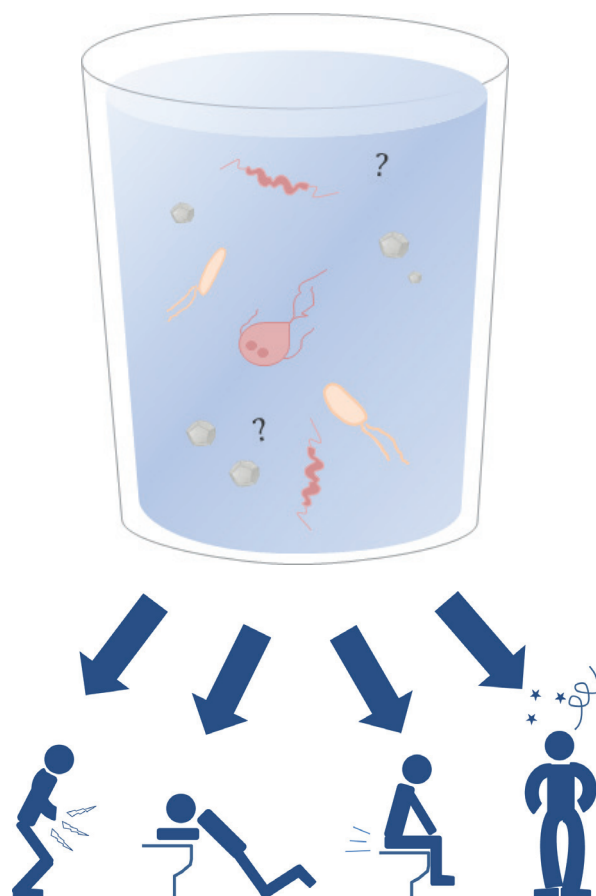


# Symtomprofiler

– ett verktyg för smittspårning  
vid magsjukesutbrott

av John Bylund, Jonas Toljander och Magnus Simonsson



# Innehåll

Om rapporten .....	2
Ordlista.....	3
Sammanfattning .....	4
Summary in English.....	5
Inledning .....	6
Material och metoder .....	7
Datainsamling.....	7
Beskrivning av källmaterialet.....	7
Campylobakter.....	9
Salmonella .....	9
Shigatoxinbildande E. coli.....	9
Enterotoxinbildande E. coli .....	10
Norovirus .....	10
Sapovirus .....	11
Rotavirus.....	11
Astrovirus .....	11
Cryptosporidium.....	12
Giardia .....	12
Databearbetning.....	13
Analys av data .....	13
Resultat.....	15
Analys av data .....	16
Översiktliga profiler för virus, bakterier och parasiter .....	20
Diskussion.....	21
Vad kan man använda symtomprofiler till?.....	21
Begränsningar och kunskapsluckor .....	21
Stämmer symtomprofilerna med den information som ges till allmänheten? .....	23
Andra symtomprofiler .....	23
Slutsatser .....	25
Referenser .....	26

# Om rapporten

Rapporten presenterar resultat från en litteraturstudie inom projektet *Mikrobiologiska dricksvattenrisker – Hälsoeffekter av planerade förändringar i produktion och oplanerade händelser i distribution av kommunalt dricksvatten* (Livsmedelsverkets dnr 150/2013). Arbetet finansierades av anslag 2:4 Krisberedskap från Myndigheten för Samhällsskydd och Beredskap.

Vi tackar Melle Säve-Söderbergh och Maria Lysén för granskning av och kommentarer på rapporten. Modelleringen av durationstider som presenteras i Figur 3 är utförd av Statisticon på uppdrag av Livsmedelsverket.

Med rapporten följer ett supplement som innehåller data om symptom, duration och inkubationstid från litteraturstudien, samt de söksträngar som användes i litteratursökningen. Supplementet finns tillgänglig tillsammans med denna rapport på Livsmedelsverkets hemsida.

# Ordlista

Duration	I denna rapport betyder det den tidsperiod man har symtom på magsjuka.
Gastroenterit	Se magsjuka.
Giardiasis	Magsjuka orsakad av parasiten Giardia
Inkubationstid	Den tid det tar från att man utsätts för en smittkälla tills det att symtom utvecklas.
Kohort	En grupp personer med gemensamma kännetecken, till exempel bostadsort, ålder eller episoder av magsjuka.
Kryptosporidios	Magsjuka orsakad av parasiten Cryptosporidium.
Magsjuka	Kallas också för gastroenterit. I denna rapport sjukdom som orsakas av mikroorganismer och som ger symtom som diarré, illamående och kräkningar.
Patogen	I denna rapport betyder det en mikroorganism som kan orsaka sjukdom.
Serotyp	Mikroorganismer inom samma art kan ibland delas in i undergrupper utifrån att mindre skillnader mellan grupperna leder till att antikroppar som bildas vid en infektion är specifika för varje undergrupp. Vissa serotyper av en mikroorganism kan orsaka sjukdom medan andra inte gör det, trots att de tillhör samma art.
Symtombild	Definieras här som sammanställning över vilka symtom, duration samt eventuellt även inkubationstid för en enskild person som drabbats av magsjuka.
Symtomfrekvens	Hur ofta ett visst symtom förekommer i en grupp infekterade individer.
Symtomprofil	Sammanställning över symtomfrekvenser, duration samt eventuellt även inkubationstid för en grupp människor som smittats av en specifik mikroorganism eller en specificerad grupp av mikroorganismer. Symtomprofil används alltså för grupper av människor som smittats av samma patogen.

# Sammanfattning

Magsjuka kan orsakas av flera olika slags patogener, sjukdomsalstrande mikroorganismer – bakterier, virus och parasiter. Beroende på vilken organism som orsakat magsjukan så varierar frekvensen av olika symtom och hur länge en grupp drabbade personer är sjuka (duration). Detta kan beskrivas som att de olika patogenerna har olika symtomprofiler.

Syftet med den här rapporten är att sammanställa och analysera data från publicerad litteratur om symtom och duration vid magsjuka, som förekommer vid infektion av olika mikroorganismer vilka kan spridas via dricksvatten. De mikroorganismer som har tagits med i litteratursammanställningen är Campylobakter, Salmonella, Shigatoxinproducerande Escherichia coli (STEC), Enterotoxinbildande Escherichia coli (ETEC), norovirus, sapovirus, rotavirus, astrovirus, Cryptosporidium och Giardia.

Vilka magsjukesymtom man får av en specifik patogen kan vara individberoende och varierar från fall till fall. Vår utgångspunkt är dock att om ett flertal personer misstänks ha smittats av samma patogen skulle den genomsnittliga förekomsten av olika symtom för en specifik patogen, såsom kräkningar, diarré, blodig diarré och feber samt durationen av sjukdomsförloppet, kunna användas för att ge en indikation på vilken organism som orsakat magsjukan i gruppen.

Kräkningar är mer vanligt förekommande vid magsjuka orsakat av virus jämfört med bakterier och parasiter medan diarré är vanligt förekommande vid infektion med såväl virus som bakterier och parasiter. För bakterieinfektioner, kryptosporidios samt rotavirusinfektioner hos barn yngre än fem år så är diarré mer än dubbelt så vanligt som kräkningar.

Multivariat analys av data över frekvensen av symtomen kräkningar, diarré, blodig diarré, magsmärter och feber, visar på skillnader, mellan patogenerna: a) norovirus; b) sapovirus; c) Salmonella och Campylobakter; d) STEC. Vidare analys av data indikerar att genom att använda information om medianduration och frekvensen av kräkningar går det att särskilja magsjuka orsakad av norovirus, sapovirus och Giardia från magsjuka orsakad av övriga patogener som är med i sammanställningen. Vidare kan STEC särskiljas från andra undersökta patogener genom sin höga frekvens blodig diarré.

Denna rapport visar på möjligheten att med relativt enkla samband få en indikation på vilken organism som orsakat magsjukor i en studiepopulation förutsatt att information om symtomfrekvens och duration finns tillgängligt eller kan samlas in. En förutsättning är att man kan anta att magsjukorna orsakats av endast en typ av patogen, vilket ofta är fallet vid livsmedelsburna utbrott. Det finns dock en stor spridning i symtomfrekvenser för vissa patogengrupper och metoden skulle sannolikt kunna bli säkrare med ett utökad dataunderlag och ifall data om symtomprofiler vid sjukdomsutbrott samlades in och rapporterades på ett standardiserat sätt. Symtomprofiler av den typ som redovisas i den här rapporten kan komma att bli viktig som stöd vid utbrottsutredningar och vid riskvärderingar, samt vid beräkning av sjukdomsbördan för olika patogener.

# Summary in English

Gastrointestinal illness (GI) can be caused by a variety of microbial pathogens – bacteria, viruses and parasites. The frequency of occurrence of specific symptoms and the duration of illness may vary depending on the causing pathogen.

The aim of this report is to review and analyse data from previously published studies on symptoms and duration that occur upon infection by different microbial pathogens. The following microorganisms are included: Campylobacter, Salmonella, Shigatoxin-producing Escherichia coli (STEC), Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC), norovirus, sapovirus, rotavirus, astrovirus, Cryptosporidium and Giardia.

The manifestation of GI symptoms following infection by a particular pathogen varies greatly between individuals. However within a group of individuals that have reportedly been infected by the same pathogen, the average frequency of symptoms, such as vomiting, fever, bloody diarrhoea, or watery diarrhoea, and the duration of illness may be useful in providing an indication about the specific causative pathogen.

Vomiting is more common for gastroenteritis caused by viruses compared to bacteria and parasites, whereas diarrhea is a common symptom for infections with all of the analysed pathogens. For children younger than five years of age diarrhoea is more than twice as common as vomiting for infections caused by bacteria, Cryptosporidium and rotavirus.

Multivariate analysis of the frequency of occurrence of the symptoms vomiting, diarrhoea, bloody diarrhoea, stomach pain and fever, indicates differences between: a) norovirus; b) sapovirus; c) Salmonella and Campylobacter; d) STEC. Further analysis indicates that, simply by using information on the median duration and frequency of occurrence of the symptom vomiting, it is possible to separate GI caused by norovirus, sapovirus or Giardia from GI caused by other pathogens included in this study. It is also possible to distinguish STEC from other pathogens because of its high frequency of bloody diarrhea.

This report shows that it is possible, even by using simple analyses of symptom profiles, to obtain an indication as to which pathogen is likely to have caused GI in a group of individuals, provided that data are available on symptom frequencies and duration. Another criterion is that that all, or most, GI cases were caused by the same pathogen, which is usually the case in foodborne outbreaks. There is however a large variance in the frequency of reported symptoms for some groups of pathogens and the method of using symptom profiles should be improved by expanding the dataset and standardising how data is collected and reported in outbreak investigations. Symptom profiles can be used to support future outbreak investigations and to provide a basis for risk assessment and estimation of burden of illness for different pathogens.

Search terms and data used in this literature study are available as supplementary material to this report. The supplementary file is downloadable from the National Food Agency's website.

# Inledning

Magsjuka kan orsakas av flera olika slags mikroorganismer – såsom bakterier, virus och parasiter. Magsjukesymtomen, hur allvarliga de är och hur länge de pågår (durationen) skiljer sig åt bland annat beroende av vilken patogen som orsakat magsjukan och halterna vid exponering (smittdos). Symtomen varierar också beroende på vem som smittats, till exempel kan ålder, kön och tidigare sjukdomshistoria påverka symtomen. Kombinationen av symptom och duration hos en enskild person kallar vi i denna rapport en symtombild. Hos en grupp av människor som smittats av samma patogen, eller grupp av patogener, utgör genomsnittet av alla symtombilder det vi här kallar för symtomprofil. En symtomprofil beskriver alltså frekvensen av symptom och hur lång den genomsnittliga sjukdomsdurationen är.

Det finns idag få sammanställningar med detaljerad information över hur vanligt förekommande olika symptom och durationstider är vid magsjuka beroende på vilka slags mikroorganismer som orsakat sjukdomen (Svenungsson et al. 2000, Hedberg et al. 2007). När symptom beskrivs anges de istället ofta i vaga termer, som till exempel att kräkningar är ”vanligt förekommande” eller att durationen kan ”variera mellan 1-10 dagar” (Adams & Moss 2008, Iwarson 2011).

I de allra flesta rapporterade livsmedels- eller dricksvattenburna utbrott blir patogenen aldrig identifierad (Lindberg & Lindqvist 2005, Lindblad et al. 2009). En generell symtomprofil för olika mikroorganismer som orsakar magsjuka skulle kunna användas som hjälpmedel vid utbrottsutredningar för att ge ledtrådar kring vilken patogen som kan ha orsakat utbrottet. Informationen skulle också kunna användas vid riskvärderingar eller för att ge en bild av vilken eller vilka patogener som vid ett givet tillfälle dominerar smittspridningen i samhället.

Syftet med den här rapporten är att sammanställa och analysera data från publicerad litteratur som beskriver symptom och duration vid magsjuka, orsakade av mikroorganismer och som riskerar att spridas via dricksvatten. De bakterier som inkluderats i denna sammanställning är Campylobakter, Salmonella, två typer av Escherichia coli – Shiga-toxinproducerande Escherichia coli (STEC) och Enterotoxigenisk E. coli (ETEC). Dessutom har virusen norovirus, sapovirus, rotavirus och astrovirus samt parasiterna Cryptosporidium och Giardia analyserats. I denna sammanställning tar vi upp skillnader i symptom och sjukdomsduration. I de fall inkubationstid (tid mellan smittotillfället och när symptom uppträder) har funnits tillgängligt har även dessa uppgifter inkluderats (**Supplement**).

# Material och metoder

## Datinsamling

Information om symtom vid magsjuka har hämtats från vetenskapliga publikationer med hjälp av sökningar i databasen PubMed (**Supplement**) och har kompletterats med artiklar som förekommer i referenslistorna i de artiklar som hittades i sökningarna. I ett fall togs personlig kontakt gällande en svensk utbrotsutredning. Sökningarna har fokuserat på att hitta detaljerad information om symtom vid magsjuka. I första hand fokuserades urvalet av artiklar på symtom vid vattenburen magsjuka i Sverige och övriga Norden. När sådan information inte kunnat hittas har istället information om vattenburen sjukdom från andra icke-tropiska länder eller icke-vattenburen sjukdom från nordiska länder använts. I sista hand har uppgifter om icke-vattenburen sjukdom från länder utanför Norden, samt undersökningar gjorda av patienter som sökt sjukvård använts. En kvalitetsgranskning av varje vetenskaplig artikel utifrån kriterierna ovan samt storleken på patientunderlag och detaljeringsgrad av symtom- och durationsbeskrivningar utgjorde grunden för urvalet av vårt källmaterial.

## Beskrivning av källmaterialet

Källmaterialet utgör totalt av 62 studier (**Tabell 1**). Få publikationer uppfyllde de primära kriterierna som fastställdes vid litteratursökningen. Istället grundar sig stora delar av rapporten på material som inte är dricksvattenrelaterat utan istället undersökningar av endemisk magsjuka eller utbrotsutredningar som inte är kopplade till dricksvatten. I många fall grundar sig resultaten på data från sjukvården. Detta kan ge en skev bild, eftersom underrapporteringen är hög och en stor del av de drabbade aldrig söker sjukhusvård. De som söker sjukvård brukar dessutom ofta ha allvarligare symtom än de som inte söker sjukvård (FSA, 2000). Genomgående är också att det i källmaterialet saknas en universell definition på magsjuka. Dessutom finns en viss variation av vilka symtom som rapporteras och hur dessa presenteras.

En stor del av underlaget i denna rapport kommer från en kartläggningsstudie utförd av den brittiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten, Food Safety Authority, (2000). I denna rapport kallar vi denna studie för IID-studien (IID, Intestinal Illness Disease). IID-studien grundar sig på information om magsjuka från två olika undersökningar. Den ena var en kohort där deltagare under sammanlagt ett år rapporterat in symtom och duration för eventuell magsjuka. Den andra var en sammanställning av läkarundersökningar, där läkarmottagningar rapporterat in symtom och duration för de patienter som sökt vård för magsjuka under försöksperioden. Urvalskriterierna i studien var fall med diarré eller allvarliga kräkningar som varade i mindre än två veckor och där de insjuknade även har en frånvaro av kända orsaker till magsjukeliknande symtom (till exempel kroniska magproblem som Crohns sjukdom eller laktos-intolerans).

En annan stor studie som använts för att få information om flera olika patogener är en svensk studie av Svenungsson et al. (2000), vilka sammanställt symtom för patienter som vårdades för magsjuka på Södersjukhuset i Stockholm under tidsperioden 1 oktober 1996 till 30 september 1997.



Analysmetoderna som använts för att konstatera vilken mikroorganism som orsakat sjukdom skiljer sig mellan studierna. I IID-studien har resultat avseende virus fått lägre vikt i vår sammanställning eftersom dessa analyser inte haft tillräckligt hög känslighet och specificitet för i synnerhet noro- och sapovirus. Vilka källor som använts för vilka mikroorganismer presenteras nedan. För en detaljerad beskrivning av källor och symtom, se **Supplement**.

**Tabell 1.** Litteratur som använts för symtom och durationsprofiler.

<b>Patogen</b>	<b>Använda referenser</b>
Campylobakter	Deckert et al. (2013), FSA (2000), Gillespie (2006), Horn & Lake al. (2013), Svenungsson et al. (2000)
Salmonella	Camps et al. (2005), Franklin et al. (2009), FSA (2000), Ince et al. (2012), Svenungsson et al. (2000)
STEC	Belongia et al. (1991), FSA (2000), Gould et al. (2013), Svenungsson et al. (2000), Swerdlow et al. (1992)
ETEC	Dalton et al. (1999), Rosenberg et al. (1977), Svenungsson et al. (2000)
Norovirus	Arias et al. (2010), Carrique-Mas et al. (2003), Dolin et al. (1982), FSA (2000), Götz et al. (2001), Johansson et al. (2002), Kaplan et al. (1982), Lopman et al. (2004), Nordgren et al. (2010), Riera-Montes et al. (2011), Rockx et al. (2002), Sala-Farré et al. (2013), Sharp et al. (1995), Turcios et al. (2006), Wyatt et al. (1974), Zomer et al. (2009)
Sapovirus	Harada et al. (2009), Johansson et al. (2005), Lee et al. (2012), Lee et al. (2013), Olesen et al. (2005), Ootsuka et al. (2009), Rockx et al. (2002), Sala-Farré et al. (2013), Usuku et al. (2008)
Rotavirus	Albano et al. (2006), Anderson (2012), Bon et al. (1999), CDC (2000), FSA (2000), Jakab (2005), Lee et al. (2013), Olesen et al. (2005)
Astrovirus	Bon et al. (1999), Dennehy et al. (2001), Guix et al. (2002), Jakab et al. (2005), Lee et al. (2013), Oishi et al. (1994)
Cryptosporidium	Goh et al. (2004), Hajdu et al. (2008), Insulander et al. (2005), Insulander et al. (2012), Svenungsson et al. (2000), Widerström et al. (2014), Yamamoto et al. (2000)
Giardia	Daly et al. (2010), FSA (2000), Katz et al. (2006), Rimhanen-Finne et al. (2010), Steen & Damsgard (2007), Stuart et al. (2003), Svenungsson et al. (2000), Vandenberg et al. (2006)

## Campylobakter

Inom EU är Campylobakter den vanligaste orsaken till livsmedelsburen magsjuka orsakad av bakterier (EFSA & ECDC 2012). Campylobakter är också den mikroorganism som är den vanligaste identifierade orsaken till vattenrelaterade utbrott av magsjuka i Sverige (Folkhälsomyndigheten 2014). Campylobakter är en zoonotisk bakterie vilket innebär att smittan kan spridas mellan djur och människor, ofta via livsmedel och dricksvatten. Det finns flera arter av Campylobakter, där Campylobacter coli och C. jejuni är vanligast vid sjukdom hos människa. Förutom magsjuka kan infektion med Campylobakter orsaka komplikationer som ledbesvär och i sällsynta fall också orsaka en neurologisk sjukdom känd som Guillain-Barrés syndrom.

Inga uppgifter om symtom vid vattenburna utbrott av Campylobakter har hittats. Istället är uppgifter över symtom orsakade av Campylobakter baserade på två övervakningsprogram från Storbritannien med dokumenterade fall som kontaktat sjukvården: Gillespie (2006) och IID-studien (FSA 2000). Utöver dessa finns även uppgifter från patienter som sökt sjukvård på Södersjukhuset i Stockholm (Svenungsson et al. 2000) samt en kartläggning över fall som sökt sjukvård i Kanada (Deckert et al. 2013). Eftersom uppgifterna om symtom bygger på fall som sökt sjukvård undervärderar vår sammanställning sannolikt mildare tillstånd av campylobakterinfektioner då dessa fall vanligtvis inte söker sjukvård. Inkubationstiden för smitta med Campylobakter har tagits med och baseras på en litteraturgenomgång av utbrott med dokumenterad inkubationstid (Horn & Lake 2013).

## Salmonella

Salmonella är en bakterie som kan spridas mellan djur och människor via livsmedel och dricksvatten. Salmonella enteritidis och Salmonella typhimurium är vanligt förekommande vid livsmedelsburen magsjuka men förutom en rad olika salmonellaarter så finns det över 2 400 olika serotyper av Salmonella varav många inte orsakar sjukdom hos människa. Symtomen kan antas variera beroende på art och serotyp. Förutom magsjuka kan också Salmonella orsaka ledbesvär och vissa arter kan orsaka tyfoidfeber eller paratyfoidfeber (Adams & Moss 2008). Endast ett fåtal uppgifter över magsjukesymtom orsakade av vattenburen Salmonella har hittats. De uppgifter som presenteras bygger till stor del på ett stort livsmedelsburet utbrott i Spanien (Camps et al. 2005), som också är den enda uppgift över inkubationstiden som har använts. Utöver detta har även uppgifter från ett vattenburet utbrott bland skolelever i Australien (Franklin et al. 2009) samt uppgifter från sjukvården (Svenungsson et al. 2000, Ince et al. 2012) använts. Uppgifter om durationstider är hämtade ifrån IID-studien (FSA 2000), samt från svenska fall som sökt vård för magsjuka (Svenungsson et al. 2000).

## Shigatoxinbildande E. coli

Shigatoxinbildande E. coli (STEC) är en grupp E. coli som skiljer sig från ofarliga varianter av E. coli framförallt genom att de producerar en typ av gift, shigatoxin som skadar celler hos människa genom att störa deras proteinsyntes. Förutom att orsaka magsjuka, kan STEC också orsaka allvarliga symtom som hemolytiskt uremisk syndrom (HUS)), som bland annat medför njursvikt. Detta kan vara dödligt eller leda till kronisk njursjukdom.. Den serotyp som är vanligast vid sjukdom är E. coli O157:H7, men det finns flera andra serotyper som också förknippas med sjukdom. STEC kallas ibland för

verocytotoxinbildande *E. coli* (VTEC) eller enterohemorragisk *E. coli* (EHEC). Symtom för olika serotyper av STEC har hämtats från en sammanställning av bekräftade fall i USA, där symtom för den vanligast förekommande serotypen, *E. coli* O157 har jämförts med fall av andra serotyper (Gould et al. 2013). Utöver detta har information från ett fåtal svenska fall där personerna sökt sjukvård också tagits med i sammanställningen (Svenungsson et al. 2000). Förutom uppgifter över magsjukesymtom så finns även förekomsten av HUS presenterad i **Supplement**. Durationstider är tagna från underlaget i IID-studien (FSA 2000) och från ett livsmedels- och dricksvattenburet utbrott i USA (Belongia et al. 1991, Swerdlow et al. 1992). Inkubationstider har också tagits med i sammanställningen och baseras på tre utbrott där STEC spridits via badvatten (Friedman et al. 1999, Paunio et al. 1999, Bruce et al. 2003) samt en sammanställning från USA där medianinkubationstiden har beräknats utifrån livsmedelsburna utbrott som orsakats av flera olika typer av patogena *E. coli*, däribland STEC (Hedberg et al. 2007).

## Enterotoxinbildande *E. coli*

Enterotoxinbildande *E. coli* (ETEC) är en grupp av *E. coli* som producerar enterotoxin vilket påverkar tarmslemhinnan. ETEC är en vanlig orsak till barndiarré i låginkomstländer. Det är ovanligt att smittas av ETEC i Sverige, däremot är ETEC en vanlig orsak till turistdiarré och de flesta svenskar som insjuknar har smittats utomlands. Symtom och inkubationstider baseras i första hand på en sammanställning över vatten- och livsmedelsburna utbrott i USA mellan 1975 och 1995 (Rosenberg et al. 1977, Dalton et al. 1999). Data över symtom har även hämtats från en kartläggning av svenska fall på Södersjukhuset i Stockholm mellan 1996-1997. Durationstider finns även rapporterade i IID-studien (FSA 2000). Dessa durationstider är baserade på data för infektion av både ETEC och andra patogena typer av *E. coli*.

## Norovirus

Norovirus smittar lätt mellan människor och bedöms vara den vanligaste orsaken till magsjuka världen över (Allen 2013). I Sverige är magsjuka orsakad av norovirus framförallt vanligt under vinterhalvåret och därför kallas ofta sjukdomen för vinterkräksjuka. Norovirus ingår i familjen Calicivirus och det finns flera olika genogrupper av norovirus varav tre stycken (GI, GII och GIV) orsakar sjukdom hos människor (Allen 2013). Genogrupp II dominerar, i synnerhet under vinterhalvåret. Genogrupp I förekommer regelbundet medan Genogrupp IV bedöms vara mer ovanlig. Norovirus, liksom alla andra virus, kan inte föröka sig utanför sin värd. Smitta sprids via avföring eller kräkningar direkt mellan personer eller indirekt genom kontaminering av omgivningen såsom vatten och livsmedel. Symtomdata för norovirus är baserade på utbrott i Sverige, dels två stora dricksvattenburna utbrott (Carrique-Mas et al. 2003, Riera-Montes et al. 2011), dels fyra matförgiftningsutbrott (Götz et al. 2001, Johansson et al. 2002, Zomer et al. 2009, Nordgren et al. 2010). Uppgifter om durationstider har sammanställts från en rad utbrott och kartläggningar (Wyatt et al. 1974, Dolin et al. 1982, Kaplan et al. 1982, FSA 2000, Johansson et al. 2002, Rockx et al. 2002, Arias et al. 2010, Nordgren et al. 2010).

## Sapovirus

Sapovirus, liksom norovirus, ingår i familjen Calicivirus och kan delas in i fem identifierade genogrupper varav fyra orsakar magsjuka hos människor. Sapovirus drabbar i första hand små barn men kan även smitta vuxna personer. Precis som för norovirus sprids smitta direkt från person till person via avföring och kräkningar eller indirekt via till exempel kontaminerade livsmedel. Eftersom sapovirus oftast orsakar sjukdom hos små barn har symtombeskrivningen har delats upp i barn som är fem år och yngre och personer äldre än fem år. Uppgifter över symtom vid infektion av sapovirus baseras på en nederländsk kartläggning över magsjuka (Rockx et al. 2002), uppgifter över barn som sökt sjukvård vid japanska sjukhus (Harada et al. 2009, Ootsuka et al. 2009) och laborativt bekräftade fall hos barn i Danmark (Olesen et al. 2005). För personer äldre än fem år har uppgifter från ett utbrott på ett svenskt sjukhus använts (Johansson et al. 2005) och ett utbrott bland högstadiel elever från Japan (Usuku et al. 2008). Durationstider är baserade på Rockx et al. (2002) samt Johansson et al. (2002) och inkubationstider är baserade på en systematisk litteratursammanställning av Lee et al. (2013)

## Rotavirus

Rotavirus drabbar i första hand små barn och globalt sett är rotavirus den främsta orsaken till spädbarnsdiarré (Ruggeri & Fiore 2013). Smitta sprids via avföring och kräkningar eller indirekt via till exempel kontaminerade livsmedel. Data över symtom har delats upp i symtom för barn under fem års ålder och för personer som är fem år och äldre. Uppgifterna på barn baseras på studier där barn sökt sjukvård för magsjuka (Bon et al. 1999, Jakab et al. 2005, Olesen et al. 2005, Albano et al. 2006). För personer som är fem år eller äldre har vi använt en sammanställning över infektionsförsök som gjorts med vuxna frivilliga (Anderson & Weber 2004), uppgifter från ett livsmedelsburet utbrott vid ett universitetscampus (CDC 2000) och data från patientkohorten i den brittiska IID-studien (FSA 2000). Durationstider är baserade på patienter som sökt sjukvård i den brittiska IID-studien (FSA 2000) och inkubationstider är baserade på en systematisk litteratursammanställning (Lee et al. 2013).

## Astrovirus

Astrovirus är en typ av virus som i första hand orsakar magsjuka hos små barn. Astrovirus kan inte föröka sig utanför sin värd och smitta sprids direkt mellan personer via avföring eller kräkningar eller indirekt via till exempel kontaminerade livsmedel. De uppgifter som har använts för symtombeskrivning kommer från källor som huvudsakligen baseras på barn under sju års ålder. Uppgifterna kommer framförallt från studier om barn som varit i kontakt med sjukvården eller som blivit intagna på sjukhus på grund av magsjuka (Bon et al. 1999, Dennehy et al. 2001, Guix et al. 2002, Jakab et al. 2005). Symtom vid ett livsmedelsburet utbrott bland skolelever i Japan har också hittats, men eftersom det saknas uppgifter över hur många fall som uppgifterna är baserade på så har dessa inte inkluderats när den genomsnittliga förekomsten av symtom beräknats. Information för beräkning av mediandurationen saknades. Istället har mediandurationen skattats utifrån intervalldata från två undersökningar där durationstiden hos barn uppgetts i tidsintervall (Dennehy et al. 2001, Jakab et al. 2005). Inkubationstider är baserade på en systematisk litteraturstudie av Lee et al. (2013).

## Cryptosporidium

Kryptosporidiosis orsakas av den encelliga parasiten *Cryptosporidium*, en parasit som inte kan föröka sig utanför sin värd (människor eller vissa djur). Smitta sprids via avföring eller via livsmedel och dricksvatten som kontaminerats. De senaste åren har *Cryptosporidium* uppmärksamats efter att ha orsakat flera stora dricksvattenburna utbrott, till exempel i Östersund 2011 (Widerström et al. 2014). Det finns flera olika arter av *Cryptosporidium*. De arter som oftast förknippas med sjukdom hos människa är *C. parvum*, vilken kan smitta mellan både djur och människor och *C. hominis* som bara smittar människor (Hunter & Thompson 2005). I denna sammanställning har också uppgifter om *C. meleagridis* använts. Uppgifter över symtom är baserade på en sammanställning över diagnostiserade fall av kryptosporidiosis i Stockholm (Insulander et al. 2012), sporadiska fall från Storbritannien (Goh et al. 2004), ett dricksvattenrelaterat (Widerström et al. 2014) och ett badvattenrelaterat utbrott från Sverige (Insulander et al. 2005), ett utbrott på ett norskt konferenshotell (Hajdu et al. 2008) samt data från Svenungsson et al. (2000). Mediandurationen är baserad på två vattenburna utbrott (Yamamoto et al. 2000, Widerström et al. 2014), samt intervalldata från Insulander et al. (2005, 2012).

## Giardia

Giardiasis orsakas av *Giardia*, en encellig parasit som inte kan föröka sig utanför sin värd (människor eller vissa djur). Smitta sprids via avföring, eller via livsmedel och dricksvatten som kontaminerats. Det finns ett flertal olika arter av *Giardia*, som kan smitta människor och djur. Den art som förknippas med sjukdom hos människor är *Giardia lamblia* och endast de genetiska grupperna A och B infekterar människor (Caccio & Ryan 2008). Uppgifter på symtom är baserade på patienter som diagnostiserats med *Giardia* vid vattenburna utbrott i Finland och Norge (Steen & Damsgaard 2007, Rimhanen-Finne et al. 2010), ett badvattenrelaterat utbrott i USA (Katz et al. 2006) och uppgifter om personer som sökt sjukvård i Bryssel (Vandenberg et al. 2006), Storbritannien (Stuart et al. 2003) och Stockholm (Svenungsson et al. 2000). Durationstider är baserade på personer som sökt sjukvård i Stockholm (Svenungsson et al. 2000) samt ett dricksvattenburet utbrott i Norge (Steen & Damsgaard 2007)

## Databearbetning

För att få ett så bra underlag som möjligt har flera olika studier vägts samman och den genomsnittliga frekvensen av symtom har beräknats genom att vikta de olika studierna utifrån antal dokumenterade fall. Det innebär att om uppgifter om ett symtom inte tagits med i en studie så har studien inte tagits med vid beräkningen av just det symtomet. För att underlätta jämförelsen mellan olika organismer har även kvoten mellan den genomsnittliga förekomsten av kräkningar och feber respektive kvoten mellan förekomsten av kräkningar och diarré beräknats.

Vilka kriterier som använts för att definiera magsjuka varierar mellan olika studier och detta påverkar sannolikt fördelningen av symtom i varje enskild studie. Att avgöra denna påverkan och vikta studierna utifrån urvalskriterier för magsjuka har vi inte sett som möjligt. På samma sätt kan man anta att studier i sjukvården jämfört med samhällsstudier ger olika uppgifter om symtomfrekvenser och durationstider eftersom det ofta är de fall som har svårast symtom som söker sjukvård. Vi har inte heller här tagit hänsyn till sådana skillnader i vår sammantagna analys.

I de flesta fall har det inte varit möjligt att beräkna medianen för inkubations- eller durationstiderna eftersom data inte är jämförbara mellan studier. I stället har den centrala tendensen för duration uppskattats. Detta innebär att en medelmedian, det vill säga medelvärdet av olika källors mediandurationer, har viktats mot antalet fall i den enskilda studien:

$$\frac{\sum(\text{Medianduration} * \text{antal fall})}{\sum \text{Antal fall}}$$

För astrovirus ingår i den här rapporten endast referenser som anger durationstider i intervaller vilket innebär att uppgifter om den centrala tendensen av duration inte går att beräkna. I databearbetningar har det antagits att mediandurationen ligger mitt i det intervall som flest fall har uppgett som durationstid.

## Analys av data

För att få en övergripande jämförelse mellan olika studier analyserades frekvensdata med avseende på flera symtom orsakade av en specifik patogen med multivariat analys. Eftersom data inte helt uppfyllde kriterierna för statistisk normalitet så valdes metoden Nonmetric Multidimensional Scaling (McCune et al., 2002). Analysen gjordes i programmet Stata, version 12.1 (StataCorp, Texas, USA). I NMDS tar man hänsyn till variationen för flera variabler, i detta fall frekvensen av varje symtom inom en studie, och beskriver denna variation i två (eller flera) dimensioner (axlar). Resultatet blir ett diagram där varje datapunkt motsvarar symtomprofilen för en patogen från en studie. Avståndet mellan datapunkterna står i proportion till hur lika de är varandra, vilket betyder att två punkter som ligger nära varandra motsvarar två studier där frekvensen av varje symtom är likartade.

För att undersöka vilka symtom som är starkast associerade med olika grupper av patogener så genomfördes även logistisk regressionsanalys i Stata för att ta reda på vilka symtom som bäst predikterar olika grupper av patogener. På grund av den begränsade datamängden så gick det inte att konstruera en modell med flera förklarande variabler, utan analysen kunde endast utföras för ett symtom i taget.

För att vidare åskådliggöra hur olika patogener grupperade sig med avseende på duration och symtomprofiler, så plottades duration, frekvens av symtom eller kvoter mellan symtom mot varandra i olika kombinationer.

Eftersom durationstiden är utmärkande för vissa patogener så genomfördes en simulering i programmet R av hur durationstiden varierar mellan olika patogener. För varje patogen simulerades durationstider genom att använda den centrala tendensen för duration för respektive patogen samt standardavvikelsen för durationen för magsjukor i befolkningen ( $\sigma = 0,5$ ), baserat på data från en kohortstudie som genomfördes av Livsmedelsverket 2012-2013. I simuleringen antogs durationstiderna vara lognormalfördelade enligt den centrala tendensen och standardavvikelsen beskriven ovan. För att få ett tillräckligt underlag för hur durationstiderna varierar per patogen simulerades 1 miljon durationstider (1 000 000 iterationer av modellen).

Utifrån uppgifter om medelförekomsten av symtom och observerade durationstider skapades en rad kriterier för att kunna skilja olika patogener från varandra utifrån symtom.

# Resultat

Medelförekomsten av olika symtom presenteras i **Tabell 2**. Dessa uppgifter visar att kräkningar är mer vanligt förekommande vid magsjuka orsakat av virus jämfört med bakterier och parasiter.

Diarré är däremot vanligt förekommande vid infektion med såväl virus som bakterier och parasiter. För bakterieinfektioner, kryptosporidios samt rotavirusinfektioner hos barn yngre än fem år så är diarré mer än dubbelt så vanligt som kräkningar. Det innebär att kvoten mellan frekvensen av diarré och kräkningar har ett värde som är högre än två för dessa patogener (**Tabell 2**).

**Tabell 2.** Symtom- och durationsprofiler för infektioner av olika patogener.

Patogen	Bakterier				Virus						Parasiter	
	Campylobakter	Salmonella	STEC	ETEC	Norovirus	Sapovirus, <6 år	Sapovirus, ≥6 år	Rotavirus, <5 år	Rotavirus, ≥5 år	Astrovirus, ≥13 år	Cryptosporidium	Giardia
<b>Kräkningar (%)</b>	36	42	37	32	76	62	45	55	60	61	32	50
<b>Diarré (%)</b>	97	95	99	96	74	93	80	98	95	93	94	92
<b>Blodig diarré (%)</b>	29	20	69	14	-	9	4	2	13	0	4	6
<b>Magsmärtor (%)</b>	87	63	86	82	74	35	52	20	86	50	84	69
<b>Feber (%)</b>	82	69	38	26	52	27	28	61	55	50	40	29
<b>Illamående (%)</b>	61	50	-	50	92	33	73	-	81	-	64	61
<b>Huvudvärk (%)</b>	63	77	-	40	54	-	43	-	57	-	-	69
<b>Kvot Kräkningar/Feber</b>	0,4	0,6	1,0	1,2	1,5	2,3	1,6	0,9	1,1	1,2	0,8	1,7
<b>Kvot Diarré/kräkningar</b>	2,7	2,2	2,7	3,0	1,0	1,5	1,8	1,8	1,6	1,5	2,9	1,8
<b>Duration, central tendens (dygn)</b>	8,4	12,5	6,2	6,3	2,3	6,0	6,0	5,3	5,3	3	5,0	29,0



Blodig diarré förekommer framförallt vid magsjuka orsakad av STEC men också vid magsjuka orsakad av andra bakterier. Däremot är blodig diarré ovanligt vid infektion av virus eller parasiter. Vid norovirusinfektion nämns inte blodiga diarréer i någon av våra referenser. Detta betyder troligtvis att förekomsten av symtomet inte förekommer eller är mycket låg, dessutom orsakar närbesläktade virus, såsom sapovirus, sällan blodiga diarréer.

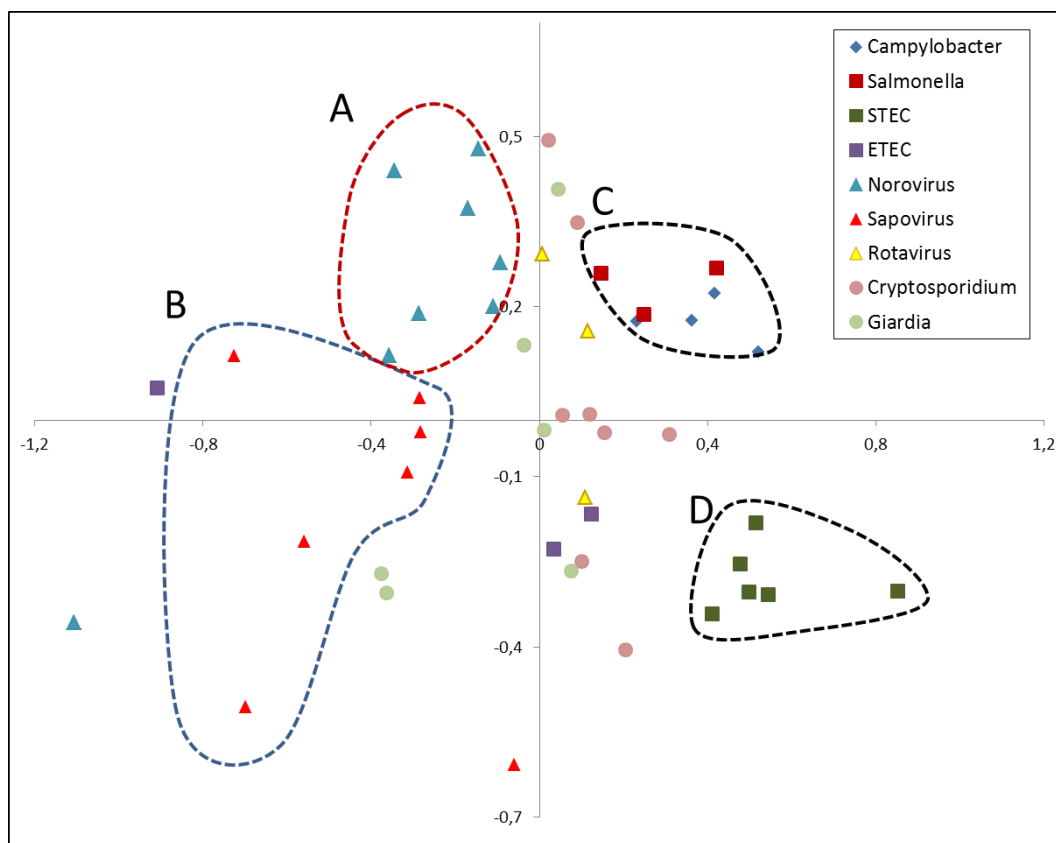
Feber är vanligt förekommande vid infektion med Campylobakter och Salmonella medan det är ovanligare vid sjukdom som orsakats av STEC eller ETEC. Kräkningar är vanligare än feber (kvoten mellan kräkningar och feber är större än 1) vid magsjuka orsakad av virus, med undantag för rotavirus hos barn yngre än fem år (**Tabell 2**).

Frekvenserna av magsmärtor, illamående och huvudvärk är mer svårtolkad eftersom dessa endast rapporterats i ett fåtal studier (**Tabell 2**). Osäkerheten i dessa symtomdata är stor i synnerhet för barn då det handlar om subjektiva symtom och ges därför liten betydelse i vår analys. Magsmärtor verkar vara mer sällsynta vid rotavirusinfektion (barn < 5 år) samt vid sapo- och astrovirusinfektion jämfört med bakterie- och parasitinfektioner (**Tabell 2**). Däremot är illamående relativt frekventa symtom vid virusinfektioner bland vuxna (data saknas för rotavirusinfektioner hos barn samt för astrovirus).

## Analys av data

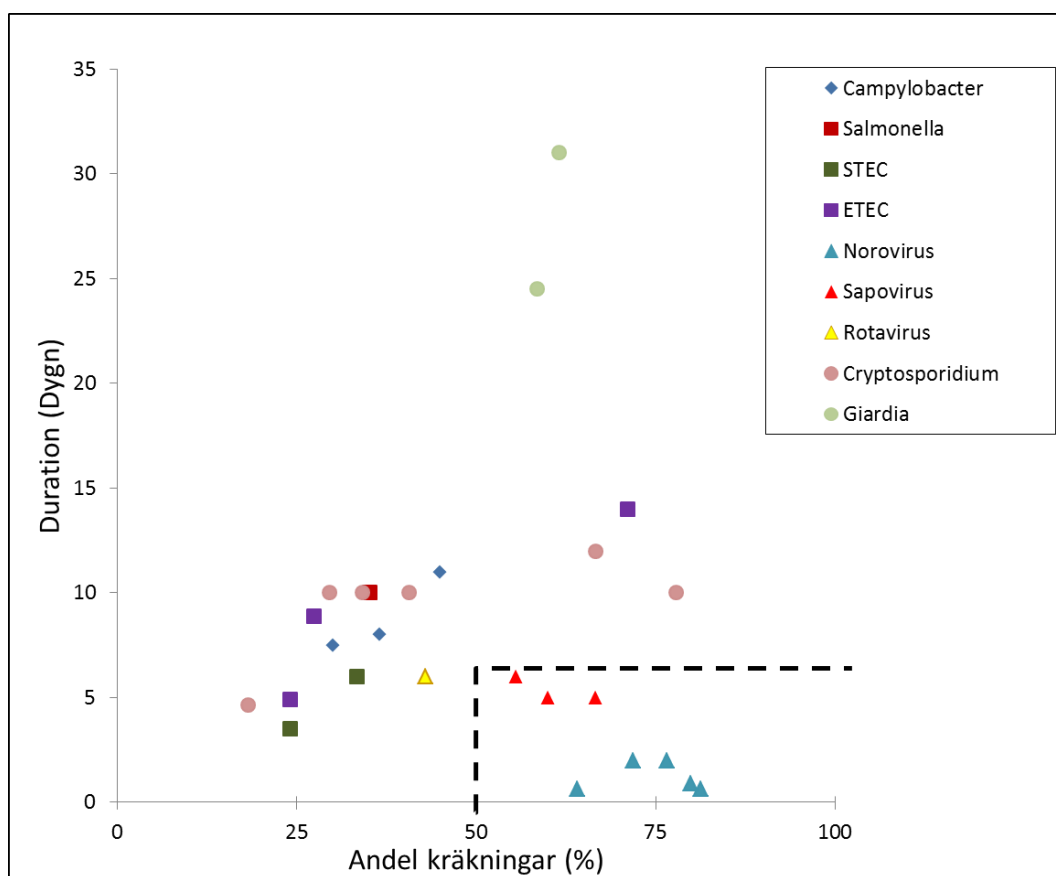
Logistisk regression av ett symtom i taget visade att infektioner orsakade av norovirus och sapovirus var kopplade till en hög frekvens av kräkningar och kort durationstid. Motsvarande gällde att en lång duration eller låg frekvens av kräkningar var kopplade till infektioner orsakade av Salmonella eller Campylobacter. Magsjukor orsakade av parasiterna Cryptosporidium och Giardia hade signifikant längre duration jämfört med övriga patogener. Generellt var övriga symtom sämre indikatorer i den logistiska regressionsanalysen, utom möjligen diarré som var signifikant mindre frekvent bland magsjukor orsakade av norovirus och sapovirus.

I den översiktliga multivariata analysen inkluderades symptomen kräkningar, diarré, blodig diarré, magsmärtor och feber (**Figur 1**). Norovirus och sapovirus skiljer ut sig från övriga organismer längs den horisontella axeln, framförallt på grund av att frekvensen kräkningar är högre jämfört med övriga mikroorganismer. Norovirus (A) skiljer sig från sapovirus (B) längs den vertikala axeln eftersom kräkningar, magsmärtor och feber är mer frekvent förekommande vid magsjukor orsakade av norovirus. De flesta bakterier och Cryptosporidium tenderar att gruppera sig i höger halva av plotten, vilket framförallt beror på en lägre frekvens kräkningar. Magsjukor orsakade av Salmonella och Campylobakter (C) orsakar snarlika symtom och därför går det inte att säga huruvida det finns någon skillnad mellan dessa två patogener. Salmonella och Campylobakter är associerade med magsjukor med en högre frekvens feber jämfört med ETEC och STEC och därför urskiljer sig dessa längs den vertikala axeln. STEC bildar en egen grupp med anledning av den höga förekomsten av blodig diarré (D). Den grafiska representationen (**Figur 1**) anger inte om det finns statistiskt signifikanta samband mellan grupperingar av patogener och symtomfrekvens, utan syftar endast till att ge en visuell överblick av hur förekomsten av symtom varierar för olika patogener.



**Figur 1.** Resultat från analys med Nonmetric Multidimensional Scaling baserad på frekvensen av symtomen kräkningar, diarré, blodig diarré, magsmärtor och feber. Varje symbol representerar en studie. Endast studier på vuxna eller där medianåldern i studiepopulationen var mer än fem år har inkluderats i analysen.

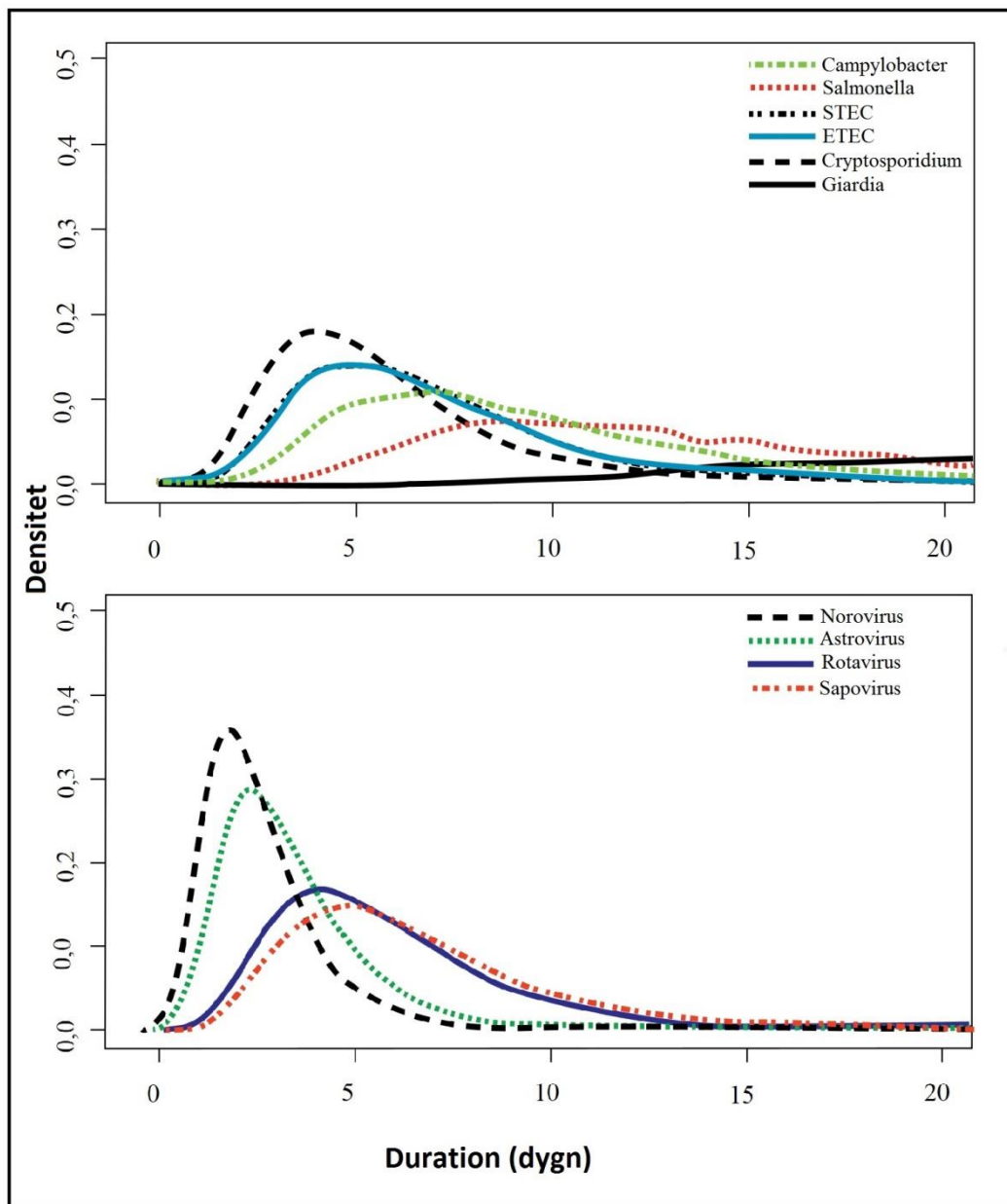
I **Figur 2** framgår att med hjälp av endast duration och andel kräkningar går det, i de flesta fall, att särskilja magsjukor som orsakats av Giardia, norovirus och sapovirus från magsjukor orsakade av övriga patogener. Magsjukor orsakade av Giardia skiljer sig genom att de generellt har en högre medianduration (20 dygn eller mer) och en relativt hög frekvens av kräkningar. Magsjukor orsakade av noro- och sapovirus utmärker sig genom att de har en hög genomsnittlig frekvens av kräkningar (mer än 50 procent) och en medianduration som är 6 dygn eller kortare. För de flesta andra patogenerna är kräkningar mindre vanliga och/eller durationen längre. Det går alltså att relatera symptom och duration mot varandra att särskilja magsjukor som orsakas av olika organismgrupper och, i vissa fall även, specifika organismer.



**Figur 2.** Medianduration i relation till frekvens sjukdomsfall med kräkningar för olika patogener. Data är från studier där alla eller de flesta personerna i undersökningen var vuxna.

Vad gäller durationstiden har redovisningen varierat mellan olika studier och för flera patogener har det inte varit möjligt att beräkna den genomsnittliga durationstiden. Istället har central tendens för varje patogen beräknats. Dock kan durationstiden avvika mycket från den centrala tendensen för enskilda personer. Till exempel beskriver två källor som handlar om utbrott av STEC att durationstiden ofta blir längre hos de fall som utvecklar blodiga diarréer (Belongia et al. 1991, Swerdlow et al. 1992). Vissa patogeners sjukdomsduration är däremot så distinkta att de går att använda för att skilja dem från övriga patogener. Giardia ger långvariga symtom som ofta varar längre än 20 dygn. Norovirus har oftast en kort duration även om det finns överlapp med durationen för andra patogener.

En modellering över hur durationstiden fördelas för olika patogener presenteras översiktligt i **Figur 3**. För utförligare beskrivningar över durationstider för varje enskild patogen, se **Supplement**.



**Figur 3.** Modellering av durationstider för magsjukor orsakade av olika patogener.

# Översiktliga profiler för virus, bakterier och parasiter

## Virus

Norovirus, sapovirus och astrovirus har generellt sett korta durationstider (2-6 dygn), en hög förekomst av kräkningar, låg förekomst av blodig diarré och en hög kvot mellan förekomsten av kräkningar och feber. Norovirus och sapovirus, ger likartade symtom men sapovirusinfektioner har längre medianduration och lägre frekvens kräkningar än norovirus. Oftast uppges durationstiden för norovirus variera mellan 1-3 dygn, (till exempel Wyatt et al. (2004), Dolin et al. (1982) och Nordgren et al. (2010), se **Supplement**) även om vissa källor anger en längre durationstid (FSA 2000, Rockx et al. 2002). Astrovirus ger likartade symtom som noro- och sapovirus men liksom sapovirus drabbar det främst små barn som ännu inte utvecklat immunitet mot detta virus. Undantaget bland virus är rotavirus som skiljer sig ifrån övriga virusinfektioner genom att rotavirus oftare orsakar diarréer, att kräkningar inträffar mer sällan och att durationstiden är förhållandevis lång.

## Bakterier

Magsjuka orsakad av bakterier har ofta en längre durationstid (3-14 dygn) jämfört med virus. Kräkningar förekommer i mindre än hälften av fallen och kvoten mellan förekomsten av diarré och kräkningar är hög, oftast över två. Salmonella och Campylobakter ger upphov till snarlika symtomprofiler med en hög förekomst av feber, låg förekomst av kräkningar och en medelhög förekomst av blodiga diarréer. Vid sjukdom orsakad av STEC eller ETEC är feber mindre vanligt jämfört med Salmonella och Campylobakter och kräkningar förekommer i mindre än hälften av fallen. Blodiga diarréer förekommer i mer än hälften av fallen vid STEC-infektioner.

## Parasiter

Giardia och Cryptosporidium uppvisar båda en stor symtomvariation, vilket skulle kunna bero på att olika arter och serotyper ger upphov till olika symtomprofiler. Giardia orsakar ofta diffusa symtom och långa sjukdomsförlopp med durationstider på mer än 20 dygn i median i de olika studierna. Cryptosporidium har däremot ofta en kortare durationstid som ofta sträcker sig från två till tio dygn. Vid magsjuka orsakad av parasiter är det ovanligt med blodiga diarréer vilket skulle kunna användas för att skilja parasitersakade utbrott från utbrott orsakade av bakterier

# Diskussion

## Vad kan man använda symtomprofiler till?

Syftet med den här litteratursammanställningen har varit att kartlägga hur patogener skiljer sig åt med avseende på vilka magsjukesymtom de orsakar. Sådana uppgifter är användbara vid utbrotsutredningar, riskvärdering och beräkningar av sjukdomsbördan för olika patogener.

Symtomprofiler kan, i kombination med kunskap om inkubationstider, användas som stöd vid utbrotsutredningar. Ett annat användningsområde är i kohortundersökningar, som samlar uppgifter om förekomsten av magsjuka och magsjukesymtom. Symtomprofiler kan i sådana fall användas för att ge en uppfattning om vilka patogener som dominerar bland magsjukorna.

Andersson (2013) visade att antalet telefonsamtal till 1177 Vårdguiden kan användas för att upptäcka större sjukdomsutbrott och att antalet samtal där vårdsökande uppgett att de haft diarré kunde användas vid större parasitutbrott för att uppskatta utbrottets storlek. Med mer förfinade symtomprofiler så blir 1177 ett mer kraftfullt verktyg för att kunna extrahera och definiera vilken patogen som sannolikt orsakat ett utbrott. Väldigt få människor som blivit magsjuka kontaktar däremot sjukvården eller ringer till 1177 (Toljander & Karnehed 2012). Det är därför troligt att det krävs relativt stora händelser för att få tillräckligt med uppgifter om symtomfrekvenser eller för att överhuvudtaget upptäcka utbrottet.

I de allra flesta livsmedelsburna utbrott identifieras aldrig patogenen (Lindblad et al. 2009). Detta beror bland annat på om eller hur provtagning utförs och olika analysmetodernas möjlighet att identifiera patogener. Symtomprofiler skulle, redan före provtagning och analys, kunna ge en indikation om vilken patogen som var involverad och på så sätt underlätta smittspårningen. Detta kräver dock att det finns möjlighet att samla in och sammanställa uppgifter om symtom och duration för att få en indikation om vilken patogen som orsakat utbrottet. Symtomprofiler kan också användas för att få en uppskattning över vilka patogener som kan ha orsakat utbrott där patogenen aldrig identifierats. En sådan uppskattning kan användas som ett första steg i en riskvärdering och ge underlag för råd och åtgärder kring livsmedelssäkerhet. Sammanställningen kan också komma till användning vid riskvärderingar och bedömningar över sjukdomsbördan för olika patogener.

## Begränsningar och kunskapsluckor

Denna sammanställning har inriktat sig på vattenburna patogener som kan orsaka magsjuka. För de flesta av de undersökta mikroorganismerna har det emellertid inte varit möjligt att hitta tillräckligt med information om symtom vid vattenburna utbrott. Uppgifter om symtom har då kompletterats med uppgifter från sjukvården och uppgifter om utbrott där infektioner spridits via andra livsmedel än dricksvatten.

En stor begränsning i de data som den här sammanställningen har använt sig av är att de flesta undersökningar har baserats på personer som sökt vård för magsjuka (**Tabell 3**). Oftast har de som söker sjukvård svårare symtom och längre durationstider än magsjuka

personer som inte väljer att uppsöka sjukvård (FSA 2000). I de fall där symtom inte baseras på personer som sökt sjukvård är det vanligt att de istället baseras på symtom vid enskilda utbrott. Eftersom det finns en variation i symtom även beroende på vilken variant av patogenen (till exempel art, serotyp eller genotyp) som orsakat sjukdomen så kan uppgifter från enskilda utbrott orsakade av en specifik variant av en patogen bli missvisande. Vi konstaterar därför att det finns stort behov av samhällsstudier och sammanställningar av utbrott för att förbättra beskrivningen av symtomprofiler för olika patogener.

En faktor som också påverkar förekomsten av olika symtom är att det inte finns en enhetlig definition av magsjuka. Det är även svårt att veta orsaken till att ett visst symtom inte rapporterats och det är inte möjligt att veta om uppgifter om ett visst symtom saknas eftersom det inte förekommit eller inte efterfrågats. Symtom som diarré, kräkningar och feber är enkla att mäta på ett objektivt sätt, men symtom som innebär mer subjektiva upplevelser såsom illamående, huvudvärk och magsmärter är svårare att mäta, framförallt hos små barn. Detta kan vara en anledning till att uppgifter om illamående, magsmärter och huvudvärk ofta saknas när symtom hos små barn rapporteras. I de fall då dessa symtom faktiskt rapporteras hos barn är förekomsten ofta lägre än hos vuxna vilket säkerligen beror på att små barn har svårt att själva berätta om sina symtom.

Symtomen mellan olika individer kan variera stort, bland annat beroende på ålder, kön och tidigare sjukdomshistoria hos olika individer samt hur stor dos av patogenen som de smittats av. Därför är det inte möjligt att avgöra vilken patogen som orsakat magsjuka i ett enskilt sjukdomsfall. Det är heller inte möjligt att med säkerhet säga vilken organism som har orsakat magsjuka hos en grupp drabbade enbart utifrån symtomprofilen. Resultaten från den här studien visar emellertid att även om patogeners symtomprofiler överlappar med varandra, så är vissa patogeners symtomfrekvenser och durationstider relativt typiska. Sådan information kan underlätta och påskynda exempelvis en utbrottsutredning.

Symtom och duration kan skilja sig avsevärt beroende på vilken variant av organism (till exempel serotyp) som orsakat magsjukan. Eftersom antalet källor som vi grundar vår analys på är relativt liten så har vi valt att inte dela upp olika arter i olika varianter med undantag för patogena *E. coli*. En del av den variation som vi observerat inom organismgrupperna i den här sammanställningen är möjligen en effekt av detta. Till exempel baserades symtomfrekvenserna för *Cryptosporidium* på uppgifter om arterna *C. hominis*, *C. meleagridis* och *C. parvum*.

Förutom de mikroorganismer som tagits med i denna sammanställning finns dessutom ett flertal andra mikroorganismer som orsakar magsjuka. Dessutom kan utbrott av magsjuka orsakas av flera olika mikroorganismer samtidigt vilket försvårar användandet av symtomprofiler. Vi ser därför att det finns ett stort behov av en svensk samhällskohort där symtombilder kopplas till analys av orsakande patogen. Detta skulle ge grund för definierade symtomprofiler anpassade till en svensk patogenflora.

**Tabell 3. Identifierade kunskapsluckor och begränsningar i data.**

Organism	>60% av fall från sjukvården	>60% av fall från utbrott	Få/inga data från Sverige	Få/inga data om vattenburen smitta	Färre än 500 fall totalt	Få data om duration
Campylobakter	X		X	X		
Salmonella		X	X	X		X
STEC	X		X	X		
ETEC		X	X			
Norovirus		X				
Rotavirus	X		X	X	X	X
Astrovirus	X		X	X	X	X
Sapovirus			X	X	X	X
Cryptosporidium		X				
Giardia	X				X	X

## Stämmer symtomprofilerna med den information som ges till allmänheten?

De uppgifter som tagits fram över symtomen i denna rapport jämfördes med hur symtom beskrivs av Folkhälsomyndigheten och Livsmedelsverket på myndigheternas respektive hemsidor (Folkhälsomyndigheten 2014, Livsmedelsverket 2014). Genomgången av hemsidorna gjordes 5-9 maj 2014. Både Folkhälsomyndigheten och Livsmedelsverkets beskrivningar över symtomen stämmer i stort sett överens med uppgifterna i denna rapport. I de allra flesta fall anges endast symtom i generella ordalag och durationstider anges sällan. Ingen av myndigheterna definierar heller vad de olika värdeorden betyder (till exempel vad som menas med ”vanligt” eller ”sällan” förekommande). Det finns vissa skillnader mellan de olika myndigheterna och hur olika patogener beskrivs. I enstaka fall skiljer sig beskrivningarna över symtom från den genomsnittliga förekomsten av symtom. Till exempel nämner inte Folkhälsomyndigheten feber som ett symtom vid rotavirusinfektion trots att uppgifter i denna sammanställning visar att 55-60 procent, beroende på ålder, i genomsnitt drabbas av feber vid rotavirusinfektioner.

## Andra symtomprofiler

I en studie från USA har fem olika kliniska profiler utvecklats för patogener som är vanliga vid livsmedelsrelaterade utbrott (**Tabell 4**). I studien har symtom för olika patogener sammanställts och en rad kriterier har ställts upp för att kunna skilja olika patogener utifrån symtomen. Dessa profiler är baserade på rapporterade symtom vid livsmedelsburna utbrott i USA mellan 1982-1992 med fler än fem sjukdomsfall och där



smittkällan kunnat identifieras (Hedberg et al. 2007). För att kontrollera hur bra symtomprofilerna är på att särskilja patogener har man i studien också prövat att sortera utbrotten som använts för att skapa profilerna i sina respektive symtomprofiler. Känsligheten, det vill säga chansen att ett utbrott föll inom ramen för symtomprofilen för den patogen som också hade orsakat utbrottet varierade mellan 62 och 87 procent beroende på patogenen och hur strikt kriterierna tillämpades. Sannolikheten att ett utbrott som sorterats in i en viss profil också var orsakat av de utpekade patogenerna, varierade mellan 94 och 98 procent. Domínguez et al. (2010) har gjort liknande symtomprofiler baserade på katalanska utbrott mellan 2002-2006. Kriterierna för dessa symtomprofiler har stora likheter med de amerikanska.

**Tabell 4.** Kliniska profiler baserade på Hedberg et al. (2007).

Profil	Inkubationstid, median (h)	Duration, median (h)	Kräkningar (%)	Feber (%)	Kräkningar :feber
Staphylococcus aureus, Bacillus cereus	2-5	-	>50	-	>1,5
Clostridium perfringens	8-15	-	-	<20	-
Salmonella enterica, Shigella spp., Campylobacter spp.	≥15	>45	-	≥33	<1
Norovirus-liknande	24-48	12-60	≥50 <sup>1</sup>	-	≥1 <sup>1</sup>
E. coli	≥24	-	≤33	≤33	-

<sup>1</sup> För att klassas som norovirus-liknande behöver utbrottet karaktäriseras antingen av ≥50 % kräkningar eller ≥1 i kvoten mellan frekvensen av kräkningar och frekvensen av feber.

Profilerna av Hedberg et al. (2007) är till stora delar är framtagna för andra livsmedelsburna patogener än de som tas upp i denna rapport. Hedberg et al. använder sig också av inkubationstid som ett viktigt urvalskriterium. Detta gör det svårt att jämföra våra och Hedbergs profiler med varandra. Bland de patogener som ingår i båda undersökningarna så liknar profilerna varandra för norovirus, Salmonella och Campylobakter. De till norovirusen närbesläktade sapovirusen passar däremot inte in i Hedbergs profil för norovirusliknande patogener eftersom den durationstid som uppskattats i vår studie är för lång. Bland Hedbergs grupp E.coli ingår flera olika typer av patogena E.coli. Om man jämför med de uppgifter som samlats in i denna rapport stämmer dessa kriterier in på Enterotoxinbildande E.coli men inte på Shigatoxinbildande E.coli. Eftersom det mest utmärkande symtomet för STEC är den höga förekomsten av blodig diarré har vi istället valt att basera våra kriterier utifrån detta symptom.

# Slutsatser

Vår studie visar att det går att använda frekvensen av symtom för att få en indikation på vilken typ av patogen som orsakat ett utbrott. För att få ännu bättre underlag bör sammanställningen utökas med data om ytterligare patogener och data från ytterligare studier/utbrott med de patogener som redan ingår i den här rapporten. Vi har inte tagit hänsyn till vilken variant (till exempel art, serotyp eller genotyp) av inkluderade patogener som orsakat sjukdomen och i de flesta källor saknas information om detta. För att kunna förbättra symtomprofilerna är det viktigt att information om symtom och duration samlas in i utbrottsutredningar och kartläggningar och att man dessutom undersöker vilken variant av en patogen som orsakat sjukdomen.

Förutom STEC, som avviker i symtom med en hög förekomst av blodiga diarréer, går det inte att med endast en variabel (duration eller något symtom) avgöra vad som orsakat t.ex. ett utbrott. Med uppgifter om förekomst av kräkningar och sjukdomsduration är det däremot möjligt att skilja flera grupper av patogener som orsakar magsjuka.

Mycket förenklat, baserat på data som ingår i denna sammanställning, kan man säga att förutsatt att magsjukorna i en vuxen studiepopulation orsakats av endast en patogen, så är sjukdomsfallen sannolikt orsakade av:

- STEC om frekvensen blodig diarré är över 50 procent.
- Norovirus – om mediandurationen är ett till tre dygn och minst 60 procent av sjukdomsfallen uppvisar kräkningar
- Giardia – om mediandurationen är över 20 dygn och om mer än 50 procent av fallen uppvisar kräkningar)
- Övriga organismer (Campylobacter, Salmonella, ETEC, rotavirus, sapovirus, astrovirus eller Cryptosporidium) – om mediandurationen är kortare än 15 dygn och inte kan klassas som STEC, norovirus eller Giardia.

Vi har inte provat att använda dessa kriterier på andra utbrott än de som ingått i denna studie. Vi vet därför inte i nuläget hur bra de fungerar i verkliga utbrottsammanhang. Insamling av uppgifter om symtomprofiler kan också användas för att få en uppskattning över vilka patogener som kan ha orsakat utbrott där den orsakande patogenen aldrig identifierats. En sådan uppskattning kan användas som underlag för råd och åtgärder kring livsmedelssäkerhet. Sammanställningen kan också komma till användning vid riskvärderingar och bedömningar över sjukdomsbördan för olika patogener.

Det finns fortfarande flera luckor i underlaget som gör att symtomprofilerna för flera organismer är osäkra och endast ett fåtal patogener som tagits med i denna undersökning kan med någorlunda god säkerhet särskiljas från övriga patogener. En rekommendation från författarna är därför att denna sammanställning bör utökas med mer referensdata för de patogener som tagits med i denna rapport, men också ytterligare patogener som inte tagits med i sammanställningen. För att lättare kunna jämföra olika studier med varandra rekommenderar vi att standardiserade metoder bör utvecklas för att definiera, statistiskt bearbeta och rapportera symtom.

# Referenser

- Adams M & Moss M (2008) *Food microbiology*. Royal society of chemistry, Cambridge.
- Albano F, Bruzzese E, Bella A, Cascio A, Titone L, Arista S, Izzi G, Virdis R, Pecco P, Principi N, Fontana M & Guarino A (2006) Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *European Journal of Pediatrics* **166**: 241-247.
- Allen (2013) Advances in understanding of noroviruses as a food- and waterborne pathogen and progress with vaccine development. *Viruses in food and water – Risk, surveillance and control*, Vol. 249 (Nigel C, ed.), sid: 319-348. Woodhead publishing, Cambridge.
- Anderson EJ & Weber SG (2004) Rotavirus infection in adults. *The Lancet Infectious Diseases* **4**: 91-99.
- Anderson EJ, Katz BZ, Polin JA, Reddy S, Weinrobe MH & Noskin GA (2012) Rotavirus in adults requiring hospitalization. *Journal of Infection* **64**: 89-95.
- Andersson T, Bjelkmar P, Hulth A, Lindh J, Stenmark S & Widerström M (2013) Syndromic surveillance for local outbreak detection and awareness: evaluating outbreak signals of acute gastroenteritis in telephone triage, web-based queries and over-the-counter pharmacy sales. *Epidemiology & Infection* **142**: 1-11.
- Arias C, Sala MR, Domínguez A, Torner N, Ruíz L, Martínez A, Bartolomé R, de Simón M & Buesa J (2010) Epidemiological and clinical features of norovirus gastroenteritis in outbreaks: a population-based study. *Clinical Microbiology and Infection* **16**: 39-44.
- Belongia EA, MacDonald KL, Parham GL, White KE, Korlath JA, Lobato MN, Strand SM, Casale KA & Osterholm MT (1991) An outbreak of Escherichia coli O157:H7 colitis associated with consumption of precooked meat patties. *Journal of infectious diseases* **164**: 338-343.
- Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P & Kohli E (1999) Prevalence of Group A Rotavirus, Human Calicivirus, Astrovirus, and Adenovirus Type 40 and 41 Infections among Children with Acute Gastroenteritis in Dijon, France. *Journal of clinical microbiology* **37**: 3055-3058.
- Bruce MG, Curtis MB, Payne MM, Gautom RK, Thompson EC, Bennett AL & Kobayashi JM (2003) Lake-Associated Outbreak of Escherichia coli O157:H7 in Clark County, Washington, August *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* **157**: 1016-1021.
- Caccio SM & Ryan U (2008) Molecular epidemiology of giardiasis. *Molecular and biochemical parasitology* **160**: 75-80.
- Camps N, Dominguez A, Company M, Pérez M, Pardos J, Llobet T, Usera MA & Salleras L (2005) A foodborne outbreak of Salmonella infection due to overproduction of egg-containing foods for a festival. *Epidemiology and Infection* **133**: 817.
- Carrique-Mas J, Andersson Y, Petersén B, Hedlund KO, Sjögren N & Giesecke J (2003) A Norwalk-like virus waterborne community outbreak in a Swedish village during peak holiday season. *Epidemiology and Infection* **131**: 737-744.
- CDC (2000) Foodborne outbreak of Group A rotavirus gastroenteritis among college students--District of Columbia, March-April 2000. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **49**: 1131-1133.

- Dalton CB, Mintz ED, Wells JG, Bopp CA & Tauxe RV (1999) Outbreaks of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in American adults: a clinical and epidemiologic profile. *Epidemiology and Infection* **123**: 9-16.
- Daly ER, Roy SJ, Blaney DD, Manning JS, Hill VR, Xiao L & Stull JW (2010) Outbreak of giardiasis associated with a community drinking-water source. *Epidemiology and Infection* **138**: 491-500.
- Deckert AE, Reid-Smith RJ, Tamblyn S, Morrell L, Seliske P, Jamieson FB, Irwin R, Dewey CE, Boerlin P & McEwen SA (2013) Burden of illness and factors associated with duration of illness in clinical campylobacteriosis. *Epidemiology and Infection* **141**: 2536-2546.
- Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, Noel JS, Monroe SS & Glass RI (2001) A prospective case-control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *Journal of infectious diseases* **184**: 10-15.
- Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, Tralka TS, Schooley RT, Gary W & Morens D (1982) Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *Journal of infectious diseases* **146**: 184-189.
- Dominguez A, Broner S, Torner N, Martinez A, Jansa JM, Alvarez J, Barrabeig I, Cayla J, Godoy P, Minguell S, Camps N & Sala MR (2010) Utility of clinical-epidemiological profiles in outbreaks of foodborne disease, Catalonia, 2002 through 2006. *Journal of food protection* **73**: 125-131.
- EFSA & ECDC (2012) The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2012. *EFSA Journal* **12**: 3547.
- Folkhälsomyndigheten (2014) Smittsamma sjukdomar. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/arnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/smittsamma-sjukdomar/> (Hämtad: 2014-05-09).
- Franklin LJ, Fielding JE, Gregory J, Gullan L, Lightfoot D, Poznanski SY & Vally H (2009) An outbreak of *Salmonella* Typhimurium 9 at a school camp linked to contamination of rainwater tanks. *Epidemiology and infection* **137**: 434-440.
- Friedman MS, Roels T, Jane E, Koehler, Feldman L, Bibb WF & Blake P (1999) *Escherichia coli* O157:H7 Outbreak Associated with an Improperly Chlorinated Swimming Pool. *Clinical Infectious Diseases* **29**: 298–303.
- FSA (2000) A Report of the Study of Infectious Intestinal Disease in England HMSO London.
- Gillespie IA (2006) Investigating vomiting and/or bloody diarrhoea in *Campylobacter jejuni* infection. *Journal of Medical Microbiology* **55**: 741-746.
- Goh S, Reacher M, Casemore DP, Verlander NQ, Chalmers R, Knowles M, Williams J, Osborn K & Richards S (2004) Sporadic cryptosporidiosis, North Cumbria, England, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* **10**: 1007-1015.
- Gould LH, Mody RK, Ong KL, Clogher P, Cronquist AB, Garman KN, Lathrop S, Medus C, Spina NL, Webb TH, White PL, Wymore K, Gierke RE, Mahon BE & Griffin PM (2013) Increased Recognition of Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* infections in the United States During 2000–2010: Epidemiologic Features and Comparison with *E. coli* O157 Infections. *Foodborne pathogens and disease* **10**: 453-460.
- Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolome R, Latorre C, Rabella N, Simo M, Bosch A & Pinto RM (2002) Molecular Epidemiology of Astrovirus Infection in Barcelona, Spain. *Journal of Clinical Microbiology* **40**: 133-139.
- Götz H, Ekdahl K, Lindback J, de Jong B, Hedlund KO & Giesecke J (2001) Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clinical infectious diseases* **33**: 622-628.

- Hajdu A, Vold L, Ostmo TA, Helleve A, Helgebostad SR, Krogh T, Robertson L, de Jong B & Nygård K (2008) Investigation of Swedish cases reveals an outbreak of cryptosporidiosis at a Norwegian hotel with possible links to in-house water systems. *BMC infectious diseases* **8**: 152.
- Harada S, Okada M, Yahiro S, Nishimura K, Matsuo S, Miyasaka J, Nakashima R, Shimada Y, Ueno T, Ikezawa S, Shinozaki K, Katayama K, Wakita T, Takeda N & Oka T (2009) Surveillance of pathogens in outpatients with gastroenteritis and characterization of sapovirus strains between 2002 and 2007 in Kumamoto Prefecture, Japan. *Journal of Medical Virology* **81**: 1117-1127.
- Hedberg CW, Palazzi-Churas KL, Radke VJ, Selman CA & Tauxe RV (2007) The use of clinical profiles in the investigation of foodborne outbreaks in restaurants: United States, 1982–1997. *Epidemiology and Infection* **136**: 65-72.
- Horn B & Lake R (2013) Incubation period for campylobacteriosis and its importance in the estimation of incidence related to travel. *Euro Surveillance* **18**.
- Hunter PR & Thompson RC (2005) The zoonotic transmission of Giardia and Cryptosporidium. *Int J Parasitol* **35**: 1181-1190.
- İnce OT, Yalçın SS, Yurdakök K, Özmert EN, Aydın A, Barış Z & Gür D (2012) Salmonella Gastroenteritis in Children (Clinical Characteristics and Antibiotic Susceptibility): Comparison of the Years 1995-2001 and 2002-2008. *The Turkish Journal of Pediatrics* **54**: 465-473.
- Insulander M, Lebbad M, Stenström TA & Svenungsson B (2005) An outbreak of cryptosporidiosis associated with exposure to swimming pool water. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **37**: 354-360.
- Insulander M, Silverlås C, Lebbad M, Karlsson L, Mattsson JG & Svenungsson B (2012) Molecular epidemiology and clinical manifestations of human cryptosporidiosis in Sweden. *Epidemiology and Infection* **141**: 1009-1020.
- Iwarson S (2011) *Infektionsmedicin: epidemiologi, klinik, terapi*. Säve förlag, Sävedalen.
- Jakab F, Péterfai J, Meleg E, Bányai K, Mitchell D & Szűcs G (2005) Comparison of clinical characteristics between astrovirus and rotavirus infections diagnosed in 1997 to 2002 in Hungary. *Acta Paediatrica* **94**: 667-671.
- Johansson HPJ, Bergentoft K, Larsson PA, Magnusson G, Widell A, Thorhagen M & Hedlund K-O (2005) A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **37**: 200-204.
- Johansson PJH, Torvén M, Hammarlund AC, Björne U, Hedlund KO & Svensson L (2002) Food-Borne Outbreak of Gastroenteritis Associated with Genogroup I Calicivirus. *Journal of Clinical Microbiology* **40**: 794-798.
- Kaplan J, Feldman R, DSCampbell, Lookabaugh C & Gary G (1982) The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *American Journal of Public Health* **72**: 1329-1332.
- Katz DE, Heisey-Grove D, Beach M, Dicker RC & Matyas BT (2006) Prolonged outbreak of giardiasis with two modes of transmission. *Epidemiology and Infection* **134**: 935-941.
- Lee LE, Cebelinski EA, Fuller C, Keene WE, Smith K, Vinjé J & Besser JM (2012) Sapovirus Outbreaks in Long-Term Care Facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002–2009. *Emerging Infectious Diseases* **18**: 873-876.
- Lee RM, Lessler J, Lee RA, Rudolph KE, Reich NG, Perl TM & Cummings DA (2013) Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* **13**: 446.
- Lindberg T & Lindqvist R (2005) Dricksvatten och mikrobiologiska risker Livsmedelsverkets rapportserie nr 28 – 2005, Livsmedelsverket, Uppsala.

- Lindblad M, Westöö A, Lindqvist R, Hjertqvist M & Andersson Y (2009) Matförgiftningar i Sverige - analys av rapporterade matförgiftningar 2003-2007 Livsmedelsverkets rapportserie nr 16 – 2009, Livsmedelsverket, Uppsala.
- Livsmedelsverket (2014) Risker med mat. <http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/> (Hämtad: 2014-05-09).
- Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J & Brown DWG (2004) Clinical Manifestation of Norovirus Gastroenteritis in Health Care Settings. *Clinical Infectious Diseases* **39**: 318-324.
- Nordgren J, Kindberg E, Lindgren P-E, Matussek A & Svensson L (2010) Norovirus Gastroenteritis Outbreak with a Secretor-independent Susceptibility Pattern, Sweden. *Emerging Infectious Diseases* **16**: 81-87.
- Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T, Minekawa Y, Utagawa E, Yamazaki S, Inouye S, Grohmann GS, Monroe SS, Stine SE, Carcamo C, Ando T & Glass RI (1994) A Large Outbreak of Acute Gastroenteritis Associated with Astrovirus among Students and Teachers in Osaka, Japan. *The Journal of Infectious Diseases* **1970**: 439-443.
- Olesen B, Neimann J, Bottiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KEP, Kroghfelt K, Petersen E, Molbak K & Gerner-Smidt P (2005) Etiology of Diarrhea in Young Children in Denmark: a Case-Control Study. *Journal of Clinical Microbiology* **43**: 3636-3641.
- Ootsuka Y, Yamashita Y, Ichikawa T, Kondo R, Oseto M, Katayama K, Takeda N & Oka T (2009) Molecular characterization of sapoviruses detected in sporadic gastroenteritis cases in 2007 in Ehime Prefecture, Japan. *Japanese journal of infectious diseases* **62**: 246-248.
- Paunio M, Pebody R, Keskimäki M, Kokki M, Ruutu P, Oinonen S, Vuotari V, Siitonen A, Lahti E & Leinikki P (1999) Swimming-associated outbreak of Escherichia coli O157:H7. *Epidemiology and Infection* **122**: 1-5.
- Riera-Montes M, Brus Sjölander K, Allestam G, Hallin E, Hedlund KO & Löfdahl M (2011) Waterborne norovirus outbreak in a municipal drinking-water supply in Sweden. *Epidemiology and Infection* **139**: 1928-1935.
- Rimhanen-Finne R, Hänninen M-L, Vuento R, Laine J, Jokiranta TS, Snellman M, Pitkänen T, Miettinen I & Kuusi M (2010) Contaminated water caused the first outbreak of giardiasis in Finland, 2007: A descriptive study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **42**: 613-619.
- Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y & Koopmans M (2002) Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases* **35**: 246-253.
- Rosenberg ML, Koplan JP, Wachsmuth IK, Wells JG, Gangarosa EJ, Guerrant RL & Sack DA (1977) Epidemic diarrhea at Crater Lake from enterotoxigenic Escherichia coli. A large waterborne outbreak. *Annals of internal medicine* **86**: 714-718.
- Ruggeri FM & Fiore L (2013) Advances in understanding of rotaviruses as a food- and waterborne pathogen and progress with vaccine development. *Viruses in food and water – Risk, surveillance and control*, Vol. 249 (Nigel C, ed. eds.), sid: 362-383. Woodhead publishing Cambridge.
- Sala-Farré MR, Broner S, Moreno A, Arias C, Godoy P, Minguell S, Martínez A, Torner N, Bartolomé R, de Simón M, Guix S & Domínguez A (2013) Cases Of Acute Gastroenteritis Due To Calicivirus In Outbreaks: Clinical Differences By Age And Etiologic Agent. *Clinical Microbiology and Infection* **20**: 793–798.
- Setzer C & Domino ME (2004) Medicaid outpatient utilization for waterborne pathogenic illness following Hurricane Floyd. *Public health reports* **119**: 472-478.

- Sharp TW, Hyams KC, Watts D, Trofa AF, Martin GJ, Kapikian AZ, Green KY, Jiang X, Estes MK, Waack M & et al. (1995) Epidemiology of Norwalk virus during an outbreak of acute gastroenteritis aboard a US aircraft carrier. *Journal of medical virology* **45**: 61-67.
- Steen K & Damsgaard E (2007) Giardiaepidemien i 2004 og Bergen Legevakt. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* **127**: 187-189.
- Stuart JM, Orr HJ, Warburton FG, Jeyakanth S, Pugh C, Morris I, Sarangi J & Nichols G (2003) Risk factors for sporadic giardiasis: a case-control study in southwestern England. *Emerging infectious diseases* **9**: 229-233.
- Svenungsson B, Lagergren Å, Ekwall E, Evengård B, Hedlund KO, Kärnell A, Löfdahl S, Svensson L & Weintraub A (2000) Enteropathogens in Adult Patients with Diarrhea and Healthy Control Subjects: A 1-Year Prospective Study in a Swedish Clinic for Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* **30**: 770-778.
- Swerdlow DL, Woodruff BA, Brady RC, Griffin PM, Tippen S, Donnell HD, Jr., Geldreich E, Payne BJ, Meyer A, Jr., Wells JG & et al. (1992) A waterborne outbreak in Missouri of Escherichia coli O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Annals of internal medicine* **117**: 812-819.
- Toljander J & Karnehed N (2012) A descriptive study of behavioural patterns associated with gastrointestinal illness in the general Swedish population. *Journal of Public Health and Epidemiology* **4**: 30-33.
- Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS & Glass RI (2006) Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. *Clinical infectious diseases* **42**: 964-969.
- Usuku S, Kumazaki M, Kitamura K, Tochikubo O & Noguchi Y (2008) An outbreak of food-borne gastroenteritis due to sapovirus among junior high school students. *Japanese journal of infectious diseases* **61**: 438-441.
- Vandenberg O, Peek R, Souayah H, Dediste A, Buset M, Scheen R, Retore P, Zissis G & Gool Tv (2006) Clinical and microbiological features of dientamoebiasis in patients suspected of suffering from a parasitic gastrointestinal illness: A comparison of Dientamoeba fragilis and Giardia lamblia infections. *International Journal of Infectious Diseases* **10**: 255-261.
- Widerström M, Schonning C, Lilja M, Lebbad M, Ljung T, Allestam G, Ferm M, Björkholm B, Hansen A, Hiltula J, Langmark J, Lofdahl M, Omberg M, Reuterwall C, Samuelsson E, Widgren K, Wallensten A & Lindh J (2014) Large Outbreak of Cryptosporidium hominis Infection Transmitted through the Public Water Supply, Sweden. *Emerging infectious diseases* **20**: 581-589.
- Wyatt RG, Dolin R, Blacklow NR, DuPont HL, Buscho RF, Thornhill TS, Kapikian AZ & Chanock RM (1974) Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers. *The Journal of infectious diseases* **129**: 709-714.
- Yamamoto N, Urabe K, Takaoka M, Nakazawa K, Gotoh A, Haga M, Fuchigami H, Kimata I & Iseki M (2000) Outbreak of cryptosporidiosis after contamination of the public water supply in Saitama Prefecture, Japan, in 1996. *Kansenshogaku Zasshi* **74**: 518-526.
- Zomer TP, De Jong B, Kühlmann-Berenzon S, Nyrén O, Svenungsson B, Hedlund KO, Ancker C, Wahl T & Andersson Y (2009) A foodborne norovirus outbreak at a manufacturing company. *Epidemiology and Infection* **138**: 501.

1. Exponeringsuppskattningar av kemiska ämnen och mikrobiologiska agens – översikt samt rekommendationer om arbetsgång och strategi av S Sand, H Eneroth, B-G Ericsson och M Lindblad.
2. Fusariumsvampar och dess toxiner i svenskodlad vete och havre – rapport från kartläggningsstudie 2009-2011 av E Fredlund och M Lindblad.
3. Colorectal cancer-incidence in relation to consumption of red or precessed meat by PO Darnerud and N-G Ilbäck.
4. Kommunala myndigheters kontroll av dricksvattenanläggningar 2012 av C Svärd, C Forslund och M Eberhardson.
5. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2011 och 2012 av P Fohgelberg, A Jansson och H Omberg.
6. Vad är det som slängs vid utgången hållbarhetsdatum? – en mikrobiologisk kartläggning av utvalda kylvaror av Å Rosengren.
7. Länsstyrelsernas rapportering av livsmedelskontrollen inom primärproduktionen 2012 av L Eskilson och S Sylvén.
8. Riksmaten – vuxna 2010-2011, Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige av E Amcoff, A Edberg, H Enghart Barbieri, A K Lindroos, C Nälsén, M Pearson och E Warensjö Lemming.
9. Matfett och oljor – analys av fettsyror och vitaminer av V Öhrvik, R Grönholm, A Staffas och S Wretling.
10. Revision av Sveriges livsmedelskontroll 2013 – resultat av länsstyrelsernas och Livsmedelsverkets revisioner av kontrollmyndighete av A Rydin, G Engström och Å Eneroth.
11. Kontrollprogrammet för tvåskaliga blötdjur – Årsrapport 2011-2013 – av M Persson, B Karlsson, SMHL, M Hellmér, A Johansson, I Nordlander och M Simonsson.
12. Riskkaraktärisering av exponering för nitrosodimetylamin (NDMA) från kloramin använt vid dricksvattenberedning av K Svensson.
13. Risk- och nyttovärdering av sänkt halt av nitrit och koksalt i charkuteriprodukter – i samband med sänkt temperatur i kylkedjan av P O Darnerud, H Eneroth, A Glynn, N-G Ilbäck, M Lindblad och L Merino.
14. Kommuners och Livsmedelsverkets rapportering av livsmedelskontrollen 2013 av L Eskilson och M Eberhardson.
15. Rapport från workshop 27-28 november 2013. Risk- och sårbarhetsanalys – från jord till bord. Sammanfattning av presentationer och diskussioner.
16. Risk- och nyttovärdering av nöter – sammanställning av hälsoeffekter av nötkonsumtion av J Bylund, H Eneroth, S Wallin och L Abramsson-Zetterberg.
17. Länsstyrelsernas rapportering av livsmedelskontrollen inom primärproduktionen 2013 av L Eskilson, S Sylvén och M Eberhardson.
18. Bly i viltkött – ammunitionrester och kemisk analys, del 1 av B Kollander och B Sundström, Livsmedelsverket, F Widemo, Svenska Jägareförbundet och E Ågren, Statens veterinärmedicinska anstalt.  
Bly i viltkött – halter av bly i blod hos jägarfamiljer, del 2 av K Forsell, I Gyllenhammar, J Nilsson Sommar, N Lundberg-Hallén, T Lundh, N Kotova, I Bergdahl, B Järholm och P O Darnerud.  
Bly i viltkött – riskvärdering, del 3 av S Sand och P O Darnerud.  
Bly i viltkött – riskhantering, del 4 av R Bjerselius, E Halldin Ankarberg och A Kautto.
19. Bra livsmedelsval baserat på nordiska näringsrekommendationer 2012 av H Eneroth, L Björck och Å Brugård Konde.
20. Konsumtion av rött kött och charkuteriprodukter och samband med tjock- och ändtarmscancer – risk och nyttohanteringsrapport av R Bjerselius, Å Brugård Konde och J Sanner Färnstrand.
21. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2013 av I Nordlander, B Aspenström-Fagerlund, A Glynn, A Törnkvist, T Cantillana, K Neil Persson, Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
22. Kartläggning av shigatoxin-producerande *E.coli* (STEC) på nötkött och bladgrönsaker av M Egervärn och C Flink.
23. The Risk Thermometer – a tool for comparing risks associated with food consumption, draft report by S Sand, R Bjerselius, L Busk, H Eneroth, J Sanner Färnstrand and R Lindqvist.
24. A review of Risk and Benefit Assessment procedures – development of a procedure applicable for practical use at NFS by L Abramsson Zetterberg, C Andersson, W Becker, P O Darnerud, H Eneroth, A Glynn, R Lindqvist, S Sand and N-G Ilbäck.
25. Fisk och skaldjur, metaller i livsmedel – fyra dicenniers analyser av L Jorhem, C Åstrand, B Sundström, J Engman och B Kollander.
26. Bly och kadmium i vetetabilier odlade kring Rönnskärsverken, Skelleftehamn 2012 av J Engman, B Sundström och L Abramsson Zetterberg.
27. Bättre måltider i äldreomsorgen – vad har gjorts och vad behöver göras av K Lilja, I Stevén och E Sundberg.
28. Slutredovisning av regeringsuppdrag om näringsriktig skolmat samt skolmåltidens utformning 2012-2013 av A-K Quetel och E Sundberg.



1. Spannmål, fröer och nötter -Metaller i livsmedel, fyra decenniers analyser av L Jorhem, C Åstrand, B Sundström, J Engman och B Kollander.
2. Konsumenters förståelse av livsmedelsinformation av J Grausne, C Gössner och H Enghardt Barbieri.
3. Slutrapport för regeringsuppdraget att inrätta ett nationellt kompetenscentrum för måltider i vård, skola och omsorg av E Sundberg, L Forsman, K Lilja, A-K Quetel och I Stevén.
4. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2013 av A Jansson, P Fohgelberg och A Widenfalk.
5. Råd om bra matvanor – risk- och nyttohanteringsrapport av Å Brugård Konde, R Bjerselius, L Haglund, A Jansson, M Pearson, J Sanner Färnstrand och A-K Johansson.
6. Närings- och hälsopåståenden i märkning av livsmedel – en undersökning av efterlevnaden av reglerna av P Bergkvist, A Laser-Reuterswärd, A Göransdotter Nilsson och L Nyholm.
7. Serveras fet fisk från Östersjön på förskolor och skolor, som omfattas av dioxinundantaget av P Elvingsson.
8. The Risk Thermometer – A tool for risk comparison by S Sand, R Bjerselius, L Busk, H Eneroth, J Sanner Färnstrand and R Lindqvist.
9. Revision av Sveriges livsmedelskontroll 2014 – resultat av länsstyrelsernas och Livsmedelsverkets revisioner av kontrollmyndigheter av A Rydin, G Engström och Å Eneroth.
10. Kommuners och Livsmedelsverkets rapportering av livsmedelskontrollen 2014 av L Eskilsson och M Eberhardson.
11. Bra livsmedelsval för barn 2-17 år – baserat på nordiska näringsrekommendationer av H Eneroth och L Björck.
12. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2014 av I Nordlander, B Aspenström-Fagerlund, A Glynn, A Törnkvist, T Cantillana, K Neil Persson, Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
13. Biocidanvändning och antibiotikaresistens av J Bylund och J Ottoson.
14. Symtomprofiler – ett verktyg för smittspårning vid magsjukesbrott av J Bylund, J Toljander och M Simonsson.