

Rävens dvärgbandmask

Riskvärderingsrapport

av Roland Lindqvist

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	4
Summary	5
Bakgrund	6
Metod	7
Faroidentifiering	8
Farokarakterisering	9
Exponeringsuppskattning	10
Riskkaraktärisering - Svar på frågorna	12
Inledning	12
Övergripande frågeställning:	12
Specifika frågor:	12
Referenser	15
Appendix 1	17
Appendix 2	18

Förord

Livsmedelsverket arbetar för att skydda konsumenternas intressen genom att arbeta för säker mat och bra dricksvatten, att informationen om maten är pålitlig så ingen blir lurad och för att främja bra matvanor.

En av Livsmedelsverkets uppgifter är att ta fram och förvalta olika konsumentråd som rör livsmedel och dricksvatten. Råden baseras på vetenskapliga rön och behöver löpande uppdateras.

Livsmedelsverkets rapport nr 7 - 2017 om rävens dvärgbandmask består av två delar, där del 1 är en riskhanteringsrapport och del 2 är en oberoende riskvärdering eller kunskapsöversikt.

I denna rapport del 2 redovisas en riskvärdering/kunskapsöversikt som är uppdaterad utifrån aktuellt kunskapsläge i ämnet. Den har tagits fram och sammanställts av Livsmedelsverkets experter inom området mikrobiologi.

Rapporten har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets råds- och beredskapsavdelning och besvarar både allmänna samt specifika frågeställningar. Den är uppdelad i faroidentifiering, farokarakterisering, exponeringsuppskattning och riskkarakterisering, där de specifika frågeställningarna besvaras. I riskvärderingen ingår inte åtgärdsförslag till hur eventuella risker ska hanteras. Det redovisas i motsvarande riskhanteringsrapport.

Följande personer har arbetat med att ta fram denna rapport:

Roland Lindqvist, teamchef biologiska faror.

Jakob Ottoson, mikrobiolog, har kvalitetsgranskat texten.

Livsmedelsverket juli 2017

Sammanfattning

Livsmedelsverket har för närvarande inga råd om hur konsumenter ska hantera och förhålla sig till risker med rävens dvärgbandmask i exempelvis bär, svamp och grönsaker. Detta beslut bygger på Livsmedelsverkets riskvärdering från 2011. Sen dess har bland annat en landsomfattande övervakning och uppföljande studier gjorts på skjutna rävar och mellan-vårdar. Ett uppdaterat underlag behöver därför tas fram för att ligga till grund för beslut om hantering av risker med rävens dvärgbandmask.

De generella slutsatserna från den tidigare riskvärderingen gäller fortfarande. En traditionell riskvärdering baserad på uppskattning av exponering och dos-respons är fortfarande inte möjlig då dessa data saknas. Även möjligheten att besvara frågorna begränsas starkt av bristen på kunskap om smittvägarna och effekten av hanteringsåtgärder. Den låga förekomsten av alveolär echinococcus (AE) och de långa inkubationstiderna försvårar epidemiologiska studier. Betydelsen av livsmedel och dricksvatten som smittväg är därför okänd. De riskfaktorer som oftast kunnat identifieras är sådana som är relaterade till boende, arbete eller aktiviteter i lantlig miljö och det går inte från de epidemiologiska studierna att särskilja vad som är miljö-, livsmedel-, jord-, eller annan smittväg. Bättre svenska data för förekomst i rävar och i mellan-vårdarna har tillkommit vilket gör att exponeringsunderlaget är något bättre än tidigare. Baserat på underlaget kan sägas att sannolikheten för AE liksom för exponering fortfarande är mycket låg. I Sverige har det aldrig rapporterats något inhemskt smittat fall.

Sannolikheten för exponering ökar dock för personer som bor och vistas i områden, särskilt i lantliga miljöer, med räv-populationer med förekomst av dvärgbandmask. Utifrån studier av smittade mellan-vårdar (olika gnagare) verkar sannolikheten för exponering för parasitägg kunna variera stort även inom dessa områden. Utifrån nuvarande begränsade data kan detta antas vara i ängsmarker inom områden där parasiten finns i räv-populationen. Riskfaktorer är särskilt aktiviteter som kan leda till exponering för ägg och kontaminerad jord, som att bo i rurala miljöer, bo på lantgård, och odla sallad. En viss immunitet kan förekomma så att inte alla som infekteras insjuknar. Personer med nedsatt immunförsvar drabbas lättare av AE. I underlaget sammanställs ett allmänt uppdaterat kunskapsläge, och specifikt i relation till frågor om effekten av sköljning, handtvätt, torkning av livsmedel, äggöverlevnad, och invandring av mårddhund.

Summary

The Swedish National Food Agency does not have any specific consumer advice in relation to consumers and *Echinococcus multilocularis* (Em) in terms of handling and consumption of for instance berries, vegetables or mushrooms. This decision was based on an overview of the scientific data up to 2011 after the first detection of Em in foxes in Sweden. Since then more data has become available and it was considered timely to update the overview by collecting evidence in response to a set of risk management questions to have a better basis for decisions on risk management of Em and food.

The general conclusions from the first overview are still considered valid. A full risk assessment based on an exposure assessment and dose-response modeling is still not possible due to data gaps. The possibility to respond to the risk management questions were also limited by data gaps on transmission routes and on the impact of different risk management actions. The low incidence of alveolar echinococcosis (AE) and long incubation times limit the possibility to carry out epidemiologic studies and to identify transmission routes. Thus, the importance of food and drinking water as transmission routes is unknown. Identified risk factors for AE are commonly those associated with being a resident, or working or carrying out other activities in rural environments. This makes it hard to separate between environmental, soil, food, animal, or other routes of transmission.

New Swedish data on the occurrence of Em in foxes and intermediate hosts have improved the basis for an exposure assessment to some extent. The probability of AE as well as exposure to Em eggs is still considered very low. In Sweden no domestic case of AE has been reported. The probability of any exposure may increase for people living, or spending time, in specific areas, especially rural environments with populations of foxes where Em has been detected. Based on new studies of intermediate rodent hosts carrying Em the probability of egg exposure may vary widely also within areas with positive foxes. The very limited data indicate that fields and meadow lands within Em positive areas may be areas with higher probability of exposure. Risk factors include activities that may lead to exposures to eggs and contaminated soil, such as living in rural environments, living on a farm, and to grow lettuce. Humans appear to have some immunity against the disease so that not all people infected become symptomatic. Persons with deficient immune response may be more vulnerable to disease. This report summarizes new information, specifically in relation to risk management questions on the effect of rinsing of food, hand washing, drying of vegetables, fruits and berries, egg survival, and migration of the raccoon dog into Sweden.

Bakgrund

Rävens dvärgbandmask (*Echinococcus multilocularis*) påvisades för första gången i Sverige hos en räv som sköts i Uddevallatrakten i december 2010. Efter fyndet infördes en intensifierad övervakning och för närvarande har fynd gjorts i olika typer av prover från Uddevalla, Katrineholm, Borlänge, Gnesta/Nyköping och Vetlanda/Växjö ([1, 2]).

Räven är huvud-värd för parasiten som lägger ägg vilka kommer ut med värdjurets avföring, och kan tas upp av smågnagare och utvecklas till s.k. blåsmaskar. När en räv eller hund äter en smittad gnagare utvecklas blåsmaskarna till nya dvärgbandmaskar vars ägg kan spridas med värdjurets avföring i en ny cykel. Om människor får i sig parasitägg kan blåsmaskar utvecklas i människokroppen och orsaka den ovanliga men mycket allvarliga sjukdomen alveolär echinococcus. Parasiten etablerar sig i lever och lungor där den bildar cystliknande formationer som växer tumörartat, men kan också förekomma i andra organ och vävnader. Obehandlad så närmar sig dödligheten 100 %.

Livsmedelsverket har inga råd om hur konsumenter ska hantera och förhålla sig till risker med rävens dvärgbandmask i exempelvis bär, svamp och grönsaker. Detta beslut bygger på en riskvärdering från 2011 utförd av Risk- och nyttaavdelningen och tog fasta på att risken att bli sjuk är ytterst liten. Sen dess har en landsomfattande övervakning och uppföljande studier gjorts på skjutna rävar och mellan-värdar från tidigare smittade områden. Ett uppdaterat underlag behöver tas fram inom ramen för Råd i Köket för att ligga till grund för förnyat beslut om hantering av risker med rävens dvärgbandmask.

Metod

Frågorna besvarades med hjälp av tidigare underlag och insamlad information från en förnyad identisk litteratursökning i PubMed som för den tidigare riskvärderingen, kompletterade med lämpliga artiklar funna i översiktsartiklarna (Sökord och databaser se appendix i tidigare underlag). Endast litteratur som publicerats de senaste 5 åren ingick i den förnyade litteratursökningen. Totalt hittades i sökningen 82 artiklar vid sökningen varav 24 bedömdes kunna vara relevanta för detta underlag.

Det tidigare underlaget är fortfarande relevant och kan läsas för kompletterande information (se appendix). Fokus i det nya underlaget ligger på att besvara frågorna genom att redovisa relevant och särskilt ny information sedan förra underlaget.

Faroidentifiering

Rävens dvärgbandmask, *Echinococcus multilocularis* (Em), har en livscykel som inkluderar flera olika stadier vilka genomgås i en mellanvärd (gnagare) och en definitiv värd (till exempel räv, fjällräv, hund, mårddhund, andra hunddjur). Människan är en oavsiktlig ("accidental") värd i den meningen att utvecklingen och spridningen av masken når en återvändsgräns. Andra oavsiktliga värdar där utvecklingen av parasiten inte är fullständig är vildsvin och tamsvin.

Människan kan exponeras för ägg utsöndrade i avföring via olika smittvägar, t ex direktkontakt med räv, hund eller deras avföring, via livsmedel, vatten, inandning av aerosoler. Den låga humanincidensen och långa tiden mellan exponering och symptom försvårar analysen av smittvägar och trender. Den relativa betydelsen av olika smittvägar är därför dåligt känd. I Sverige har det aldrig rapporterats något inhemskt smittat fall ([3]).

En översikt av utvecklingen inom Europa det senaste decenniet rapporterar att det är en ökande förekomst av Em i räv-populationer och att utbredningen har ökat i och med att den påvisas i länder som tidigare varit fria från parasiten ([4]). Parallellt har det varit en ökning av populationer av rävar som lever omkring och i anslutning till urbana områden. Anledningar som förts fram som förklaring till utvecklingen är ökade förflyttningar av hundar, vilda djurs vandringar, globalisering, och förändrade attityder till rävar ([4, 5, 6]).

Det har också i flera länder rapporterats om en ökning av antalet fall av alveolär echinococcus (AE) (Schweiz, Frankrike, Österrike, Lettland, [4, 6]), eller gjorts riskvärderingar där en ökning av antalet humanfall förväntas men där ökningen inte syns ännu på grund av den långa inkubationstiden (<5 upp till 15 år) (Holland, [7]).

I länder där AE förekommer anses den vara ovanlig ("rare") med incidenser på 0.03 till 0.30 fall per 100 000 invånare och år. Dessa siffror är dock lite missvisande eftersom Em i rävar främst förekommer i vissa geografiska områden, och det är där som risken för exponering är störst (Se figur 1, [8]). Incidensen¹ av AE i områden med högst prevalens (upp till 50-75%) av Em i rävar är högre och anges vara mellan 4.7 till 8.1 fall per 100 000 invånare och år ([9]). Det kan noteras att utbredningen i Sverige avbildad på kartan inte helt stämmer med alla aktuella fynd men att prevalensen i Sverige ligger på mindre än 1 % att jämföra med hög-prevalensländerna där andelen smittade rävar ligger över 10 % (se tabell 1 i appendix för prevalens per land). Den i flera länder ökande trenden av AE anses inte enbart bero på den ökande förekomsten ibland värddjuret utan också på ett ökande antal personer med nedsatt immunsystem.

För figur, se figur 3 i referens [8]

Figur 1. Prevalens av E. multilocularis i räv-populationer i Europa från år 2000 och framåt ([8]). Utbredningen i Sverige avbildad på kartan stämmer inte helt med alla aktuella fynd.

Utöver räv finns det även andra värdar för *E. multilocularis* som kan utsöndra ägg i avföringen vilka kan smitta människor via samma smittvägar som för räven. Den relativa betydelsen av olika smittvägar är dock okänd för dessa också. En av de som särskilt uppmärksammats i Sverige och

¹ Incidens = antalet nya fall i en viss population under en avgränsad tid
Prevalens = andel individer i en population som har en given sjukdom eller ett givet tillstånd

Finland är mårddhunden. Mårddhunden är ett hunddjur som ännu är sällsynt i Sverige [1]. Den har kommit till Sverige via Finland, dit mårddhunden invandrat från Ryssland. Mårddhunden är en så kallad invasiv art, en art som sprider sig från sitt ursprungliga område till nya områden där den inte har några naturliga fiender. Mårddhunden är internationellt sett en stor spridare av smittor som rabies, rävens dvärgbandmask *Echinococcus multilocularis* och hundens dvärgbandmask, *Echinococcus granulosus*. Av de mårddhundar som hittills fångats in i Sverige och undersökts inom ramen för det så kallade mårddhundsprojektet (Svenska Jägareförbundet) har inget djur varit smittat med dvärgbandmask (eller rabies)[1]. I Finland bedrivs en aktiv jakt på mårddhunden för att minska risken att den bidrar till en ökad spridning av smittorna om de kommer in i Finland. Rävens dvärgbandmask har aldrig påvisats i Finland, varken hos räv eller hos mårddhund ([10], [8]).

Farokarakterisering

Inkubationstiden uppskattas till mellan 5-15 år, och det är främst levern som angrips men infektionen kan också spridas till närliggande organ. Obehandlad så närmar sig dödligheten vid human AE 100 %. Behandling med kemoterapi resulterar i bästa fall i begränsad eller stoppad tillväxt av parasiten och måste vara livslång. En genomgång av 559 registrerade fall mellan 1982-2000 visade en ganska jämn könsfördelning (46 % män, 54 % kvinnor). Omkring 2 % var yngre än 20 år och 88 % var äldre än 69 år. Fyra barn hade insjuknat, 5-7 år gamla, och av dessa hade 2 nedsatt immunförsvar ([11]).

Kostnaden per patient är mycket hög, 2008 uppskattades den till € 110 000 per fall [12]. En bidragande faktor till detta är att sjukdomen ofta inte upptäcks förrän i ganska långt framskridet skede vilket nödvändiggör livslång kemoterapi och andra komplicerade behandlingar (endoskopi, leverkirurgi), eller till och med levertransplantation [4]. Ökad överlevnad för drabbade patienter gör att kostnaderna kan förväntas öka.

Den ökande andelen av personer med nedsatt immunförsvar har förts fram som en bidragande anledning till ökningen av antalet fall av AE ([6]). Den låga incidensen och långa inkubationstiden jämfört med hos huvud- och mellan-värdarna antyder att människan har en viss inneboende resistens mot Em men bakgrunden till denna resistens är dåligt känd. Rapporterade fall i Europa de senaste 15 åren bland personer med nedsatt immunförsvar inkluderar bland annat patienter som genomgått organtransplantationer eller behandlats för maligna eller kroniska inflammatoriska sjukdomar ([6]). En fransk studie visade att bland AE fall mellan 1982 och 2012 så hade andelen immunnedsatta ökat, och att terapeutisk immunnedsättning låg bakom den mesta av denna ökning ([13]). Screening-studier av blod från symptomfria människor i endemiska områden har påvisat antikroppar (seropositivitet) mot Em hos upp till 2 % av de undersökta personerna ([11]). Sammanfattningsvis verkar vem som helst att kunna drabbas av infektion men data pekar på att flera olika egenskaper hos den mänskliga värden kan påverka resistensen och mottagligheten för infektion. Ingen ny information om dos-respons samband har kunnat hittas. Mottagligheten mellan olika försöksdjur varierar och det verkar finnas en variation i virulens också mellan ägg från maskar isolerade från olika rävar. Enligt Vuitton and Gottstein [14] finns det starka bevis för potentialen att kunna inducera immunitet mot en första, primär, infektion med *E. multilocularis* [14]. Uppskattningar finns att bara 1–10% av de som infekteras utvecklar sjukdomen medan övriga eliminerat infektionen via medfödd eller förvärvad immunitet [4]. Ett faktum som öppnar upp för möjligheten för immunisering som en metod att förebygga eller behandla AE. Det finns alltså inga vetenskapliga data över humana infektionsdoser och respons samband. Det finns tolkningar av tillgängliga data som går ut på att vid en enstaka exponering för *E. multilocularis* ägg är sannolikheten för infektion väldigt låg och det antas därför krävas upprepad exponering över en kortare eller längre tid för att en infektion ska etableras ([11]).

Exponeringsuppskattning

Under perioden 2000 till 2010 övervakades förekomsten av rävens dvärgbandmask i Sverige genom att nästan 3000 hela räv-kroppar samlades in och analyserades. Under dessa elva år påvisades inga rävar som bar på smittan innan det första fyndet gjordes i december 2010 ([15]). Efter det första fyndet och fram till i mitten av juni 2011 undersöktes 2985 rävar. Bland dessa gjordes fyra fynd av rävens dvärgbandmask och på tre platser; två i Västra Götaland, en i Södermanland och en i Dalarna ([1]). Under 2011 samlades också 800 räv-träckprover in från Katrineholmsområdet inom en cirkel på 50 km som också inkluderade en del av Östergötland. Sex av proverna, knappt 0,8 procent, var positiva för rävens dvärgbandmask.

En landsomfattande övervakning mellan 2012-14 påvisade dvärgbandmasken i tre av de 2779 analyserade räv-träckproverna. Dessa prover kom från Uddevalla, Katrineholm och Gnesta ([1]). En SLU-studie inom EU-projektet EMIRO har genomfört fältstudier sedan 2013 för att ta reda på vilken betydelse olika gnagararter har i parasitens livscykel. Förekomst av parasiten har påvisats i två av studieområdena där den inte var känd sedan tidigare, i närheten av Vetlanda/Växjö och Gnesta/Nyköping. Parasiten hittades i vattensork (åtta av 439 dissekerade) och åkersork (en av 187), men inte hos andra undersökta smågnagare (655 skogssorkar och 285 skogsmöss) ([2]). En riktad provtagning, mot områden och miljöer för att öka sannolikheten för fynd, inte en representativ för att få uppfattning om prevalensen har använts i studierna. Med denna metodik rapporteras att det verkar finnas öar i landskapet där parasitförekomsten hos rävar och gnagare är mycket högre än det genomsnitt som anges i den nationella övervakningen. Fynd hos gnagarna gjordes företrädesvis i ängs-, inte i skogsmiljö, och inga fynd gjordes i skogsmus eller skogssork. I Europa är fältsork, som inte finns i Sverige, och en annan typ av vattensork än den svenska de viktigaste mellan-värdarna för Em. I Sverige påvisades parasiten mest i vattensork men av de 8 fynden var larverna bara infektiösa från tre av vattensorkarna. Detta och den låga förekomsten i åkersork antyder att dessa inte är optimala som mellan-värdar vilket kan förklara varför spridning i Sverige ännu inte är så stor ([2]). Men detta är en spekulation och mer data behövs för att kunna dra säkrare slutsatser. Baserat på ovanstående resultat verkar det, liksom i Frankrike ([9]), även i Sverige finnas områden som i högre grad innehåller smittade rävar men även lokalt i dessa områden finns platser där räv-spillning med ägg är vanligare ([2]). Det är här som gnagare men också människor löper större sannolikhet att exponeras för dvärgbandmaskägg ([2]).

För figur, se figur 4 i referens [2]

*Figur 2. Karta som visar provtagningsområden för EMIRO studien och var *E. multilocularis* har påvisats hos rävar, räv-spillning och mellan-värdar ([2]).*

En översiktsartikel över spridningsmodeller för Em identifierar 6 faktorer som viktiga för att förutsäga human sjukdomsburda över tid och för att simulera kontrollstrategier ([16]). Det är 1) tidsfördröjning mellan exponering och infektion, 2) åldersstrukturen för värdjuret, 3) täthetsberoende faktorer (bytesdjur, födo-val), 4) säsongberoende, 5) slumpmässiga faktorer, och 6) spatiala och andra riskfaktorer. De sista illustreras av resultaten av en genomgång av riskfaktorer hos AE fall i Frankrike mellan 1982-2007 ([9]). Den allra viktigaste riskfaktorn var att bo inom endemiska områden med hög förekomst av Em (DAR i figur 3). Inom dessa hade populationer som

bodde lantligt ("rural") och var bönder högst oddskvot² (OR) 66.67, och OR 6.98, för andra personer som inte var bönder. Bland de som inte bodde i rurala områden var risken högre om de odlade ("gardening", OR 4.30)(Figur 3, [9]).

För figur, se figur 2, och tabell 2 i referens [9]

Figur 3. Klassificering av riskfaktorer för AE genom multivariat analys användande klassificering och regressionsträd (CART). I figuren visas också en tabell med oddskvoter för de olika klasserna. Class refererar till nummer i rutan i övre figuren. Modifierad från [9].

En univariat statistisk analys visade en signifikant skillnad ($P < 0,001$) mellan intervjuade patienter och kontroller för följande faktorer: yrke inom jordbruk, att leva inom ett endemiskt område, och i rurala områden (områden med sammanhängande bostäder med $< 2,000$ invånare), att ha en köksträdgård, att äta råa sallader, att ha hanterat en räva åtminstone en gång, eller att ha en hund (Tabell nedan). Däremot fanns inga signifikanta skillnader vad gäller andelen jägare mellan personer med AE och kontroller, och det var lika vanligt att äta "vilda" bär bland AE gruppen som kontroller (91 % jämfört med 91 %). Det var liknande resultat när fall och kontroller inom ett riskområde jämfördes ([9]).

Tabell 1. Riskfaktorer för AE patienter i Frankrike 1982-2007 ([9]).

För tabell tabell 1 i referens [9]

Omständigheter som ökar kontakten med jord vilken kan vara kontaminerad med ägg, att ha hund eller hantera rävar är viktiga riskfaktorer ([9]). En tysk fall-kontroll studie rapporterade också att bönder hade störst risk medan endast de trädgårdsodlare som odlade blad- eller rot-grönsaker hade en ökad risk ([17]). Piarroux et al., ([9]) skriver att äta vilda bär inte föll ut som en riskfaktor. Eftersom en så stor andel plockar och äter bär så skulle eventuella fall ha diagnostiserats bland de miljoner personer som varje år åker på semester till riskområden om detta var en viktig riskfaktor.

AE utvecklas långsamt i människor och latensperioden mellan infektion och diagnos är lång vilket försvårar exponeringsuppskattningen. En ökning bland räva-populationen och en ökad exponering bland människor skulle förmodligen därför inte upptäckas förrän kanske 10–15 år senare. Dessutom kan en ökad förekomst av Em i räva-populationen och av smittade rävar som oftare förekommer i urbana miljöer leda till en ökad risk för köksträdgårdar i stadsmiljö.

Som jämförelse undersöktes i ett endemiskt område i Polen, med hög andel smittade rävar (50 %) och många humanfall (67 fall av totalt 123 fall i Polen under perioden 1990-2011), totalt 103 frukt-, grönsaks- och svampprover insamlade från skog, odlingar, och köksträdgårdar. Parasitens DNA påvisades i 23.3 % av proverna ([18]). Denna höga andel och att även hallon som växer ovan mark innehöll parasit-DNA har föranlett diskussioner i vetenskapliga tidskrifter om eventuellt kontamination av prover vid analys med den känsliga PCR metoden har skett ([19]) vilket författarna har tillbakavisat ([20]).

² OR = oddskvot, mått på hur en egenskap i en population förhåller sig till en annan egenskap i populationen, uttryckt som kvoten mellan oddsen för att ha dessa egenskaper. Odds = sannolikhet för egenskap A, $P(A)$, dividerat med sannolikheten för att inte ha egenskap A, $P(1-A)$. OR är inte samma mått som relativ risk.

Risikkaraktärisering - Svar på frågorna

Inledning

De generella slutsatserna från det förra underlaget gäller fortfarande. En traditionell riskvärdering baserad på uppskattning av exponering och dos-respons är inte möjlig då dessa data saknas. Även möjligheten att besvara frågorna begränsas starkt av bristen på kunskap och kunskapen om smittvägarna är i många fall hypotetisk eller baserad på epidemiologiska studier. Den låga förekomsten av alveolär echinococcus och de långa inkubationstiderna försvårar epidemiologiska studier. Betydelsen av livsmedel och dricksvatten som smittväg är därför okänd. De riskfaktorer som oftast kunnat identifieras är sådana som är relaterade till boende, arbete eller aktiviteter i lantlig miljö och det går inte från de epidemiologiska studierna att särskilja vad som är miljö-, livsmedel-, jord-, eller annan smittväg. Bättre svenska data för förekomst i råvar och i mellanvärdarna har tillkommit vilket gör att exponeringsunderlaget är bättre än tidigare. Baserat på underlaget kan sägas att sannolikheten för AE liksom för exponering fortfarande är mycket låg. I Sverige har det aldrig rapporterats något inhemskt smittat fall ([3]). Sannolikheten för exponering ökar dock för personer som bor och vistas i områden, särskilt i rurala miljöer, med förekomst av råv-populationer med dvärgbandmask. Särskilt vid aktiviteter som leder till exponering för kontaminerad jord eller råvar. En viss immunitet kan förekomma så att inte alla som infekteras insjuknar och personer med nedsatt immunförsvar är mer utsatta för AE.

Övergripande frågeställning:

Rådgivningsavdelningen behöver ett uppdaterat beslutsunderlag (RN001_2011) utifrån nya nationella och internationella data. Underlaget ska ligga till grund för beslut om Livsmedelsverkets hantering av risker med rävens dvärgbandmask.

Specifika frågor:

Utgå från befintligt underlag RN001_2011 och gör en uppdaterad riskbedömning av risken för infektion av rävens dvärgbandmask (*Echinococcus multilocularis*) via bär, svamp och grönsaker i Sverige.

1. Finns det stöd för råd att behöva skölja och koka bär innan de ska ätas? Motivera svaret.

Bakgrunden till att ett råd inte togs fram var bedömningen att sannolikheten för exponering var mycket låg samt att underlaget för att bedöma effekten av sköljning var dåligt, det vill säga data saknades över hur mycket halter och därmed risker reduceras vid sköljning. I det läget togs ett hanteringsbeslut angående att inte ta fram något råd.

Frågeställningen blir alltså om det finns något nytt stöd för sköljning och om bedömningen av sannolikheten för exponering har ändrats.

Sköljning: Sköljning med vatten som en åtgärd att minska exponeringen för parasitägg rekommenderas av myndigheterna i flera av de endemiska länderna ([21]). Rekommendationen grundar sig i mycket på ”sunt förnuft” och till viss del på epidemiologiska studier av riskfaktorn att äta osköljda grönsaker/frukter jämfört med sköljda ([17]). Dokumentation som visar på effektiviteten av att skölja dessa livsmedel saknas. Sköljning av vegetabilier med kranvatten har använts som upparbetningsmetod för att isolera ägg från naturligt kontaminerade livsmedel för senare analys. Den studien påvisade visserligen inte *E. multilocularis* (förmodligen för att den inte förekom i provet), men *E. granulosus* ägg, vilket ger stöd för att sköljning verkligen får bort en del av äggen ([22]). Sköljning förväntas därför kunna reducera halten ägg och reducera risken. Effekten varierar förmodligen med hur sköljning görs och hur mycket vatten som används. I Federers et al., studie utgjordes ett prov av cirka 50 kg grönsaker och 10 kg frukt ([22]).

Exponering: Smittvägen via livsmedel är fortfarande oklar och det har inte kommit nya studier som stärker vegetabilier, frukt, svamp som smittväg men konsumtion av livsmedel är en klart möjlig smittväg. En polsk studie har rapporterat hög förekomst av Em DNA i vegetabilier, frukt och svamp inom ett endemiskt område med stor population smittade rävar och över hälften av Polens 123 rapporterade humanfall mellan 1990 och 2011 ([18]). De rapporterade nivåerna i studien har ifrågasatts ([19]) men författarna hävdar att nödvändiga kvalitetskontroller gjordes och att resultaten stämmer ([20]). Sannolikheten för human exponering kan antas vara oregelbundet fördelad i områden med högre risk. Utifrån nuvarande bristfälliga data kan detta antas vara i ängsmarker inom områden där parasiten finns i räv-populationen.

2. Vilken haltreducerande effekt har handtvätt på rävens dvärgbandmask?

Noggrann handtvätt med tvål och vatten efter arbete där händerna kan kontamineras av ägg, t ex trädgårdsarbete, är en vanlig rekommendation ([21]). Det finns inga direkta studier av handtvätt och *E. multilocularis* men eftersom äggen förekommer på spillning, jord, och växtrester, och handtvätt sköljer bort dessa borde exponeringen minska vid handtvätt.

3. Hur påverkar torkning av till exempel blåbär överlevnaden av dvärgbandmaskens ägg?

Det finns ingen specifik information om torkning av specifika livsmedel och hur äggen överlever i dessa.

Äggen verkar överleva bra i fuktig jord men är känsliga för uttorkning. Vid +4 °C och en hög fuktighet, 85-95% relativ humiditet, förlorade äggen infektionsförmågan efter 111 dagar. Vid +25 °C och 27 % relativ humiditet försvann infektionsförmågan efter mellan 24 och 48 timmar (3 fältsorkar testade; [23]) och vid 43 °C och 15 % relativ humiditet efter 2 timmar (8 fältsorkar testade). I luft vid +45°C och 85-95% relativ humiditet försvann infektionsförmågan efter 3 timmar (3 fältsorkar testade, [23]).

Slutsatsen är att torkning av livsmedel, särskilt vid lite högre temperaturer, borde ha en potential för att minska överlevnaden av dvärgbandmaskens ägg men stödet för denna slutsats är indirekt.

4. Hur länge kan dvärgbandmaskens ägg överleva under de förhållanden som råder under en normal svensk sommar vad avser genomsnittlig temperatur och luftfuktighet?

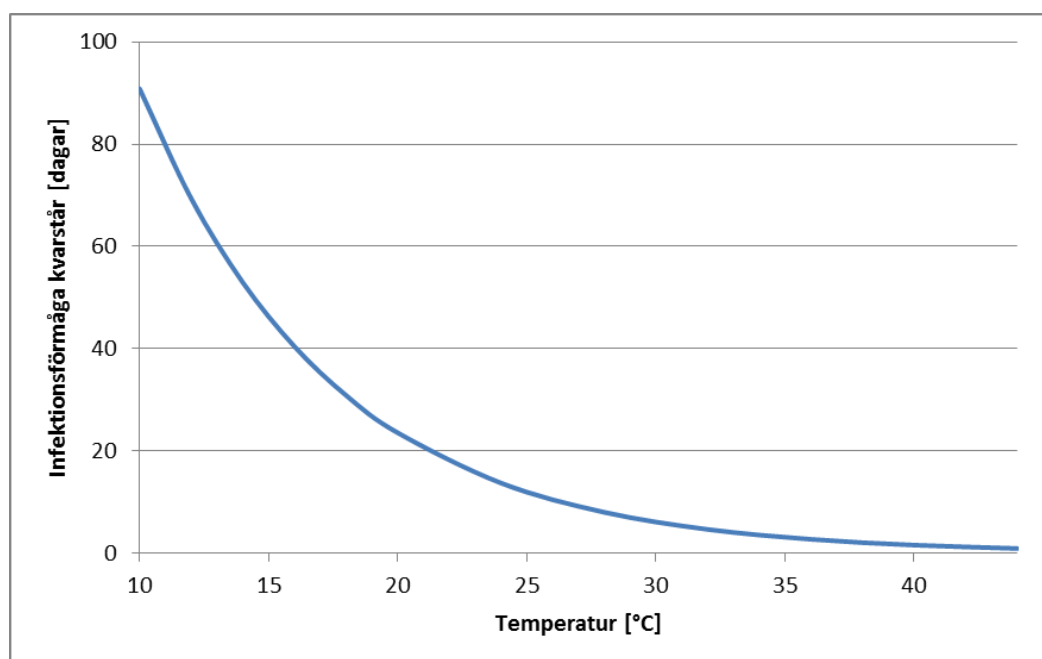
Inga nya data sedan förra värderingen vilka sammanfattas nedan.

Det infektiösa stadiet i dvärgbandmaskens livscykel utgörs av oncosfären vilket är ett embryo som finns i det 30-40 µm stora ägget ([21]). Äggen i sin tur inryms i ett antal reproduktiva kroppssegment (2-6 segment) av masken som kallas proglottider och det är dessa som utsöndras i huvud-värdens avföring. Äggen är mycket motståndskraftiga och kan bevara sin infektionsförmåga i ungefär ett år vid lämpliga fuktiga förhållanden och låga temperaturer.

Veit et al. ([23]) undersökte effekten av klimatförhållanden i södra Tyskland på infektionsförmågan hos ägg. Vid klimatförhållandena i södra Tyskland bevarade äggen sin infektionsförmåga i maximalt 240 dagar (8 månader) under en period höst-vinter och nästan 3 månader under sommarperioden. Som djurmodell användes fältsork *Microtus arvalis*, en släkting till åkersork, som är extremt mottaglig för infektion och varje djur exponerades för 10 proglottider. Hur många ägg som dessa proglottider innehöll angavs inte men medelantalet ägg per proglottid från räv har angetts till 300 ([21]).

Ägg suspenderade i kranvatten eller fosfatbuffrad fysiologisk koksaltlösning (PBS, phosphate buffered saline) vid +4 °C förblev infektiösa i åtminstone 478 dagar och efter 2.5 år vid 2 °C ([21]), samt vid -18 C åtminstone 240 dagar ([23]). Ägg isolerade från 2 år gammal räv-spillning på tundran i Alaska var fortfarande infektiösa ([21]). Vid -83 och -196 °C förlorades infektionsförmågan efter 48 respektive 20 timmar. I kranvatten vid 43 °C försvann infektionsförmågan efter 4 timmar (4 fältsorkar testades).

I Japan har försök med ägg från en annan stam av *E. multilocularis* och utsöndrade av en hund getts till möss (200 ägg per djur) för att undersöka effekter av temperaturer på infektionsförmågan ([24]). Utifrån dessa resultat presenterades en modell för infektionsförmågans kvarstående hos ägg som en funktion av tiden och temperaturen i vatten (Figur 4).



Figur 4. Tid som infektionsförmågan kvarstår hos *Em*-ägg som en funktion av tiden och temperaturen i vatten baserad på en modell publicerad av Matsumoto and Yagi, ([24]).

5. Hur påverkar mårddundrar som invandrat till norra Sverige från Finland risken för rävens dvärgbandmask på bär?

Det finns andra värdar för *E. multilocularis* som till exempel mårddunden och som kan utsöndra ägg i avföringen vilka kan smitta människor via samma smittvägar som för räven. Den relativa betydelsen av olika smittvägar är dock okänd även för dessa. Av de mårddundrar som hittills fångats in i Sverige och undersökts inom ramen för det så kallade mårddundsprojektet (Svenska Jägareförbundet) har inget djur varit smittat med dvärgbandmask (eller rabies). I Finland bedrivs en aktiv jakt på mårddunden och hittills har rävens dvärgbandmask aldrig påvisats i Finland ([10], [8]).

Referenser

- [1] SVA hemsida, november 2016. Rävens dvärgbandmask.
<http://www.sva.se/djurhalsa/zoonoser/ravens-dvargbandmask>
- [2] A. Miller. 2016. The Role of Rodents in the Transmission of *Echinococcus multilocularis* and Other Tapeworms in Low Endemic Area. Doctoral Thesis, Uppsala.
- [3] Folkhälsomyndighetens hemsida, december 2016. Sjukdomsinformation om rävens dvärgbandmask, *echinococcus multilocularis* Folkhälsomyndigheten.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/echinococcus-multilocularis/>
- [4] B. Gottstein, M. Stojkovic, D. A. Vuitton, L. Millon, A. Marcinkute and P. Deplazes, "Threat of alveolar echinococcosis to public health--a challenge for Europe", *Trends Parasitol*, vol. 31, no. 9, pp. 407-412, 2015.
- [5] L. Robertson, Lassen, J., Tryland, M., Davidson, R.K. . "Assessment of risk of introduction of *Echinococcus multilocularis* to mainland Norway - Opinion of the Panel on biological hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety". VKM 2012.
- [6] D. A. Vuitton, F. Demonmerot, J. Knapp, C. Richou, F. Grenouillet, A. Chauchet, L. Vuitton, S. Bresson-Hadni and L. Millon, "Clinical epidemiology of human AE in Europe", *Vet Parasitol*, vol. 213, no. 3-4, pp. 110-120, 2015.
- [7] K. Takumi, A. de Vries, M. L. Chu, J. Mulder, P. Teunis and J. van der Giessen, "Evidence for an increasing presence of *Echinococcus multilocularis* in foxes in The Netherlands", *Int J Parasitol*, vol. 38, no. 5, pp. 571-578, 2008.
- [8] A. Oksanen, M. Siles-Lucas, J. Karamon, A. Possenti, F. J. Conraths, T. Romig, P. Wysocki, A. Mannocci, D. Mipatrini, G. La Torre, B. Boufana and A. Casulli, "The geographical distribution and prevalence of *Echinococcus multilocularis* in animals in the European Union and adjacent countries: a systematic review and meta-analysis", *Parasit Vectors*, vol. 9, no. 1, pp. 519, 2016.
- [9] M. Piarroux, R. Piarroux, J. Knapp, K. Bardonnnet, J. Dumortier, J. Watelet, A. Gerard, J. Beytout, A. Abergel, S. Bresson-Hadni and J. Gaudart, "Populations at risk for alveolar echinococcosis, France", *Emerg Infect Dis*, vol. 19, no. 5, pp. 721-728, 2013.
- [10] Evira hemsida, december 2016. Ekinokockos. <https://www.evira.fi/sv/djur/djurhalsa-och-sjukdomar/djursjukdomar/gemensamma-sjukdomar-for-flera-arter/ekinokockos/>
- [11] P. Kern, K. Bardonnnet, E. Renner, H. Auer, Z. Pawlowski, R. W. Ammann and D. A. Vuitton, "European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000", *Emerging infectious diseases*, vol. 9, no. 3, pp. 343-349, 2003.
- [12] P. R. Torgerson, A. Schweiger, P. Deplazes, M. Pohar, J. Reichen, R. W. Ammann, P. E. Tarr, N. Halkik and B. Mullhaupt, "Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years", *J Hepatol*, vol. 49, no. 1, pp. 72-77, 2008.
- [13] A. Chauchet, F. Grenouillet, J. Knapp, C. Richou, E. Delabrousse, C. Dentan, L. Millon, V. Di Martino, R. Contreras, E. Deconinck, O. Blagosklonov, D. A. Vuitton and S. Bresson-Hadni, "Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions", *Clin Infect Dis*, vol. 59, no. 8, pp. 1095-1104, 2014.
- [14] D. A. Vuitton and B. Gottstein, "*Echinococcus multilocularis* and its intermediate host: a model of parasite-host interplay", *J Biomed Biotechnol*, vol. 2010, no., pp. 923193, 2010.

- [15] H. Wahlstrom, A. Lindberg, J. Lindh, A. Wallensten, R. Lindqvist, L. Plym-Forshell, E. Osterman Lind, E. O. Agren, S. Widgren, U. Carlsson, D. Christensson, M. Cedersmyg, E. Lindstrom, G. E. Olsson, B. Hornfeldt, A. Barragan, C. Davelid, M. Hjertqvist and M. Elvander, "Investigations and actions taken during 2011 due to the first finding of *Echinococcus multilocularis* in Sweden", *Euro Surveill*, vol. 17, no. 28, pp., 2012.
- [16] J. A. Atkinson, G. M. Williams, L. Yakob, A. C. Clements, T. S. Barnes, D. P. McManus, Y. R. Yang and D. J. Gray, "Synthesising 30 years of mathematical modelling of *Echinococcus* transmission", *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 7, no. 8, pp. e2386, 2013.
- [17] P. Kern, A. Ammon, M. Kron, G. Sinn, S. Sander, L. R. Petersen and W. Gaus, "Risk factors for alveolar echinococcosis in humans", *Emerging infectious diseases*, vol. 10, no. 12, pp. 2088-2093, 2004.
- [18] A. Lass, B. Szostakowska, P. Myjak and K. Korzeniewski, "The first detection of *Echinococcus multilocularis* DNA in environmental fruit, vegetable, and mushroom samples using nested PCR", *Parasitol Res*, vol. 114, no. 11, pp. 4023-4029, 2015.
- [19] L. J. Robertson, K. Troell, I. D. Woolsey and C. M. Kapel, "Fresh fruit, vegetables, and mushrooms as transmission vehicles for *Echinococcus multilocularis* in Europe: inferences and concerns from sample analysis data from Poland", *Parasitol Res*, vol. 115, no. 6, pp. 2485-2488, 2016.
- [20] A. Lass, B. Szostakowska, P. Myjak and K. Korzeniewski, "Fresh fruits, vegetables and mushrooms as transmission vehicles for *Echinococcus multilocularis* in highly endemic areas of Poland: reply to concerns", *Parasitol Res*, vol. 115, no. 9, pp. 3637-3642, 2016.
- [21] WHO/OIE. "WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern ". World Organisation for Animal Health (Office International des Epizooties) and World Health Organization 2001.
- [22] K. Federer, M. T. Armua-Fernandez, F. Gori, S. Hoby, C. Wenker and P. Deplazes, "Detection of taeniid (*Taenia* spp., *Echinococcus* spp.) eggs contaminating vegetables and fruits sold in European markets and the risk for metacestode infections in captive primates", *Int J Parasitol Parasites Wildl*, vol. 5, no. 3, pp. 249-253, 2016.
- [23] P. Veit, B. Bilger, V. Schad, J. Schafer, W. Frank and R. Lucius, "Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs", *Parasitology*, vol. 110 (Pt 1), no., pp. 79-86, 1995.
- [24] J. Matsumoto and K. Yagi, "Experimental studies on *Echinococcus multilocularis* in Japan, focusing on biohazardous stages of the parasite", *Exp Parasitol*, vol. 119, no. 4, pp. 534-541, 2008.

Appendix 1

Tabell. Prevalens i rävar i Europa – resultat från en litteraturöversikt ([8])

Tabell. Se tabell 1 i referens [8]

Appendix 2

– tidigare underlag

Frukt, bär och andra vegetabilier som smittkälla vid human alveolär echinococcus (AE)

Sammanfattning

Rävens dvärgbandmask (*Echinococcus multilocularis*) påvisades 2010 för första gången i Sverige hos en räv. Under 2011 då 1140 rävar hittills undersökts gjordes ett andra fynd i samma område. Parasiten lever normalt i tarmkanalen hos rävar, men kan även bäras av andra köttätande däggdjur (t ex hundar). Parasiten lägger ägg som kommer ut med rävens avföring. Äggen, som är osynliga för ögat, tas upp av smågnagare och utvecklas i dessa till s.k. blåsmaskar. När en räv äter en smittad gnagare utvecklas blåsmaskarna till nya dvärgbandmaskar vars ägg kan spridas med avföringen igen. Om människor får i sig parasitägg kan blåsmaskar utvecklas i människokroppen och orsaka den ovanliga men mycket allvarliga sjukdomen alveolär echinococcus (AE). Inkubationstiden för sjukdomen kan vara flera år (<5 upp till 15 år).

För att få ett underlag till hanteringen av problemet har denna PM tagits fram utifrån frågorna ställda i ett regeringsuppdrag (Dnr 1288/2011) och ett internt uppdrag (RN nr 1). Underlaget baseras på den vetenskapliga litteraturen om spridning av AE via livsmedel och dricksvatten, och om effekten av olika hanteringsåtgärder.

Äggen är mycket motståndskraftiga och värmebehandling (kokning eller >60 °C, ≥ 30 minuter) eller frysning vid mycket låga temperaturer (-70°C, 4 d; -80°C, 2 d) är det säkraste sättet att avdöda äggen på. Äggen är förhållandevis känsliga för uttorkning och överlever kortare tid under sommaren än under vinterhalvåret. Sköljning av livsmedel rekommenderas i länder där smittan förekommer men effekten av sköljning finns inte dokumenterad.

Spridning via livsmedel som bär, svamp, grönsaker, fallfrukt och dricksvatten är jämte kontaktsmitta från hand till mun via kontaminerade djur, husdjur, spillning, jord, och kanske inhalering av damm, möjliga spridningsvägar för human AE, men det är oklart hur viktiga olika spridningsvägar är. Möjligheten att besvara frågorna begränsas starkt av bristen på kunskap. Kunskapen om smittvägar baseras på hypoteser eller epidemiologiska studier vilka försvåras av den låga förekomsten av AE och de långa inkubationstiderna. Ett samband i en epidemiologisk studie är inte bevis för ett orsakssamband och frånvaro av ett samband är inte bevis för frånvaro av ett orsakssamband. Direkt stöd för vegetabilier som smittväg är observationen att apor och grisar har smittats via konsumtion av gräs kontaminerat med räv-spillning. Epidemiologiska studier har identifierat konsumtion av osköljda jordgubbar, tugga på gräs, att ta dricksvatten från brunn eller vissa sjöar istället för kranvatten respektive floder som riskfaktorer. Andra studier har också undersökt men inte identifierat osköljda grönsaker, bär och svamp som riskfaktorer. En stor andel av fallen och de riskfaktorer som oftast kunnat identifieras är relaterade till boende, arbete eller aktiviteter i lantlig miljö och det går inte från de epidemiologiska studierna att särskilja vad som är miljö-, livsmedel-, jord-, eller annan smittväg.

Områden med hög prevalens av *E. multilocularis* bland räv-populationen har också en hög prevalens i mellanvärdpopulationerna, samt i hund- och kattpopulationen. Smitttrycket verkar öka med ökad prevalens och betydelsen av spridning från husdjur via livsmedel eller kontakter kan då förväntas öka. Dessa faktorer är extra viktiga mot bakgrund av den observerade utvecklingen i flera länder där smittade rävar etablerat sig i städer. Utöver prevalensen hos rävar påverkas risken för human AE av faktorer relaterade till miljön, yrkesutövning, socio-ekonomi, och beteende.

Bakgrund

Rävens dvärgbandmask (*Echinococcus multilocularis*) har påvisats hos en räv som sköts i Uddevallatrakten i december 2010. Fyndet gjordes inom den rutinövervakning som utförts sedan 2000 och som omfattar ca 300 rävar per år (Osterman-Lind et al., 2011). I en intensifierad övervakning då hittills (31/3 2011) 1140 rävar undersökts gjordes ett andra fynd hos en räv i samma område.

Den vuxna formen av parasiten lever normalt i tarmkanalen hos rävar, men kan även bäras av andra köttätande däggdjur inklusive hundar och i viss mån även av katter. Parasiten lägger ägg som kommer ut med värdjurets avföring. Kattens potential som spridare av ägg är oklar. Äggen, vilka är osynliga för ögat (30-40 µm), tas upp av smågnagare och utvecklas i dessa till s.k. blåsmaskar. När en räv eller hund äter en smittad gnagare utvecklas blåsmaskarna till nya dvärgbandmaskar vars ägg kan spridas med värdjurets avföring i en ny cykel. Om människor får i sig parasitägg, t.ex. genom att äta bär som kontaminerats av räv-avföring eller genom närkontakt med en smittad hund, kan blåsmaskar utvecklas i människokroppen och orsaka den ovanliga men mycket allvarliga sjukdomen alveolär echinococcos. Inkubationstiden från det att en människa smittats till dess att symtom framträder kan vara flera år.

Rävens dvärgbandmask finns i många europeiska länder och är vanligast i och omkring Alperna. I områden där parasiten är vanlig är risken för människor att drabbas av alveolär echinococcos förhöjd. I dessa områden informeras allmänheten och specifika riskgrupper om åtgärder som kan vidtas för att minska riskerna.

Uppdraget

Med anledning av att rävens dvärgbandmask har påvisats i Sverige är det angeläget att kartlägga parasitens utbredning, utreda vilka risker som föreligger för folkhälsan samt fastställa behovet av åtgärder för att minska riskerna. Regeringen har därför gett Jordbruksverket och Socialstyrelsen uppdraget att i samråd med berörda myndigheter (inklusive Livsmedelsverket) utreda dessa frågor. Redan innan regeringsuppdraget kom hade KL/RG gett RN uppdraget att ta fram underlag i denna fråga för att få ett underlag till diskussioner med andra myndigheter om hanteringen av problemet och underlag för rådgivning till konsumenter och producenter. I denna PM presenteras underlag till frågorna från både KL/RG (RN beställning nr. 1) och till deluppdraget som Livsmedelsverket har inom regeringsuppdraget (Dnr 1288/2011) under rubriken riskkaraktärisering nedan.

Metod

Frågorna besvarades med hjälp av insamlad information från en litteratursökning (Sökord och databaser se appendix 1), kompletterade med lämpliga artiklar funna i översiktsartiklarna. För grundinformationen användes främst WHO/OIE (2001), EFSA (2006), samt övriga

översiktsartiklar listade i referenslistan. I specifika frågor om riskfaktorer för smitta och livsmedels roll användes originalartiklar som källa. E-post skickades också till experter i några länder med endemisk förekomst av *E. multilocularis* och aktiv forskning kring dessa problem för att täcka in nyare arbeten, rapporter, opublicerade resultat etc.

Riskkaraktärisering - Svar på frågorna

Inledning

Risken för alveolär echinococcus är utifrån antalet rapporterade fall i Europa mycket låg även i områden med hög prevalens av *E. multilocularis* bland rävpopulationen, 0.02 till 1.4 fall per 100 000 invånare och år (Eckert and Deplazes, 1999). Den bilden kan kanske förändras om den ökade förekomsten av smittade rävpopulationer i städerna som observerats i flera länder leder till en förändrad epidemiologi och ett ökat smittryck (Deplazes et al., 2004). En traditionell riskvärdering baserad på uppskattning av exponering och dos-respons är inte möjlig då dessa data saknas. Även möjligheten att besvara frågorna begränsas starkt av bristen på kunskap och kunskapen om smittvägarna är i många fall hypotetisk eller baserad på epidemiologiska studier. Den låga förekomsten av alveolär echinococcus och de långa inkubationstiderna försvårar epidemiologiska studier. Ett påvisat samband mellan infektion och en riskfaktor i en epidemiologisk studie är inget bevis för ett orsakssamband och möjligheten att påvisa statistiskt signifikanta samband beror på hur starka sambanden är och på studiens design, t ex antalet individer. Det innebär att ett påvisat samband inte är bevis för ett orsakssamband och att frånvaro av ett samband inte är bevis för frånvaro av ett orsakssamband. Betydelsen av livsmedel och dricksvatten för smittspridningen är därför okänd. De riskfaktorer som oftast kunnat identifieras är sådana som är relaterade till boende, arbete eller aktiviteter i lantlig miljö och det går inte från de epidemiologiska studierna att särskilja vad som är miljö-, livsmedel-, jord-, eller annan smittväg.

A. Övergripande frågeställning från KL/RG

Vilken betydelse har frukt, bär och andra vegetabilier som smittkälla vid humana fall av alveolär echinococcus (dvärgbandmasksjuka)

Specifika frågor

1. Vilket underlag finns för att jordgubbar som kontaminerats via rävar kan vara smittkälla för alveolär echinococcus?
 - En epidemiologisk studie har påvisat konsumtion av osköljda jordgubbar som en riskfaktor medan att plocka bär eller äta osköljda örter eller grönsaker inte föll ut som en signifikant riskfaktor (Kern et al., 2004)
 - Andra studier har undersökt men inte påvisat jordgubbar, svamp, blåbär, örter, persilja, tranbär som riskfaktorer (Kreidl et al., 1998)
2. Vilka hanteringsåtgärder finns och hur effektiva är dessa?

Här behandlas endast hanteringsåtgärder för att inaktivera eller avlägsna äggen. Inte åtgärder riktade mot värd- eller mellanvärdpopulationer, eller humanmedicinska åtgärder.

Värmebehandling:

Upphettning i vatten eller torr värme (WHO/OIE 2001)

- vid 60-80 °C i 5 minuter (gäller *E. granulosus* och troligen *E. multilocularis*)
- vid 100 °C, ögonblickligen (gäller *E. granulosus* och troligen *E. multilocularis*)

Upphettning av kontaminerade livsmedel

- Vid >60 °C, åtminstone 30 minuter (WHO/OIE 2001)
- Vid 50 °C, 1 timme (Matsumoto and Yagi, 2008)

Nedfrysning

- Infrysning vid -196 °C i 20 timmar (Veit et al., 1995)
- Infrysning vid -83 °C i 48 timmar (Veit et al., 1995)
- Infrysning vid -70 °C i 96 timmar (Blunt et al., 1991; WHO/OIE 2001)

Bestrålning

- Doser (137Cs som källa) på 40 kRad förhindrar utveckling av äggen i försöksdjuren (fältsocker, *Microtus arvalis*) men ger upphov till antikroppsrespons (Veit et al., 1995)
- Doser på 20 respektive 30 kRad reducerar men hindrar inte utvecklingen av blåsmaskar i försöksdjuren (Veit et al., 1995)

Kemisk desinfektion

- Desinfektion med natriumhypokloritlösning (NaOCl) med en minimikoncentration av 4 % (5 min till några timmar beroende på material) kan vara effektiv (Craig and Mcpherson 1988; WHO/OIE 2001) för desinfektion av ytor och instrument etc.
- Varierande effekt beroende på aktiv klorkoncentration (använd nygjord lösning), temperatur och förmågan att tränga in i det som desinfekteras (WHO/OIE 2001)

Uttorkning

Den kombination av luftfuktigheter och temperaturer som råder i Sverige på sommaren kan antas gradvis minska andelen infektiösa ägg utifrån resultat från Tyskland som visar en kortare överlevnad under sommarhalvåret (Veit et al., 1995). Ägg från *E. multilocularis* förlorar infektionsförmågan efter (Veit et al., 1995):

- 2 dagar vid 25 °C och 27 % relativ humiditet
- 2 timmar vid 43 °C och 15 % relativ humiditet
- 3 timmar vid 45 °C och 85-95% relativ humiditet

Utbildning/Information

- Utbildning/information anges som en hanteringsåtgärd (WHO/OIE 2001). Effekten av sådana åtgärder är inte dokumenterad. Däremot finns studier som visar på skillnader mellan länder i Europa vad gäller kunskaper och synen på risken för echinococcus (Hegglin et al., 2008)

Sköljning/handtvätt

- Grundlig sköljning av vegetabilier som kan vara kontaminerade är en generell rekommendation som baseras på ”sunt förnuft” men också, på lite oklara grunder, på epidemiologiska resultat (Kern et al., 2004). Dokumentation av effekten av sköljning saknas (Eckert and Deplazes 1999)
- Handtvätt med tvål och varmt vatten efter kontakt med jord som kan vara kontaminerad med ägg som t ex efter jordbruks- och trädgårdsarbete

3. Vilket är det vetenskapliga underlaget för att ange vegetabilier som smittkälla?

- Observationer att apor och grisar smittats via kontaminerat gräs (Eckert, 1998)
- En epidemiologisk studie som identifierat konsumtion av osköljda jordgubbar som riskfaktor (OR=2.2, 1.1 – 4.7, Kern et al., 2004)
- Samtidigt finns studier som undersökt men inte påvisat konsumtion av jordgubbar och andra vegetabilier som riskfaktor (Kreidl et al., 1998)

4. Finns kvantitativa riskvärderingar?

- Det finns inga kvantitativa riskvärderingar om exponering och infektion via specifika livsmedel, eller livsmedel och dricksvatten generellt
- Det finns några spridningsmodeller som bland annat beskriver risken för human infektion över året
- Smittvägen i dessa spridningsmodeller är inte definierad utan det antas bara att risken för infektion är proportionell mot förekomsten av smittade värdjur och mängden överlevande ägg i miljön (Ishikawa et al., 2003)

B. Övergripande frågeställning till Livsmedelsverket i regeringsuppdraget

1. Bedömning av behovet av ändrade eller nya rekommendationer avseende hantering och konsumtion av särskilda livsmedel, baserat på en prevalens hos räv på <1% respektive 10 % och 50 %.

Här presenteras riskvärderingsunderlaget till frågan:

- Studier i endemiska områden med hög prevalens av *E. multilocularis* bland rävpopulationen, >50% (Gottstein et al., 2001; Romig et al., 1999), visar att prevalensen är hög också i mellanvärdpopulationerna, upp till 39 %, samt även i hund-, (7 %) och kattpopulationen (3 %). Dessa resultat antyder att smittrycket ökar med ökande prevalens och att spridningsrisken via husdjur kan bli viktig
- Ett ökat smittryck stöds av att båda studierna visade en högre andel seropositiva individer i dessa områden än i områden med lägre prevalens
- I en första studie fanns inget stöd för en högre prevalens av humana kliniska fall av aktiv alveolär echinococcus (Gottstein et al., 2001), men i en uppföljande studie anges att prevalensen av alveolär echinococcus hade ökat (Schweiger et al., 2007). Skillnaden mellan studierna kan enligt författarna förklaras av den långa inkubationstiden för sjukdomen

- Hos en del seropositiva individer finns tecken på spontant avbruten echinococcus (Gottstein et al., 2001).
 - Utöver prevalensen hos råvar påverkas risken för human alveolär echinococcus av faktorer relaterade till miljön, yrkesutövning, socio-ekonomi, och beteende
2. En redovisning av tillgängliga internationella fakta om olika livsmedelstypers roll som riskfaktorer: t ex bär, svamp, fallfrukt, men också grönsaker eftersom dessa diskuterats tämligen ivrigt på senare tid.

En del riskfaktorer kan vara svåra att särskilja från konsumtion av vegetabilier. I en fall/kontrollstudie kunde 2/3 av fallen härledas till att vara jord-/lantbrukare eller ägna sig åt liknande aktiviteter (Kern et al., 2004). Som förklaring föreslogs närheten till platser där äggen läggs och äggens förmåga att överleva långa perioder i miljön. Den enda trädgårdsaktivitet som var vanligare bland fallen än bland kontrollerna var odling (inte konsumtion) av blad- och rotgrönsaker, enligt författarna möjligen kopplat till att denna typ av grönsaker kräver intensivare skötsel (oftare, mer jordkontakt) och sker på större ytor än för perenna växter och jordgubbar (Kern et al., 2004). Sammanfattningsvis

- Spridning via livsmedel som bär, svamp, grönsaker, fallfrukt och dricksvatten anses som en möjlig spridningsväg för human alveolär echinococcus
- Den epidemiologiska betydelsen av livsmedel som spridningsväg är dock oklar
- Direkt stöd för denna smittväg är observationen att apor och grisar har smittats via konsumtion av gräs kontaminerat med rävspillning (Eckert, 1998)

Epidemiologiska studier har identifierat följande "livsmedel" som riskfaktor:

- konsumtion av osköljda jordgubbar, tugga på gräs (Kern et al., 2004)
- att ta sitt vatten från brunn istället för kranvatten (Yamamoto et al., 2001) eller vissa sjöar istället för vissa floder (WHO/OIE, 2001)

Epidemiologiska studier har undersökt men inte kunnat identifiera följande "livsmedel" som riskfaktor:

- äta osköljda eller okokta grönsaker, sallader, örter, bär, svamp (Kern et al., 2004)
- äta, plocka hantera jordgubbar, blåbär, svamp, tranbär, persilja, kryddor (Kreidl et al. 1998)

Referenser

1. Blunt D.S., Gubrud J.A. & Hildreth M.B. (1991). – Lethal effects of freezing *Echinococcus multilocularis* eggs at low temperatures. In 66th Annual Meeting of American Soc. Parasitol., 4-8 August, Madison. Abstract No. 205.
2. Craig P.S. & Macpherson C.N.L. 1988. Sodium hypochlorite as an ovicide for *Echinococcus*. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 82, 211-213.
3. Craig, P.S., Giraudoux, P., Shi, D., Bartholomot, B., Barnish, G., Delattre, P., Quere, J.P., Harraga, S., Bao, G., Wang, Y., Lu, F., Ito, A., Vuitton, D.A., 2000. An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta tropica* 77, 167-177.
4. Deplazes, P., Hegglin, D., Gloor, S., Romig, T., 2004. Wilderness in the city: the urbanization of *Echinococcus multilocularis*. *Trends in parasitology* 20, 77-84.
5. Eckert, J. 1998. Alveolar echinococcosis (*Echinococcus multilocularis*) and other forms of echinococcosis (*Echinococcus oligarthrus* and *Echinococcus vogeli*), p. 689–716. In S. R. Palmer, E. J. L. Soulsby, and D. I. H. Simpson (ed.), *Zoonoses*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
6. Eckert, J., and P. Deplazes. 1999. Alveolar echinococcosis in humans: the current situation in Central Europe and the need for countermeasures. *Parasitol. Today* 15:315–319.
7. Eckert J, Deplazes P. 2004. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*, 7:107—35.
8. EFSA 2006. “Assessment of the risk of echinococcosis introduction into the UK, Ireland, Sweden, Malta and Finland as a consequence of abandoning national rules”. Scientific Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare. *The EFSA Journal* 441, 1-54.
9. Eiermann T, Bettens F, Tiberghien P et al. 1998. HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue Antigens*, 52:124-9.
10. Gottstein, B., Saucy, F., Deplazes, P., Reichen, J., Demierre, G., Busato, A., Zuercher, C., Pugin, P., 2001. Is high prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild and domestic animals associated with disease incidence in humans? *Emerging infectious diseases* 7, 408-412.
11. Hegglin, D., Bontadina, F., Gloor, S., Romig, T., Deplazes, P., Kern, P., 2008. Survey of public knowledge about *Echinococcus multilocularis* in four European countries: need for proactive information. *BMC public health* 8, 247.
12. Ishikawa, H., Ohga, Y., Doi, R., 2003. A model for the transmission of *Echinococcus multilocularis* in Hokkaido, Japan. *Parasitology research* 91, 444-451.
13. Kern, P., K. Bardonet, E. Renner, H. Auer, Z. Pawlowski, R. W. Ammann, D. A. Vuitton, and the European Echinococcosis Registry. 2003. European Echinococcosis Registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 9:343–349.
14. Kern P, Ammon A, Kron M, Sinn G, Sander S, Petersen LR, et al. 2004. Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg Infect Dis*, 10:2088—93.
15. Kreidl, P., F. Allersberger, G. Judmaier, H. Auer, H. Aspöck, and A. J. Hall. 1998. Domestic pets as risk factors of alveolar hydatid disease in Austria. *Am. J. Epidemiol.* 147:978–981.
16. Matsumoto J, Yagi K. 2008. Experimental studies on *Echinococcus multilocularis* in Japan, focusing on biohazardous stages of the parasite. *Exp Parasitol.* 119(4):534-41.
17. Moro P, Schantz PM. 2009. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis.* 13(2):125-33.

18. Osterman Lind E, Juremalm M, Christensson D, Widgren S, Hallgren G, Ågren EO, Uhlhorn H, Lindberg A, Cedersmyg M, Wahlström H. 2011. First detection of *Echinococcus multilocularis* in Sweden, February to March 2011. *Euro Surveill.* 16(14). Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19836>
19. Rausch, R. L., J. F. Wilson, P. M. Schantz, and B. J. McMahon. 1987. Spontaneous death of *Echinococcus multilocularis*: cases diagnosed serologically (by Em2 ELISA) and clinical significance. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 36:576–585.
20. Romig, T., W. Kratzer, P. Kimming, M. Frosch, W. Gaus, W. A. Flegel, B. Gottstein, R. Lucius, K. Beckh, and P. Kern. 1999. An epidemiologic survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61:566–573.
21. Sailer M, Soelder B, Allerberger F, Zaknun D, Feichtinger H, Gottstein B. 1997. Alveolar echinococcosis of the liver in a six-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr.* 130(2):320-3.
22. Schweiger, A., Ammann, R.W., Candinas, D., Clavien, P.A., Eckert, J., Gottstein, B., Halkic, N., Muellhaupt, B., Prinz, B.M., Reichen, J., Tarr, P.E., Torgerson, P.R., Deplazes, P., 2007. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerging infectious diseases* 13, 878-882.
23. Stehr-Green, J. K., P. A. Stehr-Green, P. M. Schantz, J. F. Wilson, and A. Lanier. 1988. Risk factors for infection with *Echinococcus multilocularis* in Alaska. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 38:380–385.
24. Veit, P., B. Bilger, V. Schad, J. Schäfer, W. Frank, and R. Lucius. 1995. Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs. *Parasitology* 110:79–86.
25. Vågsholm I. 2008. An assessment of the risk that EM is introduced with dogs entering Sweden from other EU countries without and with antihelmintic treatments. Uppsala: National Veterinary Institute; 2008. http://www.sva.se/upload/pdf/ask/qra_emdogsaug06.pdf
26. WHO/OIE. 2001. World Health Organization Office International des Epizooties. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organization for Animal Health, Paris, France.
27. Yamamoto, N., Kishi, R., Katakura, Y., Miyake, H., 2001. Risk factors for human alveolar echinococcosis: a case-control study in Hokkaido, Japan. *Annals of tropical medicine and parasitology* 95, 689-696.

Underlaget - Inledning

I denna PM fokuseras på uppgifter av relevans för frågorna till Livsmedelsverket och mindre på human- eller djuraspekter som tas upp av SoS, SMI, SJV, SVA. Uppdraget innebär inte en regelrätt riskvärdering men underlaget presenteras under samma rubriker som en riskvärdering. Svaren på frågorna presenteras under rubriken riskkaraktärisering.

Faroidentifiering

Rävens dvärgbandmask, *Echinococcus multilocularis*, har en livscykel som inkluderar flera olika stadier (proglottid, ägg, oncosfär, metacestod, protoscolex, och den köns mogna mask som är 1.2 - 4.5 mm lång och segmenterad i 4-5 kroppssegment) vilka genomgås i en mellanvärd (gnagare) och en definitiv värd (räv, hunddjur)(Se figur 1).

För figur se figur 1 i EFSA, 2006

Figur 1. *E. multilocularis* livscykel. IH= Intermediate host, mellanvärd. (EFSA 2006)

Människan är en oavsiktlig ("accidental") värd i den meningen att utvecklingen och spridningen av masken når en återvändsgränd. Andra oavsiktliga värdar där utvecklingen av parasiten inte är fullständig är vildsvin (*Sus scrofa*) och tamsvin. De utvecklingsstadier som ger upphov till infektionen och senare symptomen är oncosfärer och metacestoder (Figur 2).

För figur se figur 1.4. i WHO/OIE, 2001

Figur 2. Detalj av livscykel hos *Echinococcus* (WHO/OIE, 2001)

Oncosfärerna och metacestoderna utvecklas ur ägg inneslutna i proglottider vilka utsöndrats med avföring från smittade rävar eller andra slutliga värdar (t ex fjällräv, hund, mårhund). Människan kan exponeras för ägg utsöndrade i avföring via olika smittvägar, t ex direktkontakt med rävar, hund eller deras avföring, via livsmedel, vatten, inandning av aerosoler. En beskrivning av förekomsten av *E. multilocularis* i djurpopulationer eller som orsak till humanfall försvåras av att rapporteringen ofta inte gör skillnad på arterna inom släktet *Echinococcus*. Enligt WHO/OIE (2001) har *E. multilocularis* påvisats i 13 länder i Europa (Österrike, Belgien, Tjeckien, Danmark, Frankrike, Tyskland, Liechtenstein, Luxemburg, Polen, Slovakien, Holland, Schweiz, och på Spetsbergen-Norge) och är särskilt vanlig i området kring Alperna (Figur 3).

För figur se figur 4.4. i WHO/OIE, 2001

Figur 3. Ungefärlig utbredning av *E. multilocularis* i centrala Europa 1999. (WHO/OIE, 2001).

Utbredningen verkar öka vilket har föreslagits bero på en ökad förekomst och spridning av rävar. I flera länder har smittade rävarpopulationer expanderat in till städer vilket kan vara bekymmersamt ur

ett smitt-perspektiv eftersom förekomster på 20 och 48 % har rapporterats (Kern et al., 2003). Förekomsten bland råvar i områden med mycket hög prevalens i centrala Europa har i undersökningar visats vara upp till 75 % (Romig et al. 1999), och 7 % bland hundar i dessa områden (Gottstein et al., 2001, Deplazes et al., 2004). Sjukdomen echinococcus är trots detta ovanlig, medelincidensen i endemiska områden i Europa mellan åren 1993 och 2000 var 0.1 fall per år och 100 000 invånare och hade för åren 2001-2005 ökat till 0.26 fall per år och 100 000 invånare (Moro and Schantz 2009). Incidensen av human echinococcus i områden med hög prevalens är upp till 0.74 fall per år och 100 000 invånare (Kern et al., 2003). Den låga humanincidensen och långa tiden mellan exponering och symptom försvårar analysen av smittvägar och trender. Den relativa betydelsen av olika smittvägar är därför dåligt känd. Den fara som bedöms i det här dokumentet är exponering för ägg från dvärgbandmasken via livsmedel och dricksvatten.

Farokarakterisering

Tyngdpunkten i det här stycket läggs mindre på att beskriva negativa hälsoeffekter på människa och mer på vilka som drabbas och på miljöfaktorernas påverkan på äggens överlevnad och därmed spridnings- och infektionspotential.

Vilka drabbas

Inkubationstiden uppskattas till mellan 5-15 år, och det är främst levern som angrips men infektionen kan också spridas till närliggande organ. Obehandlad så närmar sig dödligheten vid human alveolär echinococcus 100 %. Behandling med kemoterapi resulterar i bästa fall i begränsad eller stoppad tillväxt av parasiten och måste vara livslång. En genomgång av registrerade fall mellan 1982-2000 visade en ganska jämn könsfördelning (46 % män, 54 % kvinnor). Omkring 2 % var yngre än 20 år och 88 % var äldre än 69 år. Fyra barn hade insjuknat, 5-7 år gamla, och av dessa hade 2 nedsatt immunförsvar (Kern et al., 2003). En 6 årig flicka hade AIDS (Sailer et al., 1997).

Den låga incidensen och långa inkubationstiden jämfört med huvud- och mellanvärdar antyder att människan har en viss inneboende resistens mot *E. multilocularis* men bakgrunden till denna resistens är dåligt känd. Det som talar för en resistens är den långsamma utvecklingen av blåsmaskstadiet i levern och andra organ, den reducerade förmågan att bilda protoscolex (stadium som infekterar slutvärdet) och graden och typen av histopatologiska reaktioner i kroppen (WHO/OIE, 2001). Betydelsen av förvärvat immunitet är dåligt känd men det finns rapporterat fall där spontant tillfrisknande verka ha skett (Rausch et al., 1987), vilket stödjer hypotesen att immunitet kan spela en roll. Screening studier i endemiska områden av blod från symptomfria människor har påvisat antikroppar (seropositivitet) hos upp till 2 % av undersökta personer mot *E. multilocularis* (Kern et al., 2003). Dessutom finns studier som stödjer hypotesen om immunogenetiska skillnader i motståndskraft respektive mottaglighet för infektion mellan människor som har olika vävnadstyper vad gäller HLA (human leukocyte antigen) (Eiermann et al., 1998). Sammanfattningsvis verkar vem som helst att kunna drabbas av infektion men data pekar på att flera olika egenskaper hos den mänskliga värden kan påverka resistensen och mottagligheten för infektion.

Äggens motståndskraft

Det infektiösa stadiet i dvärgbandmaskens livscykel utgörs av oncosfären vilket är ett embryo som finns i det 30-40 µm stora ägget (WHO/OIE, 2001). Äggen i sin tur inryms i ett antal reproduktiva kroppssegment (2-6 segment) av masken som kallas proglottider och det är dessa som utsöndras i huvudvärdens avföring. Äggen är mycket motståndskraftiga och kan bevara sin infektionsförmåga i ungefär ett år vid lämpliga fuktiga förhållanden och låga temperaturer. Veit et al. (1995) undersökte

effekten av klimatförhållanden i södra Tyskland på infektionsförmågan hos ägg. Vid klimatförhållandena i södra Tyskland bevarade äggen sin infektionsförmåga i maximalt 240 dagar (8 månader) under en period höst-vinter och nästan 3 månader under sommarperioden. Som djurmodell användes fältsork *Microtus arvalis*, en släkting till åkersork, som är extremt mottaglig för infektion och varje djur exponerades för 10 proglottider. Hur många ägg som dessa proglottider innehöll angavs inte men medelantalet ägg per proglottid från räv har angetts till 300 (WHO/OIE, 2001). Ägg suspenderade i kranvatten eller fosfatbuffrat fysiologisk koksaltlösning (PBS, phosphate buffered saline) vid +4 °C förblev infektiösa i åtminstone 478 dagar och efter 2.5 år vid 2 °C (WHO/OIE, 2001), samt vid -18 °C åtminstone 240 dagar (Veit et al., 1995). Ägg isolerade från 2 år gammal rävspillning på tundran i Alaska var fortfarande infektiösa (WHO/OIE, 2001). Vid -83 och -196 °C förlorades infektionsförmågan efter 48 respektive 20 timmar. I kranvatten vid 43 °C försvann infektionsförmågan efter 4 timmar (4 fältsorkar testades). I Japan har försök med ägg från en annan stam av *E. multilocularis* och utsöndrade av en hund getts till möss (200 ägg per djur) för att undersöka effekter av temperaturer på infektionsförmågan (Matsumoto and Yagi, 2008). Utifrån dessa resultat presenterades en modell för infektionsförmågans kvarstående hos ägg som en funktion av tiden och temperaturen i vatten:

$$d = e^{[-0.135(t-43.4)]}$$

, där d är tiden i dagar och t är temperaturen i °C, framtagna för temperaturer mellan 10 och 44 °C. Även effekten av värmebehandling undersöktes och 1 timme vid 50, 70 eller 90 °C angavs vara tillräckligt för att inga infektioner skulle uppstå efter exponering hos 5-10 ICR möss (se referenser i Matsumoto and Yagi, 2008).

Nedfrysning i vanliga frysskåpstemperaturer är inte tillräckligt för att avdöda äggen. Studier visar att äggen varit infektiösa efter infrysning vid -18 °C i 240 dagar (1 av 4 fältsorkar blev infekterade; Veit et al., 1995), och även efter 28 dagar vid -30 °C (Matsumoto and Yagi, 2008). Infrysning vid -196 °C i 20 timmar, eller -83 °C i 48 timmar (Veit et al., 1995), -83 °C i 24 timmar (Matsumoto and Yagi, 2008), respektive -70 °C i 96 timmar (Blunt et al., 1991) har angivits som tillräckligt för att avdöda äggen.

Äggen verkar överleva bra i fuktig jord men är känsliga för uttorkning. Vid +4 °C och en hög fuktighet 85-95% relativ humiditet förlorade äggen infektionsförmågan efter 111 dagar. Vid +25 °C och 27 % relativ humiditet försvann infektionsförmågan efter mellan 24 och 48 timmar (3 fältsorkar testade; Veit et al., 1995) och vid 43 °C och 15 % relativ humiditet efter 2 timmar (8 fältsorkar testade). I luft vid +45 °C och 85-95% relativ humiditet försvann infektionsförmågan efter 3 timmar (3 fältsorkar testade, Veit et al., 1995).

De desinfektionsmedel som undersöktes av Veit et al. (1995), (t ex 10-40 % etanol, fenol, natriumhypoklorit, triklorättiksyra) var inte effektiva i den meningen att de inte avdödade alla äggen. Till skillnad från dessa resultat fann Craig and Mcperson (1988) att 3.75 % natriumhypokloritlösning (NaOCl) förstör de flesta äggen på några minuter. Effekten varierar dock och är beroende på den aktiva klorkoncentrationen, temperaturen och förmågan för lösningen att tränga in i materialet som ska desinfekteras (WHO/OIE, 2001). Nygjord lösning av hög kvalitet bör därför användas.

Bestrålning med 20 respektive 30 kRad med ¹³⁷Cs som källa reducerade men hindrade inte utvecklingen av metacestoder i försöksdjuren (Veit et al., 1995). En behandling på 40 kRad förhindrade utveckling av ägg i försöksdjuren men exponeringen gav ändå upphov till en antikropsrespons hos djuren.

En alternativ väg att minska exponeringen av ägg är att grundligt skölja vegetabilier som kan vara kontaminerade med vatten vilket rekommenderas av myndigheterna i flera av de endemiska länderna (WHO/OIE, 2001). Rekommendation grundar sig på "sunt förnuft" och på epidemiologiska studier av riskfaktorn att äta osköljda grönsaker/frukter jämfört med sköljda (Kern et al., 2004). Dokumentation som visar på effektiviteten av att skölja dessa livsmedel saknas

(Eckert and Deplazes, 1999). Noggrann handtvätt med tvål och vatten efter arbete där händerna kan kontamineras av ägg, t ex trädgårdsarbete, är också en rekommendation (WHO/OIE, 2001). Äggen är alltså mycket motståndskraftiga, bland annat mot flera desinfektionsmedel, och kan bevara sin infektionsförmåga i månader och ibland upp till flera år beroende på miljöförhållandena eftersom de tål kyla bra. Äggen är mer känsliga för uttorkning, höga respektive mycket låga temperaturer, och bestrålning. Sköljning rekommenderas men effekten är inte dokumenterad.

Dos-respons

Det finns inga samband publicerade mellan exponering för *E. multilocaris* ägg och sannolikheten för human infektion. I djurförsök har olika doser använts, angivet som ägg eller antal proglottider, t ex 200 ägg (Matsumoto and Yagi, 2008) respektive 10 proglottider (Veit et al., 1995).

Mottagligheten mellan olika försöksdjur varierar och det verkar finnas en variation i virulens också mellan ägg från maskar isolerade från olika rävar. Veit et al. (1995) använde endast proglottider från maskar som producerat ägg vilka visats vara mycket infektiösa i inledande försök. Det finns också en skillnad i mottaglighet mellan olika arter av mellanvärdar; enligt opublicerade data verkar 5 ägg vara en tillräcklig infektionsdos hos fältsorken som är en extremt mottaglig art (Schäfer opublicerad, citerad i Veit et al, 1995).

Sammanfattningsvis så finns inga vetenskapliga data över humana infektionsdoser och respons samband. Det finns tolkningar av tillgängliga data som går ut på att vid en enstaka exponering för *E. multilocularis* ägg är sannolikheten för infektion väldigt låg och det antas därför krävas upprepad eller långtidsexponering för att en infektion ska etableras (Kern et al., 2003).

Exponeringsuppskattning

Det finns inga studier som har uppskattat förekomst och halter av ägg på bär, frukt, andra vegetabilier, eller dricksvatten. Kunskapsluckorna om betydelsen av olika smittvägar inklusive livsmedel och dricksvatten är betydande. Därför fokuseras här på epidemiologiska studier om riskfaktorer för sjukdom och sannolikheter för exponering och möjliga halter.

Spridningsfaktorer

Faktorer som påverkar spridningen av ägg i miljön har inte studerats tillräckligt. Enligt litteraturen påverkas förekomsten av ägg i miljön av faktorer relaterade till prevalensen av *E. multilocularis* hos räv och rävpopulationens täthet (Deplazes et al., 2004), medan exponeringen och risken för human infektion påverkas av faktorer relaterade till miljön, yrkesutövning, beteende, och socio-ekonomiska faktorer. Så kan förekomsten av infektiösa ägg på frukter, bär och andra vegetabilier påverkas t ex av förhållandet mellan byten (arter och antal av olika gnagare) och rovdjur (arter och antal), antalet smittade tama djur framförallt hund, årstider, längden och tidpunkten för utsöndrande av ägg i avföringen, beteendet för var rävarna lägger spillning, vegetationens lämplighet för gnagarpopulationen (WHO/OIE, 2001).

Två studier i endemiska områden med hög prevalens av *E. multilocularis* bland rävpopulationen, 47-56 % (Gottstein et al., 2001) respektive 75 % (Romig et al., 1999), visar att prevalensen är hög också i mellanvärdpopulationerna (9-39 % av gnagarna) i dessa områden. I den schweiziska studien var den höga prevalensen bland rävarna förknippad med en hög prevalens (7 %) i hundpopulationen och i kattpopulationen (3 %)(Gottstein et al., 2001). Dessa resultat antyder att smittrycket ökar med ökande prevalens men också på att spridning via husdjur då kan bli viktig. Det stöds av att båda studierna visade en högre andel seropositiva individer i dessa områden än i områden med lägre prevalens. I en första studie fanns inget stöd för en högre prevalens av humana kliniska fall av aktiv alveolär echinococcus (Gottstein et al., 2001), men i en uppföljande studie rapporterades att prevalensen av alveolär echinococcus hade ökat (Schweiger et al., 2007). Skillnaden mellan studierna kan enligt författarna förklaras av den långa inkubationstiden för

sjukdomen. En rimlig förklaring till ökningen efter 2000 enligt Schweiger et al., (2007) är uppkomsten av en urban *E. multilocularis* cykel där smittade rävar ökar den humana exponeringen. Hos en del individer fanns tecken på spontant avbruten echinococcus (Gottstein et al., 2001). I den ena studien rapporterades att olika metoder pekade på olika diagnoser varför antalet fall med aktiv alveolär echinococcus var förbunden med en viss osäkerhet (Romig et al., 1999). Resultaten från den studien, 1 fall bland 2560 undersökta, är i samma storleksordning som en tidigare studie (10 år gammal) i samma region, men ger en högre prevalens av aktiv alveolär echinococcus än tidigare uppskattningar i Tyskland (Romig et al., 1999).

Infekterade rävar kan sprida ägg inom sina aktivitetsområden, men möjligtvis också utanför då spridning av ägg viaflugor och fåglar har observerats för andra representanter av bandmaskar (*Taenia*) och dvärgbandmaskar (*Echinococcus*, WHO/OIE, 2001). Den epidemiologiska betydelsen av spridning via insekter och fåglar är inte klar. I Europa har det observerats att rävar företrädesvis lägger spillning på särskilda platser som t ex i kanten av fält och mullvadshögar. Urin och avföring fungerar också som revirs signaler och spillningen läggs därför gärna på avfall som glasflaskor, plast mm. Rävar kan också kontaminera parker, trädgårdar och grönsaksland med avföring. Det antas därför att ägg kan spridas via vegetabilier kontaminerade med spillning från infekterade värdar (räv, hund, mårddhund etc.). På ett zoo i Schweiz observerades *E. multilocularis* infektioner hos grisar och apor som matats med gräs som skördats från ängar dit infekterade rävar hade tillträde (Eckert, 1998; WHO/OIE, 2001).

Förorenat vatten har också nämnts som en smittväg men dokumentationen är bristfällig. I Iakutia, Ryssland, var incidensen av echinococcus både cystisk och alveolar tre gånger högre i populationer som fick sitt vatten från vissa sjöar än de som fick det från floder (WHO/OIE, 2001).

Tiden mellan infektion och utsöndringen av ägg i avföringen kan vara så kort som 26-29 dagar hos experimentellt infekterade hundar och rävar, och utsöndringen kan fortgå i 1-4 månader med halter varierande från dag till dag upp till 100 000 ägg per gram avföring. *E. multilocularis* kan producera 0.08 till 0.14 proglottider per mask och dag vilket betyder att en räv med 10 000 mogna maskar kan producera 800 till 1400 proglottider per dag vilket med i medeltal 300 ägg per proglottid blir ungefär 240 000 till 420 000 ägg per dag (WHO/OIE, 2001).

Riskvärderingar/spridningsmodeller

Riskvärderingar finns över risken att introducera *E. multilocularis* med hundar (EFSA, 2006; Vågsholm 2008). Det finns övergripande riskvärderingar som beskriver risken för den humana populationen i olika områden i Japan att bli smittade över året men inga ”fullständiga” riskvärderingar och inga specifikt om spridning via livsmedel och vatten (Ishikawa et al., 2003). Utifrån förutsättningarna i Hokkaido, Japan, har en spridningsmodell för *E. multilocularis* utvecklats som beskriver dynamiken av både mellanvärds- och rävpopulationerna över året (Ishikawa et al., 2003). Denna modell användes också för att analysera risken för den humana populationen att bli infekterad som en funktion av hur spridningen av ägg varierar med årstiden. Risken uttrycktes som ett relativt mått av den maximala risken i form av ett faroindex. Det visade sig att faroindex varierade under året och var störst under den första delen av juni när unga rävar började utsöndra ägg (i högre halter än vuxna rävar). Faroindex sjönk sedan under sommarperioden med varma temperaturer vilket minskar överlevnaden av äggen och övergick sedan i en andra topp i oktober. Modellen visar också på hur detta mönster ändrades beroende på geografiskt läge vilket påverkar rävpopulationen, gnagarpopulationers storleksdynamik och väderfaktorer.

Risikfaktorer

På grund av den låga incidensen och den långa inkubationstiden är det svårt att finna direkta bevis för vilka smittvägarna är för alveolär echinococcus. Några fall/kontrollstudier har utvärderat riskfaktorer för human AE (Stehr-Green et al., 1988; Kreidl et al., 1998; Yamamoto et al., 2001, Kern et al., 2004) och dessutom finns några andra typer av epidemiologiska studier som diskuterar riskfaktorer (t ex referenser i Eckert and Deplazes, 2004). De hypoteser som finns om möjliga

smittvägar för ägg till människor är 1) händer som kontaminerats via pälsen från infekterade djur (rävar, hundar, katter) eller 2) händer som kontaminerats av jord vid trädgårdsarbete eller fältarbete, 3) konsumtion av kontaminerade och ej upphettade livsmedel från skog, fält eller trädgårdar, 4) konsumtion av kontaminerat vatten, och 5) inhalering av damm/aerosoler som innehåller ägg t ex vid fältarbete (Kern et al., 2004).

En sammanfattning av publicerade fall/kontrollstudier vad gäller riskfaktorer visar att i Alaska var innehav av hund, boende i hus byggda direkt på tundran, och att hålla hundarna uppbundna i direkt anslutning till huset som viktiga risk faktorer (Stehr-Green et al., 1988). I en förhållandevis liten Österrikisk studie var innehav av katt och jakt förbundna med ökad risk medan jord-/lantbruk och innehav av hund inte var det (Kreidl et al., 1998). Kreidl et al. (1998) undersökte även prevalensen av exponeringar de senaste 20 åren genom plockning, sortering, eller konsumtion av (varje sådan aktivitet bedömdes som en potentiell exponering) jordgubbar, svamp, blåbär, tranbär, persilja, örter, men kunde inte påvisa någon av dessa som riskfaktor för alveolär echinococcus. I Japan (Hokkaido) var personer med positiv serologisk reaktion eller klinisk alveolär echinococcus mer associerade med skötsel av boskap eller grisar, eller att använda brunnsvatten (Yamamoto et al., 2001).

I en tysk studie (Kern et al., 2004) baserad på 40 fall och 120 kontroller identifierades 22 möjliga riskfaktorer (Se appendix 2 för alla undersökta riskfaktorer). En analys av dessa antyder att cirka två tredjedelar av infektionerna kan vara associerade med jord-/lantbruksaktiviteter. Författarna skriver att detta stödjer bilden av att en betydande kontamination i miljön kan förväntas i öppna områden, att äggen överlever i miljön och att exponering via jord och även via inandning är möjlig. Det senare stöds av observationen att skörda hö innebar en risk. Dessutom var den risken högre risk vid skörd av hö på ängar nära bäckar och floder än i andra områden vilket stämmer med rapporter om att fler infekterade rävar påträffas nära vatten än i andra habitat. Av aktiviteter i skogen föll endast insamling av ved ut som en riskfaktor. Även om lantbruk var förbundet med en högre risk så var innehav av en trädgård det inte. Av trädgårdsaktiviteter var endast odling (inte konsumtion) av blad- eller rotgrönsaker mer vanliga bland fall än bland kontroller. Att äta osköljda eller okokta grönsaker, sallader, bär eller svampar, föll inte ut som viktiga riskfaktorer.

Däremot var konsumtion av osköljda jordgubbar och att tugga gräs mer vanligt bland fallen än bland kontrollerna (OR= 2.2; CI 1.1-4.7, respektive OR= 4.4; 1.7 – 11.2, Appendix 2) och beräkningar antydde att exponering på dessa sätt kunde utgöra högst en fjärdedel av den totala risken för AE (Kern et al., 2004). Den högre risken kan bero på intag av ägg via kontaminerade växtdelar eller från jordiga händer. Andra trädgårdsprodukter och svamp från fält och ängar var endast undantagsvis konsumerade råa och osköljda. Bär från skogen konsumerades oftare råa och osköljda än jordgubbar. Anledningen till varför endast jordgubbar och inte andra bär föll ut som en risk föreslogs vara att skogsområden är mindre troliga att kontamineras av rävar eller att jordgubbar äts i större kvantiteter. Kern et al. (2004) skriver att deras resultat antyder att sköljning av grönsaker från trädgårdar kan minska risken för AE.

E. multilocularis sprids främst via en sylvatisk cykel (skog/fält ekosystem) och är därigenom i någon grad, men inte fullständigt, ekologiskt separerad från människor. Graden av separation kan variera mellan olika geografiska regioner från hög i isolerade områden med liten befolkning till måttlig till låg i områden där infekterade rävar eller andra slutliga värdar (t ex hund) lever i nära anslutning till eller till och med inne i byar och tätbebyggda områden, t ex vissa delar av Europa och Japan (Hokkaido). Den ekologiska separationen försvinner om infekterade rävar, hundar eller katter lever nära människor som t ex en del områden i Kina (Craig et al., 2000).

Människans exponering för ägg kan också påverkas av faktorer som sammanhänger med yrke eller vanor. Jägare och personer som arbetar med pälsar kan exponeras för ägg men i några studier finns inte mycket stöd för att dessa grupper löper en större risk än andra grupper (WHO/OIE, 2001). I en liten österrikisk retrospektiv case-control studie föll däremot jakt ut som oberoende riskfaktorer Kreidl et al., 1998). Flera olika studier från Österrike, Tyskland, Frankrike, och Schweiz antyder att

personer som arbetar med lantbruk löper en större risk att infekteras (WHO/OIE, 2001). Det spekuleras om anledningen till detta kan vara att dessa personer lever på landet nära infekterade råvar, hundar eller katter, och att de dessutom ofta exponeras för jord eller livsmedel som kontaminerats med ägg.

Appendix 1:

Metod - litteratursökning

För att besvara frågorna gjordes en genomgång av den vetenskapliga litteraturen samt annan typ av tillgänglig information i form av rapporter från myndigheter och organisationer och deras hemsidor. Litteratursökning gjordes i PubMed, Science Direct och SveMed med sökorden nedan. Sökningen kompletterades med e-post till några internationella experter om eventuella nya studier och rapporter samt sökningar efter enstaka uppsatser.

Sökord:

"Echinococcosis/transmission"[Mesh] OR ("Echinococcus multilocularis"[Mesh] OR "Echinococcosis"[Mesh] OR "Echinococcus multilocularis"[Title/Abstract] OR "Echinococcosis"[Title/Abstract] OR "hydatid disease"[Title/Abstract] OR "echinococcal disease"[Title/Abstract] OR "Alveolar Echinococcosis"[Title/Abstract])

AND

(Food[Mesh] OR "Fruit"[Mesh] OR "Vegetables"[Mesh] OR "Agaricales"[Mesh] OR Food[Title/Abstract] OR "Fruit"[Title/Abstract] OR Vegetable*[Title/Abstract] OR Berr*[Title/Abstract] OR Mushroom*[Title/Abstract] OR Strawberr*[Title/Abstract]))

AND

(English[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang])

NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] NOT "humans"[MeSH:noexp])

Några anmärkningar:

Sökningen är begränsad till studier som rör människor eller människor och djur, men inte enbart djur.

Appendix 2

Tabell. Riskfaktorer undersökta i Kern et al., (2004)

För tabell se tabell 1 i Kern et al., (2004)



Livsmedelsverket

Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26

www.livsmedelsverket.se