tegen overdracht via druppeltjes tijdens nauw contact.
- Het opnemen van werknemers in de varkens- en pluimveesector in categorie A van de jaarlijkse aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad voor vaccinatie tegen seizoensgriep (zie verder).

Maatregelen om het risico op HPAIV-infecties bij varkens te verminderen:

- Voorkom elk contact met wilde vogels, pluimvee of andere dieren die HPAIV kunnen dragen. Vanuit dit oogpunt moet speciale aandacht worden besteed aan het beheer van buiten gehouden varkens of varkens met een tijdelijke buitenbeloop.
- Meer informatie over de risico's van infectie van andere diersoorten met HPAI en aanbevolen beschermingsmaatregelen zijn te vinden in het volgende document van de RAG-V-EZ: https://www.favv-afscabeprofessionnelsproductionanimaleragvez/_documents/Zoonotic-risk-of-avian-influenza_V9.pdf



Vaccinatie

De menselijke seizoensgriepvaccinatie is niet bedoeld om infectie met dierlijke influenza-virussen te voorkomen. Het kan echter het risico op virusoverdracht van mensen naar varkens verminderen. Om deze reden wordt aanbevolen om werknemers in de varkens- en pluimveesector op te nemen in categorie A van de jaarlijkse aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad voor vaccinatie tegen seizoensgriep.

Gegevens afkomstig van monitoring en antigenische/genetische karakterisering van varkens-IAV zijn nodig om de evolutie van deze virussen te volgen en bij te dragen aan de selectie van vaccinstammen voor varkensinfluenza.

Conclusies en finale aanbevelingen

Circulatie van influenzavirussen op het grensvlak tussen mens en dier kan mogelijk leiden tot de opkomst van nieuwe stammen met pandemisch potentieel. In het kader van 'One Health One Medicine' moeten dier- en volksgezondheidsautoriteiten de risico's van dierlijke influenzavirussen aanpakken bij de bron. Daarom wordt aanbevolen om een monitoringprogramma voor influenzavirussen bij varkens in te stellen. Monitoringprogramma's kunnen helpen om influenzavirussen die circuleren in varkenspopulaties te identificeren. Monitoring kan ook helpen bij het identificeren van mogelijke risicofactoren voor zoönotische transmissie en bijdragen aan de ontwikkeling van interventies ter preventie of controle van de verspreiding van influenzavirussen in varkenspopulaties. Monitoringgegevens kunnen een vroegtijdige waarschuwing geven voor de opkomst van nieuwe stammen van influenzavirussen bij varkens en kunnen bijdragen aan het informeren van volksgezondheidsautoriteiten om passende maatregelen te ontwikkelen ter preventie of controle van de verspreiding van het virus (Smith et al., 2009). **De RAG-V-EZ beveelt de oprichting van een dergelijk monitorsysteem in de varkenssector aan, gericht op alle varkensbedrijven waar een hoge incidentie van luchtwegaandoeningen wordt waargenomen, op varkensbedrijven met buitenbeloop, op gemengde pluimvee/varkensbedrijven (vooral tijdens hoge circulatie van aviaire influenza), op varkensbedrijven waar de verzorgers (mensen) een influenzabesmetting hebben, evenals op wilde zwijnen.** Voor dit doel kunnen reeds bestaande structuren en kanalen worden uitgebreid in plaats van nieuwe initiatieven te starten. Het is echter zeer belangrijk om een gecentraliseerd, duurzaam en lange-termijn monitoringsysteem te hebben. Een dergelijk monitorsysteem zou een beter begrip mogelijk maken van de evolutie van varkensinflenzavirussen op nationaal en mondiaal niveau en zou een basis kunnen vormen om waarschuwingen te ondersteunen voor de opkomst van nieuwe reassortanten. Om een hoge participatie van varkensbedrijven met acute luchtwegaandoeningen te bereiken, kan deze monitoring worden vergezeld van een **bewustmakingscampagne over de ziekte en stimulansen voor boeren en dierenartsen om monsters in te dienen.**



Verder beveelt de RAG-V-EZ aan om de **bescherming en bioveiligheidsmaatregelen op het grensvlak tussen dier en varken te vergroten en de vaccinatiegraad te verhogen** van mensen die in contact kunnen komen met besmette dieren om het risico op recombinitie te verkleinen.

Tot slot wordt ten eerste aanbevolen om een **nauwe samenwerking te ontwikkelen tussen de autoriteiten voor diergezondheid en volksgezondheid**. Dit zou de ontwikkeling van een influenzanetwerk en de implementatie van geharmoniseerde instrumenten en benaderingen moeten omvatten, evenals de uitwisseling van sequentiegegevens en het verbeteren van de coördinatie en verspreiding van bevindingen uit de netwerken voor humane, varkens- en aviaire gezondheid, evenals van andere diersoorten wanneer relevant. Het uiteindelijke doel is om zoönotische en omgekeerd zoönotische infecties in een vroeg stadium te detecteren.

Referenties

Abdelwhab EM, Mettenleiter TC. Zoonotic Animal Influenza Virus and Potential Mixing Vessel Hosts. *Viruses*. 2023; 15(4):980.

Anderson TK, Macken CA, Lewis NS, Scheuermann RH, Van Reeth K, Brown IH, Swenson SL, Simon G, Saito T, Berhane Y, Ciacci-Zanella J, Pereda A, Davis CT, Donis RO, Webby RJ, Vincent AL. A Phylogeny-Based Global Nomenclature System and Automated Annotation Tool for H1 Hemagglutinin Genes from Swine Influenza A Viruses. *mSphere*. 2016 Dec 14;1(6):e00275-16.

Borkenhagen L.K., Salman M.D., Ma M.J., Gray G.C. 2019 – Animal influenza virus infections in humans: A commentary. *Int J Infect Dis*, 88, 113-119.

Bowman AS, Nolting JM, Nelson SW, Slemons RD. Subclinical influenza virus A infections in pigs exhibited at agricultural fairs, Ohio, USA, 2009-2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(12):1945-1950.

Chepkwony S., Parys A., Vandoorn E., Stadejek W., Xie J., King J., Graaf A., Pohlmann A., Beer M., Harder T., Van Reeth K. 2021 – Genetic and antigenic evolution of H1 swine influenza A viruses isolated in Belgium and the Netherlands from 2014 through 2019. *Sci Rep*, 11(1), 11276.

Decorte I, Steensels M, Lambrecht B, Cay AB, De Regge N. Detection and Isolation of Swine Influenza A Virus in Spiked Oral Fluid and Samples from Individually Housed, Experimentally Infected Pigs: Potential Role of Porcine Oral Fluid in Active Influenza A Virus Surveillance in Swine. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139586.

De Vleeschauwer A, Van den Berg T. 2009. Epidemiology and control of influenza A viruses in pigs. *Rev Sci Tech*. 28(1): 113-122.

European Food Safety Authority (EFSA); Berezowski J, De Balogh K, Dórea FC, Ruegg S, Broglia A, Zancanaro G, Gervelmeyer A. Coordinated surveillance system under the One Health approach for cross-border pathogens that threaten the Union - options for sustainable surveillance strategies for priority pathogens. *EFSA J*. 2023 Mar 8;21(3):e07882.



Henritzi D., et al. 2020 – Surveillance of European domestic pig populations identifies an emerging reservoir of potentially zoonotic swine influenza A Viruses. *Cell Host Microbe*, 28, 614-627.

Ma W, Lager KM, Vincent AL, et al. The role of swine in the generation of novel influenza viruses. *Zoonoses Public Health*. 2009;56(6-7):326-337.

Mena I., et al. 2016 – Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *Elife*, 5, e16777.

Nelson MI, Vincent AL. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface. *Trends Microbiol*. 2015;23(3):142-153.

Parys A, Vandoorn E, King J, Graaf A, Pohlmann A, Beer M, Harder T, Van Reeth K. Human Infection with Eurasian Avian-Like Swine Influenza A(H1N1) Virus, the Netherlands, September 2019. *Emerg Infect Dis*. 2021 Mar;27(3):939-943.

Parys A., Vereecke N., Vandoorn E., Theuns S., Van Reeth K. 2023 – Virological surveillance and genomic characterization of influenza A and D viruses in swine in Belgium and the Netherlands from 2019 through 2021. *Emerg Infect Dis*, 29(7), 1459-1464.

Smith, G. J., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S. J., Worobey, M., Pybus, O. G., ... & Chen, H. (2009). Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 459(7250), 1122-1125.

Sun H., et al. 2020 – Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117, 17204-17210.

Van Reeth K., Vincent A., Lager K. 2016 – Vaccines and vaccination for swine influenza: differing situations in Europe and the US. *Animal Influenza*, 2nd edition, Wiley-Blackwell Publishing Company, Ames, Iowa, 480-501.

Van Reeth K., Vincent A. 2019 – Influenza viruses. In: Zimmerman J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K.J., Stevenson G.W., Zhang J., eds. *Diseases of Swine*, 11th edition, Wiley-Blackwell Publishing Company, Hoboken NJ, 576-593.

World Organization for Animal Health. 2009. Disease card: Swine Influenza. https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/SWINE_INFLUENZA.pdf