

Risker med att äta kött från CWD-infekterade hjorddjur

Riskvärderingsrapport



Denna titel kan laddas ner från: [Livsmedelsverkets sida för att beställa eller ladda ner material](#).

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 20xx.

Författare:

Jakob Ottoson, Livsmedelsverket

Rekommenderad citering:

Livsmedelsverket. 2020. L 2020 nr 19: Risker med konsumtion av CWD-infekterade hjorddjur. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2019 nr 19

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

Livsmedelsverket arbetar för att skydda konsumenternas intressen genom att arbeta för säker mat och bra dricksvatten, att informationen om att maten är pålitlig så ingen blir lurad och för att främja bra matvanor. En av Livsmedelsverkets uppgifter är att ta fram information och förvalta olika konsumentråd som rör livsmedel och dricksvatten. Informationen och råden baseras på vetenskapliga rön som löpande uppdateras.

I denna rapport redovisas kunskap om den för hjortdjur dödliga prionsjukdomen avmagringssjuka, Chronic wasting disease (CWD) och vilka risker som eventuellt skulle kunna uppstå vid konsumtion av kött från infekterade djur. Rapporten har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor och besvarar både allmänna och specifika frågeställningar. Den kommer att användas i översynen av Livsmedelsverkets hantering av risker med konsumtion av kött från hjortdjur.

Rapporten är uppdelad i faroidentifiering, farokarakterisering, exponeringsuppskattning och riskkarakterisering, där de specifika frågeställningarna besvaras.

Följande personer har arbetat med att ta fram denna rapport: Jakob Ottoson, mikrobiolog och riskvärderare; Rapporten har granskats av Kaisa Sörén och Maria Nöremark, epidemiologer, Statens veterinärmedicinska anstalt samt Roland Lindqvist, Teamchef, Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Per Bergman, avdelningschef för Risk- och nyttovärderingsavdelningen, Livsmedelsverket

Oktober 2020

Innehåll

Förord.....	3
Sammanfattning.....	7
Summary	9
Inledning.....	11
Frågeställning	11
Specifika frågor som ska besvaras.....	11
Metod.....	12
Faroidentifiering.....	13
Prioner och prionsjukdomar.....	13
CWD epidemiologi.....	14
PrP ^{cwd}	16
Diagnostiska metoder	17
Provtagning i pågående övervakning	18
Farokarakterisering	19
CWD hos hjortdjur.....	19
CJD hos människa	19
Zoonotisk potential för CWD.....	20
Exponeringsuppskattning.....	22
Övervakning av CWD inom EU	22
Förekomst i olika vävnader	23
Konsumtion av hjort.....	23
Inaktivering.....	23
Riskkaraktärisering	25
Svar på specifika frågor	25
Osäkerhet	27
Referenser	28
Bilaga 1. Distribution av PRP ^{cwd} i hjortdjur	32
Bilaga 2. Sammanställning av infektionsförsök.....	33

Sammanfattning

Chronic wasting disease (CWD) eller avmagringssjuka hos hjortdjur tillhör gruppen prionsjukdomar. Ett annat namn för dessa sjukdomar är Transmissibla spongiforma encefalopatii (TSE).

TSE-sjukdomar orsakas av ett så kallat infektiöst eller smittsamt protein, prion (PrP). Detta orsakar en förändring i den tredimensionella strukturen hos kroppens egna prionproteiner (PrP^C) så att de övergår i en form som är väldigt stabil och svår att bryta ned (PrP^{res}). De förändrade prionerna samlas i hjärnan, vilket skadar hjärnvävnaden. I mikroskopet ser den ut som en tvättsvamp. Detta leder till neurologiska störningar och död. Den här processen kan påbörjas genom att en individ får i sig prioner från en annan individ som har sjukdomen, men förändringen kan också uppstå spontant hos äldre individer.

CWD har varit känd och spridits bland hjortdjur i Nordamerika sedan 1960-talet. Under 2016 fann man för första gången fall av CWD i Europa. Detta var hos vildren och älg i Norge. Sedan dess har CWD påvisats hos kronhjort i Norge hösten 2017, samt på älg i Finland 2018 och Sverige 2019. Fallen på vildren har visat likheter med nordamerikansk (ibland kallad klassisk) CWD, fast med vissa skillnader. Men fallen på älg och kronhjort har varit på äldre djur och det kan hända att dessa hade uppstått spontant (utan känd orsak). Troligen är inte spontant uppkommen CWD-sjukdom smittsam mellan djur, men det är viktigt att riskmaterial såsom hjärna, centrala nervsystemet och ögon tas om hand och förstörs på ett säkert sätt.

Klassisk CWD smittar mellan hjortdjur via utsöndrade kroppsvätskor (urin, saliv, avföring). Detta kan ske genom direktkontakt eller från miljön, t.ex. när djuren betar. Till att börja med tas smittan upp i lymfvävnader, och sprids sedan vidare via lymfsystemet till dess att det har bildats en ansamling av PrP^{cwd} (CWD-prionprotein) i hjärnan. Detta kan ta flera månader och till och med år. De mest framträdande symtomen är avmagring och beteendeförändringar, som blir alltmer tydliga över tid. Djuren kan vara sjuka i flera månader innan de dör. Eftersom PrP^{cwd} sprids genom lymfsystemet kan de också påvisas i skelettmuskulatur (kött), inklusive ätbara styckningsdelar. Detta kan ske innan det syns tecken på sjukdom i det infekterade djuret. Men de högsta halterna av PrP^{cwd} finns i hjärnan hos djur som visar symtom.

Det är inte helt säkert att CWD bara smittar hjortdjur. Men för närvarande finns ingenting som tyder på att CWD skulle ha smittat människor. Till exempel är inte andra prionsjukdomar bland människor, såsom Creutzfeldt-Jacobs sjukdom (CJD), vanligare i områden där CWD är endemiskt (lokalt etablerat) jämfört med andra områden. Inte heller har man sett att CJD-fallen ökat med tiden. I en uppföljning av tolv CJD-fall i USA kunde inte något kopplas till PrP^{cwd}-smitta utan alla hade en spontan eller en genetisk förklaring. Detta betyder dock inte att det inte har skett någon smittspridning eftersom inkubationstiden troligtvis är väldigt lång. Symtomen kan också vara oklara och inte upptäckas utan obduktion, där man specifikt letar efter prionsjukdom.

Resultaten av experiment på primater (apor) är otydliga. I en opublicerad studie från Kanada infekterades makaker av smittat hjortkött genom att äta det, och visade symtom på CWD sex år senare. Men i ett annat liknande infektionsförsök på samma art fanns inga tecken på PrP^{cwd} 13 år efter infektion. Vidare har PrP^{cwd} inte kunnat omvandla prionproteiner från människa hos genförändrade laboriemöss. Däremot skedde detta *in vitro* (i provrör) genom proteinamplifiering (uppförökning

av proteinet), men denna omvandling var ineffektiv. Det finns visserligen inte bevis för att smittspridning mellan djur och människa är möjlig, men de flesta experter är överens om att begränsa tänkbara överföringstillfällen så mycket som möjligt. På det sättet minskar sannolikheten för en utveckling där artbarriären kan korsas.

EU har startat ett övervakningsprogram som ska kartlägga förekomsten av CWD i Estland, Finland, Lettland, Litauen, Polen och Sverige. Detta ska pågå 2018 – 2020 och man har gjort de första svenska och finska fynden av smittad älg. Sammanlagt ska prover tas från 6 000 hjortdjur i respektive land. I Norge har det gjorts 20 fynd hos vildrenar, som påminner om klassisk CWD. Nitton av dessa gjordes i Nordfjellaområdet, och där har vildrenarna avlivats i ett försök att bekämpa sjukdomen. I september 2020 fann man dock en ny vildren med klassisk CWD, den här gången i Hardangervidda. Prov har också tagits på 41 000 tamrenar i Norge, men ingen har varit positiv för CWD.

Halterna av prioner kan inte minskas genom vanlig tillagning av livsmedel. Prionerna är väldigt stabila och det krävs höga temperaturer för att inaktivera dem. För att sterilisera kirurgiska instrument rekommenderas autoklavering vid 3 bar (133 °C) med lösningsmedel. Även hög alkalinitet (som t.ex. i lut) kan inaktivera prioner.

Sannolikheten att människor skulle bli sjuka genom att äta kött från infekterade djur bedöms som mycket låg; det vill säga inte sannolikt men kan inte uteslutas. Men beroende på kunskapsluckor har denna bedömning en hög osäkerhetsgrad.

Summary

Risks of eating meat from CWD-infected deer

Chronic wasting disease (CWD) belongs to the group of prion diseases also known as Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs). Common to TSE diseases is that they are caused by a so-called infectious protein, prion (PrP), which causes a change in the three-dimensional structure of normally occurring body prion proteins (PrP^C) so that they change into a form that is very stable and difficult to break down (PrP^{res}). The altered prions accumulate in the brain, which damages the brain tissue (which under a microscope looks like a sponge) and leads to neurological disorders and death. This process can be started by an individual ingesting prions from another individual who has the disease, but the change can also occur spontaneously in older individuals.

CWD has been known and has been spreading among deer in North America since the 1960s. In 2016, the disease was also detected in wild reindeer and moose in Norway, which were the first detected cases of CWD in Europe. Since then, CWD has been detected in red deer in Norway in the autumn of 2017 and in moose in Finland 2018 and Sweden 2019. While cases of wild deer have shown similarities with classic North American CWD (although there are differences), cases of moose and red deer have occurred in older animals and may possibly have arisen spontaneously. Spontaneous disease is not contagious as long as risk materials such as the brain, central nervous system and eyes are taken care of and destroyed in a safe way.

Classical CWD is transmitted between deer via excreted body fluids (urine, saliva, faeces), either through direct contact or from the environment. Initially, it is absorbed into lymph tissues, but further spread via the lymphatic system until an accumulation of PrP^{cwd} is formed in the brain. This process can take several months up to years. The most prominent symptoms are weight loss and behavioural changes that become increasingly pronounced over time. After a course of disease that can last for several months, the animals die. The lymphatic pathway in the body means that PrP^{cwd} can also be detected in skeletal muscle, including edible cuts, before there are signs of disease in the infected animal. However, the highest levels of PrP^{cwd} are found in the brains of animals that show symptoms.

The species barrier is not definitive, but there is currently no evidence that CWD has infected humans. For example, the incidence of other prion diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is not higher in CWD endemic areas compared to others. Nor has there been an increase in the incidence of CJD over time. In a follow-up of twelve CJD cases in the USA, nothing could be linked to exposure to PrP^{cwd}, but all had a spontaneous or a genetic explanation. However, the incubation period is probably very long and the symptoms can be non-specific and not detected without an autopsy where prion disease is specifically looked for.

Infection studies of primates are inconsistent; an unpublished study from Canada states that macaques have developed symptoms six years after being infected both intracerebrally and orally with infected deer meat. In another similar infection trial of the same species, PrP^{cwd} could not be detected 13 years after infection. Furthermore, PrP^{cwd} has not been able to convert human prion proteins in transgenic mice, but in vitro by protein amplification. However, the conversion was inefficient. Despite the lack of evidence for zoonotic potential, most experts agree that exposure should be minimized to reduce the likelihood of a development where the species barrier can be crossed.

An EU-initiated monitoring program aimed at mapping the prevalence of CWD in Estonia, Finland, Latvia, Lithuania, Poland and Sweden is underway in 2018 - 2020. Within this framework, the first Swedish and Finnish findings on moose have been detected. A total of 6,000 deer will be sampled in each country. In Norway, 20 findings have been made that are reminiscent of classic CWD in wild reindeer. All but one of these were made in the Nordfjella area which was depopulated of reindeer. However, in September 2020 another finding in Hardangervidda was made. None of the more than 41,000 domesticated reindeer sampled in Norway has been positive for CWD.

There is no way to reduce the levels of prions by cooking. The prions are very stable and high temperatures are required to inactivate them. To sterilize surgical instruments, autoclaving at 3 bar (133 °C) with solvent is recommended. Further high alkalinity can inactivate prions.

The risk of humans being infected from consumption of deer meat is very low (not likely but cannot be excluded), however due to lack of knowledge the uncertainty of this risk assessment is high.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Inledning

Viltsjukdomen CWD - Chronic Wasting Disease - är en prionsjukdom som upptäcktes i Nordamerika på 1960-talet. Den finns hos både vilda och hägnade hjortdjur i USA och Kanada. I april 2016 påvisades CWD, vad vi vet för första gången i Europa hos norsk vildren. Därefter har flera fall av CWD påvisats på vildren i Nordfjellaområdet i centrala Norge samt i september 2020 också i en vildren i Hardangervidda. Sjukdomen har också påvisats i älg i Norge, Finland och Sverige samt i kronhjort i Norge. Till skillnad från fallen på vildren är orsaken i övriga hjortdjur troligen spontant, utan känd orsak, uppkommen CWD.

Frågeställning

Avdelningen Hållbara matvanor behöver hjälp med att bedöma den zoonotiska potentialen av CWD och att beskriva aktuellt kunskapsläge om sjukdomens utbredning i Sverige och andra nordiska länder.

Specifika frågor som ska besvaras

1. Vilka hjortdjur kan infekteras?
2. Beskriv kortfattat hur prioner kan orsaka CWD/avmagringssjuka hos hjortdjur och hur sjukdomen yttrar sig.
3. Kan prionproteinerna som orsakar CWD även orsaka sjukdom hos människor?
4. Kan prionproteinerna som orsakar CWD överföras till människor via maten, det vill säga finns det någon risk att människor blir sjuka genom att äta produkter från ett CWD-infekterat djur?
5. Kan hjortdjur som inte uppvisar sjukdomstecken vara infekterade av prioner?
6. Finns det några åtgärder som konsumenten kan göra för att minimera exponeringen av prioner i kött, till exempel upphettning, frysning, torkning, saltning?
7. Hur vanligt är CWD hos hjortdjur i Sverige och andra nordiska länder?
8. Hur sker övervakningen av CWD i Sverige, andra nordiska och i europeiska länder?

Metod

EFSA gjorde två sammanställningar av CWD i hjorddjur (EFSA 2017, EFSA 2018) som låg till grund för stora delar av det första underlaget som svar på fråga till Risk- och nyttovärderingsavdelningen, RN (SLV dnr. 2019/00189). Detta var innan några fall på hjorddjur hade detekterats i Sverige. I samband med att hanteringen pågått gjordes därför en uppdatering av svaret vilket nu publiceras i form av en rapport från Livsmedelsverket.

Sedan frågan inkom till RN har Efsa gjort ytterligare en uppdatering (EFSA 2019) över kunskapsläget om CWD i hjorddjur. Denna behandlar till stor del den potentiella zoonotiska potentialen hos prioner isolerade från europeiska hjorddjur.

Som komplement till Efsa-opinionerna gjordes 2020-05-21 en uppdaterad litteraturgenomgång i PubMed med söksträngen: Chronic wasting disease AND CWD AND (2017 TO present [date]). Dessutom söktes specifikt litteratur för inaktivering av prioner: prion AND (inactivation OR reduction) AND (CWD OR scrapie OR BSE). Större delen av underlaget bygger dock på Efsas sammanställningar.

Faroidentifiering

Prioner och prionsjukdomar

CWD tillhör gruppen prionsjukdomar som även kallas Transmissibla spongiforma encefalopatier (TSE). Gemensamt för TSE-sjukdomar är att de orsakas av ett så kallat infektiöst protein, prion (PrP), som orsakar en förändring i den tredimensionella strukturen hos normalt förekommande kroppsegna prionproteiner så att de övergår i en form som är väldigt stabil och svår att bryta ned (PrP^{res}). De förändrade prionerna ansamlas i hjärnan vilket skadar hjärnvävnaden, som får ett tvättsvampsliknande utseende i mikroskop. Skadorna leder till neurologiska störningar och död. Den här processen kan påbörjas genom att en individ får i sig prioner från en annan individ som har sjukdomen, men förändringen kan också uppstå spontant hos äldre individer (SVA, 2020).

Sjukdomen scrapie hos får är känd sedan 1700-talet men det var först genom sina försök under slutet av 1970-talet som (Prusiner, 1982) kunde bevisa att sjukdomen inte orsakades av ett virus, en plasmid eller liknande agens med nukleinsyra utan av ett protein som han kom att kalla prion¹. Det finns ett flertal prionsjukdomar hos både djur och människa (tabell 1). Även om dessa sjukdomar tillhör samma familj finns det skillnader, t.ex. hur de förändrade prionerna är distribuerade i kroppen, hur de smittar och om de kan överföras mellan olika arter. Hos människa ses bland annat Creutzfeldt Jacobs sjukdom (CJD) som verkar uppstå spontant och variant Creutzfeldt Jacobs sjukdom (vCJD) som orsakas av konsumtion av nötkreatur infekterade med Bovin spongiform encefalopati (BSE). PrP^{bse} är idag det enda prion som har bevisad zoonotisk potential (EFSA, 2019).

När det gäller CWD kan man förenklat dela in sjukdomen i två olika former, 1: varianter som uppvisar smittsamhet mellan djur och som påvisats hos hjortdjur i Nordamerika och hos vildren i Norge, vilken hädanefter hänvisas till som klassisk CWD samt 2: den variant (eller de varianter) som påvisats hos äldre älgar och kronhjort som tros vara spontant (utan känd orsak) uppkommen. Detta är dock ännu inte bevisat.

Generellt kan man säga att prionsjukdomar som sprids via infektion, särskilt via oral exponering, ger en större spridning i kroppen hos den infekterade individen än spontant uppkommen sjukdom. Detta underlättar också vidare spridning till andra individer. Två utav prionsjukdomarna, klassisk CWD och klassisk scrapie, har dessutom förmågan att spridas mellan djur med exkrement såsom urin, feces saliv och fostervätskor vilket innebär att spridningsmönstret liknar det för ”vanliga” infektionssjukdomar i en flock (Terry, et al., 2011, Plummer, et al., 2017).

Prionproteinet kodas av en gen, PRNP som har visat sig vara evolutionärt stabil. Det finns dock viss så kallad polymorfism, vilket innebär att förändringar i gensekvensen har lett till att aminosyror bytts ut. Dessa polymorfismer kan i sin tur vara förknippade med resistens (varierande grad av mottaglighet för prionsjukdom). Generellt påverkas möjligheterna att infektera med prioner såväl inom som över artgränsen av såväl den infekterande stammen som genotypen hos mottagaren (Colby and Prusiner, 2011). Resistensen uttrycks genom en förlängd inkubationstid. De kortaste inkubationstiderna uppnås

¹ ”Protein infection only”; Stanley Prusiner tilldelades 1997 Nobelpriset i fysiologi eller medicin för sin forskning med avseende på prioner

med intracerebral inokulering av prioner med en aminosyrasekvens som är identisk med den hos värdjuret. När prionet härstammar från en annan art än värdjuret, och sekvenserna därmed skiljer sig, förlängs inkubationstiden som kan variera väsentligt mellan arter, men även mellan individer inom en art. Ofta utvecklar flertalet av de infekterade djuren inte sjukdom, vilket är det som brukar benämnas artbarriär (Colby and Prusiner, 2011) (se vidare Zonotisk potential).

Tabell 1. Prionsjukdomar i människor och djur (modifierad från Colby & Prusiner, 2011)

Sjukdom ^a	Värd	Trolig mekanism för patogenes
Kuru	människa	infektion med humana prioner via rituell kannibalism
Spordaisk CJD	människa	somatisk mutation eller spontan omvandling av PrP ^c till PrP ^{sc}
Iatrogen CJD	människa	infektion från prionkontaminerat tillväxthormon, transplantation, kirurgiska instrument m.m.
Variant CJD	människa	infektion med bovina prioner
Familjär CJD	människa	könscecellsmutation i PRNP-genen
GSS	människa	könscecellsmutation i PRNP-genen
FFI	människa	könscecellsmutation i PRNP-genen
sFI	människa	somatisk mutation eller spontan omvandling av PrP ^c till PrP ^{sc}
BSE	nöt	infektion från kött och benmjöl innehållande prioner (klassisk BSE) eller spontan omvandling (atypisk BSE) av PrP ^c till PrP ^{bse}
Scrapie	får och get	infektion (klassisk scrapie) eller spontan omvandling (atypisk scrapie) av PrP ^c till PrP ^{sc}
CWD	hjorddjur	Infektion med cervida prioner ^b
TME	mink	infektion med bovina eller ovina prioner
FSE	kattdjur	infektion med bovina prioner från kött och benmjöl eller vävnader från nöt
EUE	hovdjur	infektion med bovina prioner från kött och benmjöl

^a Creutzfeldt Jacobs sjukdom, Gerstmann Sträussler Scheinker syndrom, Fatal Familial Insomniina, sporadisk Familial Insomnia, Bovin Spongiform Encefalopati, Chronic Wasting Disease, Transmissibel Mink Encefalopati, Felin Spongiform Encefalopati, Exotisk Ungulat Encefalopati. ^b det finns dock en teori om att spontant (utan känd orsak) uppkommen CWD kan förekomma

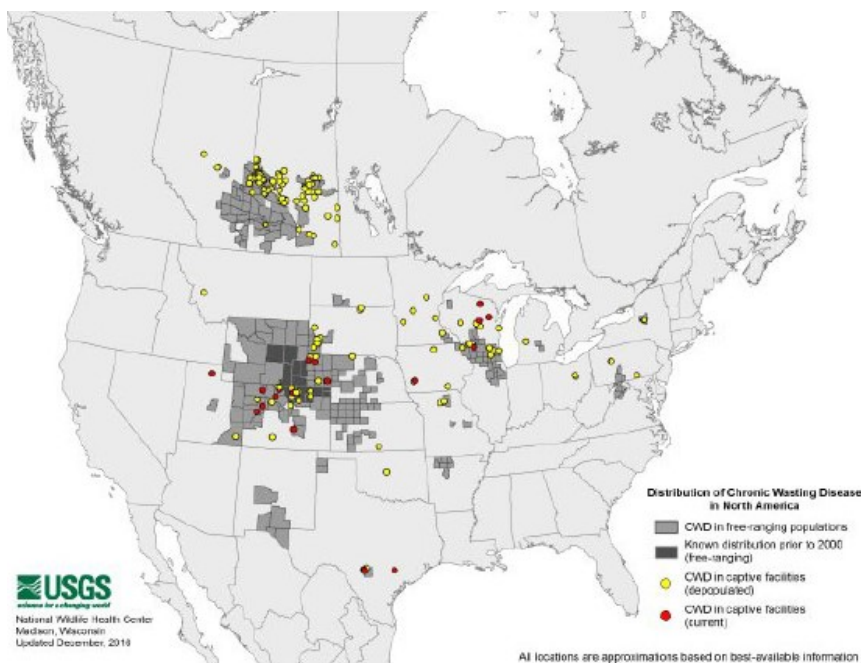
För människa finns polymorfism ibland annat kodon M129V (motsvarande M132L i wapiti, hjorddjur i Nordamerika och Asien, se tabell 2 och 3) där homocygoter för metionin är känsligare för infektion med PrP^{bse}. Alla som har diagnosticerats med vCJD har varit homozygota för metionin i kodon 129 (129MM) med undantag av ett fall på en person som var heterozygot (M129V) (Fernandez-Borges, et al., 2017). Vidare påträffades en polymorfism i kodon G127V som har gett skydd mot utvecklingen av Kuru hos 129MM-homozygoter i endemiska områden på Papua Nya Guinea (Mead, et al., 2009). Trots att PrP finns evolutionärt välbevarat hos däggdjur är dess funktion dock ännu inte klarlagd. Många olika tänkbara funktioner har föreslagits såsom modulering av olika signalvägar, att det skulle ha betydelse för cellers överlevnad, skydd mot oxiderande stress, bindning av koppar eller att det kan vara kopplat till minne och sömn (Wulf, et al., 2017).

CWD epidemiologi

Det är oklart hur nordamerikansk, klassisk CWD (eller andra TSE-sjukdomar för den delen) initialt uppkom. Möjliga förklaringar kan vara spontan uppkomst och vidare spridning bland hjorddjur eller att ursprunget är ett annat prion, okänt eller redan förekommande (såsom scrapie), som sedan spridits

mellan hjortdjur (EFSA, 2017). Det första fallet rapporterades på en åsnehjort (*O. hemionus*) från en fältnläggning i Colorado, USA, 1967. Det var dock först efter att en histopatologisk undersökning genomförts 1978 som fallet kunde klassas som en prionsjukdom. Strax därefter dök även fall på åsnehjort upp i Wyoming (1979) samt på wapiti (*Cervus canadensis*) i såväl Wyoming som Colorado. Sedan dess har sjukdomen spridit sig över kontinenten och CWD har påvisats i såväl hägnade som frilevande hjortdjur från 24 amerikanska stater och tre kanadensiska provinser (figur 1; EFSA, 2017). Dessutom har export av djur från Kanada lett till att sjukdomen spridits till Sydkorea (Saunders, et al., 2012). Naturlig migration av infekterade djur samt (framförallt) förflyttning av infekterade djur har haft betydelse för spridning till nya platser (EFSA, 2017). Provtagning är nödvändig för att upptäcka sjukdomen och i vissa områden som ansetts vara fria har ökad övervakning inneburit att sjukdomen har upptäckts. Det är däremot oklart hur sjukdomen spreds till, eller uppkom i, Norge² (Benestad, et al., 2016).

Förekomsten av CWD i olika hjortdjurspopulationer där smittan finns kan skilja sig åt och beror på artens känslighet men även beteenden inom en flock, t.ex. med avseende på bete. I hägnat vilt är i regel förekomsten låg när smittämnet är nytt men kan snabbt nå prevalenser upp emot 100 %. I frilevande populationer ligger andelen infekterade djur i regel under 5 % men kan i vissa populationer vara så hög som 30 % baserat på övervakningsdata från Nordamerika (EFSA, 2017). I Nordfjella var 19 av totalt 2 600 (0,7 %) provtagna vildrenar positiva för CWD (Veterinärinstitutet, 2019). En lång inkubationstid gör dock att inte alla infekterade djur är positiva i testerna och därför bedöms prevalensen vara högre. En ny studie som analyserade data från Nordfjella-området uppskattade att den verkliga förekomsten i den infekterade populationen var 1,6 % (Viljugrein et al., 2019).



Figur1. Utbredning av CWD i USA och Kanada (EFSA, 2017).

² Det har i senare studier visat sig att det finns skillnader mellan sjukdomen hos de norska vildrenarna jämfört med fall i Nordamerika (Güere et al. 2020). Även i Nordamerika kan det röra sig om flera olika typer av CWD (Nöremark, pers. komm.).

Hittills har CWD påvisats naturligt på sju olika arter (nio underarter), alla inom familjen *Cervidae* (tabell 2). Med tanke på att CWD är smittsamt via miljön kan betande djur exponeras i hög grad. I övervakningsprogrammet (se nedan) ingår dock inte provtagning på dovhjort (*Dama dama*). Detta baseras troligtvis på att dovhjort inte infekterades särskilt effektivt experimentellt (Hamir, et al., 2008) eller över huvud taget efter att ha vistats tillsammans med en flock infekterade åsnehjortar i en kontaminerad miljö i upp till sju år (Rhyan, et al., 2011). Med avseende på nötkreatur (*Bos taurus*) är resultaten inkonsekventa. Medan (Williams, et al., 2018) kom fram till att nötkreatur är resistent mot CWD i sina studier finns det dock infektionsstudier på nöt med cervida prioner som har lyckats, men bara efter intracerebral exponering, inte oral (Cutlip, et al., 2001, Hamir, et al., 2001). Detsamma gäller för får (*Ovis aries*) (Hamir, et al., 2006). Transgena möss som uttrycker bovin PrP^c har inte heller visat på omvandling till PrP^{cwd}, däremot kunde (asymtomatisk) replikation i mjälten på transgena möss som uttrycker ovin PrP^c påvisas (EFSA, 2017).

Tabell 2. Arter i vilka CWD har diagnostiserats i naturlig miljö (d.v.s. inte experimentellt). Alla ingår i familjen *Cervidae*.

Underfamilj	Släkte	Art	Underart	Artnamn	Artnamn	År ^a
<i>Capreolinae</i>	<i>Odocoileus</i>	<i>hemionus</i>	<i>hemionus</i>	mule deer	åsnehjort	1967
			<i>columbianus</i>	black-tailed deer	svartsvanshjort	1981
			<i>virginianus</i>	white-tailed deer	vitsvanshjort	1985
	<i>Alces</i>	<i>alces</i>	<i>shirasi</i>	Shira's moose	nordamerikansk älg	2005
			<i>alces</i>	moose	europisk älg	2016
	<i>Rangifer</i>	<i>tarandus</i>	<i>tarandus</i>	reindeer	ren	2016
<i>Cervinae</i>	<i>Cervus</i>		<i>elaphus</i>	red deer	kronhjort	2016
			<i>canadeniensis</i> ^b	wapiti/elk	wapiti	1979
			<i>nippon</i>	sika deer	sikahjort	2011

^a Första rapporterade, eller i efterhand daterade, naturliga fall, ^b Tidigare indelad i underart *Cervus elaphus nelsoni*

PrP^{cwd}

PRNP-genen är anmärkningsvärt konserverad inom familjen *Cervidae*; endast 19 polymorfismer hade rapporterats fram till och med 2012 (tabell 3). Några av dessa polymorfismer har associerats med lägre frekvenser av CWD-infektion och långsammare utveckling av klinisk CWD (Robinson, et al., 2012). Typning av PRNP ingår som en del i det övervakningsprogram som pågår (se nedan) eftersom det kan ge en bild av hur känsliga hjortdjurs-populationerna i Europa är för CWD. I åsnehjort påverkar polymorfismen i kodon 225 serin (S) eller fenylalanin (F) känsligheten, där 225F-allelen är delvis skyddande. Förekomsten av CWD visade sig vara 30 gånger högre i hjortar med 225SS än hos heterozygota djur (F225S) (EFSA, 2017). Intill, i kodon 226 syns en skillnad mellan underfamiljerna *Cervinae* och *Capreoline*, där de förra i regel är 226EE, medan de senare följer det vanliga mönstret 226QQ (Robinson, et al., 2012), vilket vidare är den enda skillnaden i PrP mellan wapiti/kronhjort (*Cervus* spp.) och hjortar i släktet *Odocoileus* spp. (EFSA, 2017). Hos vitsvanshjort finns polymorfismer i kodon H95Q, S96G samt G116A där 95H, 96S och 116G-allelerna är skyddande (Robinson, et al., 2012). I en undersökning mellan 2006 och 2010 testades 13 000 hjortdjur i Europa med avseende på CWD. Inget var positivt (EFSA, 2010). Variabiliteten i PRNP-genen från Skottland och Italien visade dock att europeiska hjortdjur är mottagliga för CWD (Peletto, et al., 2009). I Sverige provtogs 195 hjortdjur äldre än 18 månader. Ren, rådjur, dovhjort och älg var homozygota (95QQ,

96GG och 132MM). Däremot påvisades skillnader i några andra kodon (Wik, *et al.*, 2012). Dessa har dock inte förknippats med ökad resistens mot eller känslighet för CWD (tabell 3). Güere *et al.* (2020) visade dock att renar på Nordfjella med homozygoti för serin i position 225 (225SS) var känsligare för CWD. Dessutom fann man hos vissa djur en deletion på 24 baspar som ihop med 225S också innebar en ökad risk för infektion.

Tabell 3. Variabilitet i PRNP-genotyper hos hjortdjur i Nordamerika (Robinson, *et al.*, 2012) samt Skandinavien (Wik *et al.*, 2012; Güere *et al.* 2020)

Art	Ger partiell resistens	Andra rapporterade polymorfismer
Wapiti	M132L [†]	E226Q
Kronhjort		S59G, A98T, S168P
Vitsvansad hjort	H95Q, S96G, G116A	K226Q
Ren	S225Y ^a	D176N ^b
Caribou (kanadensisk ren)		M2V, S129G, N138S, M169V
Dovhjort		Monomorf
Rådjur		Monomorf
Åsnehjort	F225S	G20D
Älg		I209M, K109Q*

Aminosyra-koder: A, alanin; D, asparaginsyra; E, glutaminsyra; G, glycin; H, histidin; K, lysin; L, leucin; M, methionin; P, prolin; Q, glutamin; S, serin; T, treonin; V, valin; Y, tyrosin; [†] motsvarar kodon 129 hos människa; ^a Güere *et al.* (2020); ^b Wik *et al.* 2012.

Diagnostiska metoder

För djur som testas tas det i regel prov från obexområdet som är en del av hjärnstammen (bakre delen av medulla oblongata) och/eller från någon lymfknuta. Provmaterialet behandlas med proteinas K för att i positiva prover kunna detektera PrP^{res} (EFSA 2018). Idealt bör både delar av hjärna och lymfknutor testas på hjortdjur eftersom replikationen vid klassisk CWD initialt sker i perifer lymfvävnad och först månader sedan når CNS. Detektionen i lymfvävnad är dock i vissa fall mindre känslig och om inte delar av hjärnan analyseras missar man dessutom fall som uppkommit spontant, det vill säga fall som är positiva i CNS men negativa i lymfknuta (EFSA 2018).

Immunhistokemi (IHC) går ut på att man med hjälp av fluorescerande antikroppar som binder specifikt till PrP^{res} kan färga in områden i hjärnan, och som sedan detekteras mikroskopiskt. Det går även att påvisa PrP^{res} i biopsier från lymfknutor med IHC, men det krävs att biopsin utgörs av fast vävnad (EFSA 2018).

Med *Enzyme immunoassay* (EIA) eller *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) binds PrP^{res} till antikroppar i brunnar som läses av efter att ytterligare en antikropp med kopplat enzym tillsats. Fler utav de snabbtest som utvecklats och godkänts för detektion av CWD bygger på ELISA-metodik.

Western blot (WB) är en vanlig metod för att detektera och identifiera specifika proteiner. PrP^{res} renas ur de aktuella vävnaderna, klyvs med enzym för att sedan separeras till proteinfragment på en gel som färgas in med specifika antikroppar. Med denna metod kan man särskilja olika prioner baserat på antalet av och storleken på dessa fragment.

För att kunna bestämma infektivitet samt bestämma vilken stam ett djur är infekterat med kan det vara nödvändigt med en *Bioassay* i försöksdjur såsom transgena möss som uttrycker cervida PrP^C, men även i naturligt känsliga värddjur.

På senare tid har enklare och snabbare metoder som bygger på amplifiering av små mängder PrP^{Sc} i olika biologiska matriser utvecklats. Dessa har kunnat ge en större förståelse för patogenesen hos CWD (Haley & Richt, 2017). För att öka känsligheten med WB kan man amplifiera PrP^{res} med hjälp av *Protein misfolding cyclic amplification* (PMCA). Proteiner ur det renade provet får reagera med homogenat från hjärna från en känslig värd såsom transgena möss som uttrycker cervid PrP^C vilket leder till att dessa prionproteiner, vid positivt prov omvandlas till PrP^{Sc}. Även *Real time Quaking induced conversion* (RT-Quic) är en metod som bygger på amplifiering av PrP^C där avläsningen görs genom att mäta den fluorescerande signalen som fås av att thioflavin T infogas mellan fibrillerna och antar ett annat emissionspektrum än när det finns fritt i lösning (Haley & Richt, 2017). En begränsning med dessa metoder är dock specificiteten, vilket innebär att de riskerar att ge fler falskt positiva svar (EFSA 2018).

Provtagning i pågående övervakning

För varje hjortdjur som testas ska det tas ett prov från obexområdet som är en del av hjärnstammen (bakre delen av medulla oblongata). Detta område är involverat tidigt i infektion hos både *Cervus* spp. och *Odocoileus* spp. Om möjligt ska det dessutom tas ett prov av en av följande vävnader i följande preferensordning: a) Retrofaryngeallymfknotor, b) Tonsiller eller c) Andra lymfknotor i huvudet. För snabbtestning ska en hemisektion (delat på mitten i höger och vänster halva) av obex lämnas in i färskt eller fruset tillstånd. En del färsk vävnad från varje prov ska förvaras fryst tills man fått ett negativt resultat, ifall en bioassay skulle krävas³. I Sverige undersöks i regel en bit av hjärnstammen från obexområdet och retrofaryngeallymfknotor (käklymfknotor) (SVA, 2020).

De snabbtester som används för att påvisa TSE i obex och lymfknotor hos nötkreatur eller mindre idisslare är även ändamålsenliga för påvisande av TSE hos hjortdjur och ska användas i övervakningsprogrammet för CWD, men med ett särskilt tillägg till metodbeskrivningen som publicerats av EU:s referenslaboratorium för TSE, i syfte att anpassa metoden till att fungera optimalt på hjortdjur. I Sverige används ELISA-test (BioRad TeSeE SAP, using the CWD addendum).

Om det inte går att dra några säkra slutsatser av resultatet av snabbtestet eller om testet är positivt, ska provet genomgå konfirmerande undersökningar med Immunhistokemi eller Western Blot. I Sverige används Western Blot (BioRAD TeSeE). Om en medlemsstat inte kan bekräfta ett positivt snabbtestresultat ska lämplig vävnad sändas till EU:s referenslaboratorium för bekräftelse³.

Vid positiva fynd av TSE bör ytterligare karaktärisering av isolat ske i samråd med EU:s referenslaboratorium för TSE. Prionproteinet ska genotypbestämmas för varje positivt fynd av TSE hos hjortdjur. Dessutom ska prionproteinet genotypbestämmas för varje hjortdjur som testats och befunnits negativt för TSE; alternativt sparas ett prov av vävnad, exempelvis av obex, fryst till och med den 31 december 2021 för att möjliggöra genotypning om så beslutas³.

³ KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) 2017/1972 av den 30 oktober 2017 om ändring av bilagorna I och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 999/2001 vad gäller ett program för övervakning av chronic wasting disease hos hjortdjur i Estland, Finland, Lettland, Litauen, Polen och Sverige och om upphävande av kommissionens beslut 2007/182/EG

Farokaraktärisering

CWD hos hjorddjur

Klassisk CWD är en infektionssjukdom och infekterade hjorddjursindivider utsöndrar prioner via flera vägar; PrP^{cwd} har detekterats i saliv, blod, urin och fekalier med bioassay vilket visar på betydelsen av dessa kroppsvätskor för spridningen av sjukdomen (EFSA, 2017). Efter att ett mottagligt djur har exponerats oralt för material som är förorenat med CWD-prioner migrerar de patogena prionerna till lymfoida vävnader i svalget och/eller mag-tarmkanalen. I lymfatiska vävnader sker en ansamling av PrP^{cwd} framförallt på follikulära dendritiska celler⁴, men också makrofager (Sigurdson et al. 2002). PrP^{res} kan detekteras i lymfoid vävnad inom några veckor efter oral exponering och månader före upptäckt i hjärnan. Även om PrP^{cwd} ackumuleras i lymfknutor tidigt under infektionen är rollen hos det specifika immunsystemet oklar när det gäller transporten över blod-hjärnbarriären och till CNS (Sigurdson et al., 2002). Mest troligt sker ackumuleringen av PrP^{cwd} via perifera nerver även om transport via blod inte kan uteslutas (EFSA 2018). Liksom hos andra prionsjukdomar är patologiska förändringar begränsade till CNS där man med mikroskopi kan diagnosticera sjukdomen. Beroende på variant och sjukdomsfas kan CWD påvisas tidigare i lymfoida vävnader med diagnostiska test (se diagnostik).

De mest framträdande symtomen är avmagring och beteendeförändringar som blir alltmer uttalade över tid. Symtomen kan också omfatta dregling, okoordinerade rörelser, tandgnissling, skälvnningar, torr hårrem och att djuret står med sänkt huvud. Mot slutet av sjukdomen ses ett ökat drickande och ökad urinering. Efter ett sjukdomsförlopp som kan vara i flera månader, dör djuren (SVA 2020).

CWD kan potentiellt uppstå spontant (utan känd orsak), till exempel genom somatisk mutation eller spontan omvandling av PrP^C till ett prion (PrP^{cwd}) (Pirisinu, et al., 2018). I sina försök kunde (Meyerett-Reid, et al., 2017) påvisa en *de novo* uppkommen infektiös stam efter att cervid PrP^C amplifierats med PMCA, vilket tyder på att spontant uppkommen CWD är möjlig. Denna form av CWD är med stor sannolikhet begränsad till CNS (EFSA 2018).

CJD hos människa

Det finns olika former av prionsjukdomar hos människa (tabell 1). Sett till incidensen för CJD över länder verkar den stabil inom EU med 1-2 rapporterade fall per miljoner invånare och år (EFSA, 2015). Den allra vanligaste är sporadisk (sCJD) som mest troligt uppstår spontant hos äldre individer och står för ca 85 % av fallen (Colby & Prusiner, 2011). Familjär CJD (fCJD) är den ärftliga formen av sjukdomen. Den orsakas av en mutation i PRNP-genen och riskfaktorn kan därmed föras vidare till nästa generation. CJD kan även överföras vid vissa behandlingar inom sjukvården och kallas då iatrogen CJD (iCJD). Människor har till exempel insjuknat efter att ha fått tillväxthormon som tillverkats av hypofyser från avlidna människor med CJD eller efter att ha genomgått transplantationer då de fått delar av den hårda hjärnhinnan eller hornhinnan från en avliden person inopererade. I

⁴ Celler med omfattande dendritiska utskott, påträffade i B-cellsområden (primära folliklar och germinalcentra) i lymfvävnad. De är inte besläktade med de T-cellsassocierade dendritiska cellerna. Follikulära dendritiska celler har Fc-receptorer och C3b-receptorer, men till skillnad från andra dendritiska celler bearbetar de inte eller presenterar antigen så att dessa känns igen av T-celler. Istället binder de antigenen såsom immunkomplex på sina ytor under långa perioder och kan presentera antigen för B-celler vid en immunreaktion (ki.se).

Sverige finns inga kända fall av iCJD (Socialstyrelsen, 2020). På 1990-talet upptäcktes i Storbritannien en ny form av CJD som fick namnet variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, vCJD. Sjukdomen anses ha orsakats av att människor åt produkter från nötkreatur med prionsjukdomen BSE. Inte heller denna form av CJD har påvisats i Sverige och de flesta av de idag drygt 200 fallen av vCJD har rapporterats från Storbritannien (Colby & Prusiner, 2011, Socialstyrelsen, 2020) som också är det land där merparten av alla fall av klassisk BSE hos nötkreatur har påvisats.

Symtomen och tidpunkten för när symtomen först visar sig varierar något mellan de olika sjukdomsformerna. Vid den sporadiska formen (sCJD) uppträder de första tecknen i regel i 60- till 70-årsåldern. De första symtomen vid den sporadiska formen är vaga och svårtolkade och kan utgöras av sömnsvårigheter, trötthet och depression. Därefter sker vanligen en snabb försämring, både vad gäller befintliga symtom och uppkomst av nya. Hos många förekommer plötsliga muskelryckningar i hela kroppen. Oavsett hur de första symtomen yttrar sig framträder förr eller senare en tilltagande demens. Personer med den sporadiska formen försämras vanligen snabbt, blir sängbundna och får svårt att tala och äta. Förloppet är snabbt och leder oftast till döden inom tolv månader. Symtomen vid den familjära formen (fCJD) uppträder vanligen i 30- till 50-årsåldern, och sjukdomsförloppet är oftast långsammare. Vid variantformen (vCJD) har de som insjuknat i allmänhet varit i 30-årsåldern eller yngre, och både symtombilden och förloppet skiljer sig från övriga former av CJD. Vid variantformen är psykiska symtom, beteendestörningar och avvikande smärtsensationer vanligare än vid den sporadiska formen. Sjukdomsperioden är också längre. I Storbritannien var medianåldern vid insjuknandet i rapporterade fall av vCJD 26 år och överlevnaden cirka två år (Socialstyrelsen, 2020).

Zoonotisk potential för CWD

Det finns olika sätt att studera artbarriären såsom genom proteinamplifiering, infektion av transgena möss (tg) som uttrycker humant prionprotein (huPrP^c), infektionsförsök på primater samt epidemiologiska studier. Nedan sammanställs den information som finns med de olika metoderna.

Proteinamplifiering *in vitro*: PrP^{cwd} har kunnat omvandla humana PrP^c *in vitro* med såväl PMCA (Barria, et al., 2018) (Barria, et al., 2011) som RT-QuIC (Davenport, et al., 2015). Medan försök med substrat från åsnehjort krävde fler passager kunde stammar från ren, wapiti och vitsvanshjort omvandla humana prioproteiner utan seriell passage. Dock var amplifieringen ineffektiv och påverkades av polymorfismen hos både värd och mottagare, i kodon 132 (wapiti) och 129 (människa) (Barria, et al., 2018). Den molekylära barriären som förhindrar omvandling av huPrP^c från PrP^{cwd} är alltså mindre robust än vad man tidigare trodde (Davenport, et al., 2015). Från utförda *in vitro*-försök konkluderade Efsa (2019) att BSE har högst möjlighet att konvertera human PrP^c. CWD-isolat från (132 MM) älg och experimentellt infekterade renar har en mellanliggande potential medan övriga stammar är mindre effektiva att omvandla humana prionproteiner (EFSA 2019).

Försök på transgena möss som uttrycker human PrP^c har inte lyckats till dags dato (2020-10-07). (Race, et al., 2019) testade CWD-överföring i två stammar av transgena möss som överuttrycker humant PrP^c och är mycket känsliga för infektion av PrP^{cjd}. Hundratta möss ympades intracerebralt med tre olika källor till CWD (hjärnhomogenat från åsnehjort, wapiti och vitsvanshjort). Efter 650 – 720 dagar screenades hjärnvävnader från CWD-inokulerade möss för bevis på prioninfektion med RT-QuIC, immunohistokemi (IHC) och immunoblot. Vare sig IHC eller immunoblot visade på överföring och 104 möss var negativa med RT-QuIC. Emellertid detekterades fyra möss (två infekterade med stammar från respektive wapiti och vitsvanshjort) inkonsekventa positiva RT-QuIC-reaktioner. Detta

kan bero på möjlig, men ineffektiv överföring av CWD-infektion. Alternativt kan dessa resultat bero på falska positiva reaktioner eller detektion av kvarvarande PrP^{ewd} från inokulatet (Race, et al., 2019). (Herbst, et al., 2017) visade att nya CWD-linjer kan ha högre zoonotisk potential än de som idag cirkulerar bland hjortdjur i endemiska områden. Detta baseras på försök med en stam från vitsvanshjort (H95+), som kunde inducera sjukdom i möss, vilka har en liknande struktur på PrP^c som människa. Transgena möss som uttrycker huPrP^c har dock fortsatt inte infekterats med PrP^{ewd} men försök pågår (Herbst, et al., 2017). För Scrapie, med samma typ av patogenes som CWD, lyckades till exempel (Cassard, et al., 2014) infektera transgena möss som överuttrycker humana prionproteiner efter två passager, vilket gav en prionpropagering identisk med sCJD i försöksdjuren.

Försök på apor: Artbarriären har korsats via försök på dödskallearpor (*Samiri sciureus*). I detta fall inokulerades homogenat av hjärna från en infekterad åsnehjort intracerebralt (Marsh, et al., 2005). Dödskallearpor har även kunnat infekteras oralt (Race, et al., 2009). Däremot har försök att infektera makaker (som är en närmare släkting till människa med mer lik PRNP-sekvens) såväl intracerebralt som oralt misslyckats (upp till 13 år post-infektion) av samma grupp (Race, et al., 2018). Samtidigt påvisade en Kanadensisk grupp infektion i makaker såväl intracerebralt som oralt. Det senare genom infekterat hjortkött. Resultaten presenterades på en konferens 2017 (Czub, et al., 2017). Det finns dock vissa frågetecken kring resultaten som ännu inte har publicerats i någon vetenskaplig tidskrift.

Inga försök med europeiska stammar har dock publicerats ännu, men försök pågår. I bilaga 2 sammanfattas mer än 500 pågående, publicerade eller opublicerade överföringsexperiment av nordamerikanska och europeiska CWD-isolat från olika hjortar i olika djurmodeller (EFSA 2019). Efsas konklusion med avseende på artbarriären var att 1. överföringen mellan arter är begränsad och att aminosyrasekvensen för värdens PrP spelar en viktig roll i den totala känsligheten för TSE-sjukdom. 2. Även för prioner härrörande från samma art kan känsligheten variera beroende på prionstam, vilket antyder att olika CWD-stammar kan ha olika värdspektrum och olika potential för överföring till andra djurarter inklusive människa. 3. Det är oklart om värdspektrat för CWD i Nordamerika sträcker sig utöver familjen *Cervidae* men inga naturliga infektioner har hittills rapporterats i andra arter (t.ex. rovdjur och asätare) med överlappande geografisk förekomst där CWD finns endemiskt. 4. Nordamerikansk CWD har överförts experimentellt till nötkreatur och får, men inte särskilt effektivt. Artbarriären verkar högre för svin, även om de kan stödja en låg nivå av prionreplikation. 5. Experimentell överföring till transgena möss och andra gnagarmodeller visar viss skillnad i värdspektrum mellan olika isolat. För de europeiska isolaten pågår fortfarande många bioassays och data är ännu inte tillgängliga (bilaga 2). 6. Antalet stammar, stamdiversiteten, prevalensen och det potentiella värdspektrat kan vara underskattat i både Nordamerika och Europa (EFSA 2019).

Epidemiologiskt finns det inte några påvisade samband mellan endemisk förekomst av CWD och förhöjd incidens av Creutzfeldt-Jacobs sjukdom (CJD). En studie från Colorado där en jämförelse mellan dödsfall i prionsjukdomar hos befolkningen i CWD-endemiska och icke-endemiska län visade inte på någon ökad risk att bo i endemiska områden. CJD-incidensen har inte heller ökat över tid (1979-2001) (Mawhinney, et al., 2006). En uppföljning av tolv potentiella fall av CJD i CWD-endemiska områden i USA visade inte på någon koppling till exponering för CWD utan fallen hade en genetisk eller en spontan förklaring (Belay, et al., 2004). Detta betyder dock inte att det inte har skett någon smittspridning eftersom inkubationstiden troligtvis är väldigt lång och att symtomen kan vara ospecifika och inte upptäcks utan obduktion där man specifikt letar efter prionsjukdom.

Exponeringsuppskattning

Övervakning av CWD inom EU

På grund av fynden på ren och älg i Norge har EU, baserat på underlag från EFSA, fattat beslut om att införa ett treårigt program för övervakning av CWD hos vuxna hjorddjur i länder med en ren och/eller en älgpopulation, det vill säga: Estland, Finland, Lettland, Litauen, Polen och Sverige³. Programmet pågår mellan 1 januari 2018 till 31 december 2020, och omfattar minst 6 000 prover per land, fördelade på hägnade hjorddjur i fångenskap och frilevande hjorddjur och renar. Sedan sommaren 2016 har alla vuxna viltlevande hjorddjur som obducerats på SVA provtagits för CWD.

I Sverige ska de 6 000 proverna i det treåriga övervakningsprogrammet fördelas på 500 från hägnad kronhjort och 2 750 vardera från frilevande vilt respektive ren. Prover på vilt tas geografiskt fördelat över hela landet. Antalet prov per område har anpassats utifrån populationernas storlek samt risk för CWD, till exempel närhet till Norge. Djur som visar symtom på CWD, som hittas döda, som är nedsatta eller sjuka av annan anledning eller som dödas i trafiken prioriteras eftersom de antas vara/ha varit mera mottagliga för smitta. Prover på ren tas i samtliga samebyar och prover på hägnad kronhjort tas i samtliga kronhjortshägn i landet (SVA, 2020). Efter det första positiva fyndet på älg i Arjeplog har det genomförts en intensifierad övervakning i området. Totalt har CWD hittills påvisats på fyra älgar i Sverige, varav tre från samma område i Norrbottens län och en i Västerbottens län. I alla fyra fall rör det sig om äldre (>10 år) hondjur. De svenska älgarna har uppvisat en liknande patologi som de norska älgarna och analyser har varit positiva på material från hjärnstam/hjärna men negativa vid analys av lymfknotor. Övervakningsläget uppdateras dagligen av SVA.

I Norge har det sedan första fallet 2016 fram till idag (2020-10-07) påvisats 28 djur med CWD på 112 253 provtagna djur. Dessa fördelar sig på 20 vildrenar, 7 älgar samt 1 kronhjort. Information om den norska provtagningen uppdateras kontinuerligt av Veterinaerinstitutionen.

De norska renarna som har varit positiva har haft liknande symtom som klassisk, nordamerikansk, CWD. Åldern på djuren har varit mellan 2 och 8 år och det är framförallt prov från lymfknotor som har varit positiva (alla), men i vissa fall även prov från hjärnstammen (djur 4 år och äldre). Nitton av de positiva norska vildrenarna har befunnit sig i samma område (Nordfjella) och tillhört samma flock av renar, men i september 2020 dök det även upp ett fall på en vildren från Hardangervidda. Fallen på älg och hjort är geografiskt mer spridda. Dessa djur har dessutom varit äldre – mellan 12 och 20 år (älg) samt 16 (kronhjort) år - och med annan patologi än hos renarna (Pirisinu, *et al.* 2018, Veterinaerinstitutionen 2020).

Utöver de norska och svenska fallen har endast ett till inom EU säkerställts. Detta gäller den älg i Finland (15 år) som påfanns död i Kainuu-regionen nära ryska gränsen. Den finska älgen hade en liknande patologi som de norska älgarna och kronhjorten (Ruokavirasto, 2019). Under åren 2003 – 2017 provtogs sammanlagt 2 438 hjorddjur i Finland med avseende på CWD (inga positiva). I det pågående programmet hade 351 djur provtagits 2018-06-30.

Övriga länder som omfattas av den utökade övervakningen är Polen, Estland, Lettland och Litauen³. Ingen information av positiva fynd från dessa länder har än så länge publicerats. I resten av Europa ska varje medlemsstat genomföra ett årligt övervakningsprogram för TSE grundat på aktiv och passiv

övervakning i enlighet med bilaga III i förordning (EG) nr 999/2001. Denna omfattar dock inte CWD, men andra medlemsstaterna ska genomföra ytterligare övervakning av TSE hos hjorddjur utifrån en riskbedömning där det kan tas hänsyn till påvisande av TSE hos hjorddjur i samma eller angränsande regioner³. Mer information om övervakningen i Europa samt förslag till utveckling av övervakningsprogrammet finns i Efsa (2019).

Förekomst i olika vävnader

Efsa (2017) sammanställde experimentella infektionsförsök på Nordamerikanska stammar där man sett till vilka vävnader som har varit positiva för PrP^{res} (Bilaga 1). Dessa innefattar bl.a. påvisandet av infektiösa prioner i potentiellt ätbara vävnader såsom hjärta, lever, njure, tunga, bukspottkörteln, blod, fettvävnad och lymfa (EFSA, 2017). Det saknas dock data på såväl förekomsten av CWD i europeiska hjorddjur såväl som fördelningen av PrP^{cwd} i olika vävnader för att kunna göra en exponeringsuppskattning med avseende på konsumtion av kött och andra produkter från hjorddjur (EFSA 2019).

Konsumtion av hjort

Det saknas specifik statistik på konsumtionen av kött från hjorddjur, men i förhållande till konsumtionen av nöt, gris och fågel bedöms den vara liten. I Jordbruksverkets statistik ingår hjortkött i gruppen ”övrigt kött”. Konsumtionen av ”övrigt kött” uppgick 2018 till 3,2 kg per person. Det är knappt 4 procent av den totala köttkonsumtionen i Sverige som samma år uppgick till 83,5 kg per person (Jordbruksverket, 2020).

Även om konsumtion av älg, hjort, rådjur och ren totalt sett är jämförelsevis låg i Sverige är den ojämnt fördelad mellan olika konsumentgrupper. I till exempel många älgjäger- och renägarhushåll konsumeras förhållandevis mycket älg- eller renkött.

Det finns många recept för rökt ren- och älg hjärta då det anses vara en delikatess. Recept på annan inälvsmat från vilt, exempelvis älg njure, förekommer också men är mindre vanligt. Det finns också recept för tillagning av hjärna från olika djurarter i Sverige, bland annat från ren och älg. Det är okänt i vilken utsträckning som hjärna äts i Sverige, men troligen är det i begränsad omfattning (Livsmedelsverket 2020).

Inaktivering

Det finns inget säkert sätt att minska prionhalterna genom tillagning eller processning av livsmedel. Prioner är generellt extremt tåliga och klarar till exempel av att autoklaveras vid 121 °C. De inaktiveringsstudier som har publicerats är inte inriktade på tillagning eller processning av livsmedel utan snarare på sterilisering av kirurgiska instrument med tanke på iCJD. Exempel på behandlingar som inaktiverar PrP^{res} är bland annat förlängd autoklavering med lösningsmedel såsom SDS, natriumhydroxid och hypoklorsyra (tabell 4). Sen riktlinjer införts för sterilisering av kirurgiska redskap har andelen iCJD minskat (Sakudo, *et al.*, 2011).

Med avseende på vatten och avloppsvatten har såväl ozon (Ding, *et al.*, 2013) som hypoklorsyra (Hughson, *et al.*, 2016) kunnat reducera prioner. I studier på jord har humusämnen (Kuznetsova, *et al.*, 2018), lerinnehåll och pH (Wyckoff, *et al.*, 2016, Dorak, *et al.*, 2017) visat sig påverka infektiviteten av prionproteiner. Det är dock oklart vilken mekanism som leder till detta. En möjlig förklaring kan

vara problem med metodiken, d.v.s. att det inte skedde någon inaktivering utan att utvinningen av prioner i den surare jorden var mindre effektiv. Vidare kan kompostering minska halten 2 – 4 log₁₀ mätt med PMCA. Även i detta fall är det oklart vilken mekanism som ligger bakom reduktionen (Xu, *et al.*, 2014). Cykler av frys-tining kan skada membranet på patogener såsom bakterier och protozoer. Försök med prioner i jord tydde på att frys-tining minskade risken för spridning något, men att 500 frys-tiningscykler endast gav motsvarande en log₁₀-reduktion av prionerna (Yuan, *et al.*, 2018).

Tabell 4. Effektiva behandlingar för inaktivering av prioner (Sakudo, *et al.*, 2011).

Metod för inaktivering	Originalreferens
Natriumhypoklorit, NaOCl (20 000 ppm, 20 °C, 1 timme)	Fichet <i>et al.</i> 2004
Natriumhydroxid, NaOH (1 M, 20 °C, 1 timme)	
Autoklavering underblötläggning i vatten (134 °C, 18 min)	
Alkaliskt detergent (1,6 %, 43 °C, 15 min)	
Fenoliskt desinfektionsmedel (5 %, 20 °C, 30 min)	
Förångad väteperoxid (2 mg/l, 30 °C, tre cykler)	Tateishi <i>et al.</i> 1991
Guanidinhydroklorid (7M, rumstemperatur, 2 timmar)	
Guanidintiocyanat (3M, rumstemperatur, 2 timmar)	
Triklorättiksyra (3M, rumstemperatur, 2 timmar)	
Myrsyra (60 %, rumstemperatur, 2 timmar)	
Fenol (50 %, rumstemperatur, 2 timmar)	
Sodium dodecylsulfat, SDS (100 °C, 10 min)	

Riskkaraktärisering

En introduktion av klassisk CWD kan få allvarliga konsekvenser för hjortdjursjakten i allmänhet och rennäringen i synnerhet. Med tanke på hur spridningen sett ut i Nordamerika, och till Sydkorea, utgör förflyttningar av levande djur sannolikt den största risken för spridning av smitta från ett infekterat område till ett annat. Spridning av CWD kan även ske mekaniskt av människor genom förorenad jord från kläder, stövlar eller utrustning (EFSA 2019) eller spridning av otillräckligt behandlat slakteriavfall.

Den övervakning som sker är riskbaserad och inriktar sig på att kunna identifiera om smittan finns i Sverige. Spontant uppkomna fall kan eventuellt spridas vidare till andra hjortdjur om kroppen får ligga kvar i miljön och andra hjortdjur får i sig vävnad från deras centrala nervsystem. Däremot kan PrP^{ewd} finnas i andra delar av fortfarande symptomfria djur som är infekterade med klassisk CWD. Dessa utsöndrar dessutom prioner med saliv, urin och feces.

Även om CWD och Scrapie sprids likt fler andra smittsamma sjukdomar finns det olikheter. Eftersom prionproteiner är kroppsegna bildas inget antikroppsvar mot dem. Även mellan arter är likheten mellan prionproteinerna tillräcklig för att undgå att immunförsvaret ska aktiveras, medan antikroppar kunde utvecklas hos transgena möss som inte uttryckte PrP^C (PrP^{0/0}) (Prusiner, *et al.*, 1993). Prioner bryts dock ner långsamt av kroppen och för att orsaka sjukdom hos människa måste PrP^{ewd} kunna påverka de kroppsegna proteinerna i en takt som är snabbare än denna nedbrytning (Collinge & Clarke, 2007). Hittills är det endast PrP^{bse} som har haft denna påvisade, zoonotiska, potential. Att PrP^{ewd} inte har samma möjlighet att förändra humana PrP^C är påvisat i olika modeller såsom transgena möss och infektionsförsök med makaker (EFSA, 2019). Dock finns uppenbarligen möjligheten för några stammar att förändra humana PrP^C vilket har påvisats *in vitro* med PMCA. Däremot var omvandlingshastigheten långsammare än vid motsvarande försök med PrP^{bse} (Barria, *et al.*, 2018). Ännu så länge har inte några resultat på europeiska stammar publicerats vilket innebär en stor kunskapslucka (Bilaga 2).

Svar på specifika frågor

1. Vilka hjortdjur kan infekteras?

Svar: Det är oklart hur brett artspektrum CWD har (EFSA 2019). Hittills har sju arter (nio om man räknar underarter) ur underfamiljerna *Cervinae* och *Capreolinae* infekterats naturligt; åsnehjort, (svartsvanshjort), vitsvanshjort, älg (europeisk och nordamerikansk), ren, kronhjort, wapiti och sikahjort (tabell 2). Inga arter utanför familjen *Cervidae* (hjortdjur) har påvisats positiva i sin naturliga miljö.

Det finns en biologisk barriär i den meningen att prioner från en annan art inte omvandlas lika enkelt som inom ursprungsarten. Huruvida den barriären är definitiv är dock oklart. Inkubationstiden är mest sannolik väldigt lång för djur utanför familjen *Cervidae* vilket innebär att djuren inte skulle hinna bli sjuka inom sin livstid om de skulle vara mottagliga för infektion (VKM 2017).

2. *Beskriv kortfattat hur prioner kan orsaka CWD/avmagringssjuka hos hjortdjur och hur sjukdomen yttrar sig.*

Svar: Klassisk CWD smittar mellan hjortdjur via prioner i urin, saliv och feces. Initialt sker upptaget i olika lymfvävnader där en kedjereaktion sker, framförallt på follikulära dentritiska celler (Sigurdson et al. 2002) innan motsvarande reaktion sker i nervsystemet och en ansamling av PrP^{res} bildas i hjärnan, vilket skadar cellerna i hjärnan. Denna process kan ta flera månader upp till år beroende på stam och djurets mottaglighet (EFSA 2018).

De mest framträdande symtomen är avmagring och beteendeförändringar som blir alltmer uttalade över tid. Symtomen kan också omfatta dregling, okoordinerade rörelser, tandgnissling, skälvnningar, torr hårrem och att djuret står med sänkt huvud. Mot slutet av sjukdomen ses ett ökat drickande och ökad urinering. Efter ett sjukdomsförlopp som kan pågå i månader, dör djuren (SVA, 2020).

3. *Kan prionproteinerna som orsakar CWD även orsaka sjukdom hos människor?*

Svar: Det finns inget som tyder på att CWD orsakar sjukdom hos människor, se avsnitt om zoonotisk potential (sid 20). Det går däremot inte helt att utesluta möjligheten. Om våra prionproteiner skulle kunna påverkas så är troligtvis inkubationstiden för människa väldigt lång. Hur en eventuell prionsjukdom skulle uttrycka sig hos människa är också oklart (EFSA 2019).

4. *Kan prionproteinerna som orsakar CWD överföras till människor via maten, det vill säga finns det någon risk att människor blir sjuka genom att konsumera delar av ett CWD-infekterat djur?*

Svar: Det finns möjlighet att människor exponeras för prioner genom konsumtion av hjortdjur från klassisk CWD-infekterade djur. Halterna i kött är däremot låga jämfört med i riskmaterial såsom hjärna och centrala nervsystemet. Det finns idag ingenting som tyder på att människor har insjuknat i en TSE-sjukdom orsakad av PrP^{ewd}.

5. *Kan infekterade hjortdjur som inte uppvisar sjukdomstecken överföra prionproteiner till människor?*

Svar: Ja, eftersom prionproteinet replikerar i lymfatisk vävnad redan innan det når centrala nervsystemet kan det påvisas i muskelvävnad innan djuret uppvisar symptom. Detta gäller klassisk CWD som påvisades i den vilda renpopulationen på Nordfjella i Norge. Halterna i skelettmuskulatur är dock sannolikt låga eftersom det i ett flertal studier inte har gått att påvisa PrP^{ewd} där (Bilaga 1). Det är inte heller klart hur mycket prion som hinner bildas i CNS innan spontant uppkommen CWD kan påvisas.

6. *Finns det några åtgärder som konsumenten kan göra för att minimera exponeringen av prioner i kött, till exempel upphettning, frysning, torkning, saltning?*

Svar: Nej, prioner är väldigt tåliga så det finns ingenting som konsumenten kan göra för att inaktivera dem. Det enklaste sättet att minska exponeringen är att undvika material som kan innehålla högre nivåer av PrP^{cwd} såsom hjärna och centrala nervsystemet. Näst efter CNS är olika lymfatiska vävnader platser där en ackumulering av PrP^{cwd} kan ske i djur med klassisk CWD (EFSA, 2017).

7. *Hur vanligt är CWD hos hjortdjur i Sverige och andra nordiska länder?*

Svar: CWD är ovanligt och har påvisats på fyra älgar i Sverige, sju i Norge samt en i Finland. I Norge har även en kronhjort testats positivt för CWD. Alla dessa fall verkar vara spontant (utan känd orsak) uppkomna även om det ännu inte är fastslaget. Det finns dock för lite data för att kunna göra en uppskattning av förekomsten bland hjortdjur i Sverige (EFSA 2019). I Norge påträffades klassisk CWD⁵ i en vildrenpopulation på Nordfjella. Sammanlagt har 19 vildrenar i denna population testats positivt (N = 2 781). Dessutom har CWD påvisats i en ren i Hardangervidda (N = 4 023). I andra vildrenpopulationer har ännu så länge inte CWD påvisats (N = 6 859); inte heller i tamren (N = 41 147). Sammanlagt har 28 hjortdjur testats positivt i Norge (N = 112 253). Dessa siffror uppdaterades 2020-10-07.

8. *Hur sker övervakningen av CWD i Sverige, andra nordiska och i europeiska länder?*

Svar: se Övervakning av CWD inom EU, sid 22.

Osäkerhet

Det saknas fortfarande data för att kunna bedöma humanexponeringen för CWD i Norden. Det saknas såväl data på förekomsten bland hjortdjur (prevalens) samt fördelning av PrP^{cwd} i olika vävnader (EFSA 2019). Det är vidare oklart i hur stor utsträckning som kött från hjort i allmänhet, samt delar som utgör större risk (såsom hjärna) i synnerhet, konsumeras.

Eftersom resultaten på stammarna som påvisats i Norge och Sverige ännu inte är klara i försök på transgena möss eller andra modeller är osäkerheten om deras zoonotiska potential stor (EFSA 2019).

Det kan finnas ett mörkertal i antalet CJD-fall bland människor även om det inte har konstaterats någon förhöjd förekomst av CJD hos människa i områden där CWD finns endemiskt bland hjortar. Inkubationstiden är lång och symtomen kan vara så pass ospecifika att sjukdomen inte upptäcks utan en obduktion där man särskilt letar efter en prionsjukdom. Hur en eventuell prionsjukdom skulle uttrycka sig hos människa är också oklart (EFSA 2019).

⁵ Det finns dock vissa skillnader jämfört med de fall som rapporterats från Nordamerika (Guere et al. 2020).

Referenser

- Barria MA, Libori A, Mitchell G & Head MW (2018) Susceptibility of Human Prion Protein to Conversion by Chronic Wasting Disease Prions. *Emerg Infect Dis* **24**: 1482-1489.
- Barria MA, Telling GC, Gambetti P, Mastrianni JA & Soto C (2011) Generation of a new form of human PrP(Sc) in vitro by interspecies transmission from cervid prions. *J Biol Chem* **286**: 7490-7495.
- Belay ED, Maddox RA, Williams ES, Miller MW, Gambetti P & Schonberger LB (2004) Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerg Infect Dis* **10**: 977-984.
- Benestad SL, Mitchell G, Simmons M, Ytrehus B & Vikoren T (2016) First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer. *Vet Res* **47**: 88.
- Brown P (2007) Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* **13 Suppl 5**: 33-40.
- Cassard H, Torres JM, Lacroux C, *et al.* (2014) Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions. *Nat Commun* **5**: 5821.
- Colby DW & Prusiner SB (2011) Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **3**: a006833.
- Collinge J & Clarke AR (2007) A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science* **318**: 930-936.
- Cutlip RC, Miller JM, Hamir AN, *et al.* (2001) Resistance of cattle to scrapie by the oral route. *Can J Vet Res* **65**: 131-132.
- Czub S, Schultz-Schaefer W, Stahl-Hennig C, Beekes M, Schaetz H & Motzkus D (2017) First evidence of intracranial and peroral transmission of Chronic Wasting Disease (CWD) into *Cynomolgus* macaques: a work in progress. ed.^eds.), p.^pp. Edinburgh.
- Davenport KA, Henderson DM, Bian J, Telling GC, Mathiason CK & Hoover EA (2015) Insights into Chronic Wasting Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy Species Barriers by Use of Real-Time Conversion. *J Virol* **89**: 9524-9531.
- Ding N, Neumann NF, Price LM, *et al.* (2013) Kinetics of ozone inactivation of infectious prion protein. *Appl Environ Microbiol* **79**: 2721-2730.
- Dorak SJ, Green ML, Wander MM, *et al.* (2017) Clay content and pH: soil characteristic associations with the persistent presence of chronic wasting disease in northern Illinois. *Sci Rep* **7**: 18062.
- EFSA (2010) Scientific Opinion on the results of the EU survey for Chronic Wasting Disease (CWD) in cervids. *EFSA journal* **8**: 1861.
- EFSA (2015) Scientific Opinion on a request for a review of a scientific publication concerning the zoonotic potential of ovine scrapie prions. *EFSA journal* **13**: 4197.
- EFSA 2017. EFSA. Scientific Opinion on chronic wasting disease (CWD) in cervids. *EFSA Journal* 2017;15(1):4667, 62 pp.

EFSA 2018. Scientific Opinion on chronic wasting disease (II). *EFSA Journal* 2018;16(1):5132, 59 pp.

EFSA 2019 Scientific Opinion on the update on chronic wasting disease (CWD) III. *EFSA Journal* 2019;17(11):5863, 63 pp.

Fernandez-Borges N, Espinosa JC, Marin-Moreno A, *et al.* (2017) Protective Effect of Val129-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis* **23**: 1522-1530.

Fichet G, Comoy E, Duval C, *et al.* (2004) Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet* **364**: 521-526.

Gilbert C, Ropiquet A & Hassanin A (2006) Mitochondrial and nuclear phylogenies of Cervidae (Mammalia, Ruminantia): Systematics, morphology, and biogeography. *Mol Phylogenet Evol* **40**: 101-117.

Güere ME, Våge J, Tharaldsen H *et al.* (2020) Chronic wasting disease associated with prion protein gene (PRNP) variation in Norwegian wild reindeer (*Rangifer tarandus*). *Prion* **14**; 1-10.

Haley NJ & Richt JA (2017) Evolution of Diagnostic Tests for Chronic Wasting Disease, a Naturally Occurring Prion Disease of Cervids. *Pathogens* **6**.

Hamir AN, Kunkle RA, Cutlip RC, Miller JM, Williams ES & Richt JA (2006) Transmission of chronic wasting disease of mule deer to Suffolk sheep following intracerebral inoculation. *J Vet Diagn Invest* **18**: 558-565.

Hamir AN, Cutlip RC, Miller JM, *et al.* (2001) Preliminary findings on the experimental transmission of chronic wasting disease agent of mule deer to cattle. *J Vet Diagn Invest* **13**: 91-96.

Hamir AN, Kunkle RA, Nicholson EM, *et al.* (2008) Preliminary observations on the experimental transmission of chronic wasting disease (CWD) from elk and white-tailed deer to fallow deer. *J Comp Pathol* **138**: 121-130.

Herbst A, Velasquez CD, Triscott E, Aiken JM & McKenzie D (2017) Chronic Wasting Disease Prion Strain Emergence and Host Range Expansion. *Emerg Infect Dis* **23**: 1598-1600.

Hughson AG, Race B, Kraus A, *et al.* (2016) Inactivation of Prions and Amyloid Seeds with Hypochlorous Acid. *PLoS Pathog* **12**: e1005914.

Jordbruksverket (2020). Konsumtion och förbrukning av kött. [Online] www.jordbruksverket.se [2020-02-21].

Kuznetsova A, Cullingham C, McKenzie D & Aiken JM (2018) Soil humic acids degrade CWD prions and reduce infectivity. *PLoS Pathog* **14**: e1007414.

Livsmedelsverket (2020) Risker med att äta kött från CWD-infekterade hjortdjur – Riskhanteringsrapport. Livsmedelsverkets rapportserie L-2019 nr. 18. Uppsala.

Marsh RF, Kincaid AE, Bessen RA & Bartz JC (2005) Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol* **79**: 13794-13796.

- Mawhinney S, Pape WJ, Forster JE, Anderson CA, Bosque P & Miller MW (2006) Human prion disease and relative risk associated with chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis* **12**: 1527-1535.
- Mead S, Whitfield J, Poulter M, *et al.* (2009) A novel protective prion protein variant that colocalizes with kuru exposure. *N Engl J Med* **361**: 2056-2065.
- Meyerett-Reid C, Wyckoff AC, Spraker T, Pulford B, Bender H & Zabel MD (2017) De Novo Generation of a Unique Cervid Prion Strain Using Protein Misfolding Cyclic Amplification. *mSphere* **2**:e00372-16.
- Peletto S, Perucchini M, Acin C, *et al.* (2009) Genetic variability of the prion protein gene (PRNP) in wild ruminants from Italy and Scotland. *J Vet Sci* **10**: 115-120.
- Pirisinu L, Tran L, Chiappini B, *et al.* (2018) Novel Type of Chronic Wasting Disease Detected in Moose (*Alces alces*), Norway. *Emerg Infect Dis* **24**: 2210-2218.
- Plummer IH, Wright SD, Johnson CJ, Pedersen JA & Samuel MD (2017) Temporal patterns of chronic wasting disease prion excretion in three cervid species. *J Gen Virol* **98**: 1932-1942.
- Prusiner SB (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* **216**: 136-144.
- Prusiner SB, Groth D, Serban A, *et al.* (1993) Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**: 10608-10612.
- Race B, Williams K & Chesebro B (2019) Transmission studies of chronic wasting disease to transgenic mice overexpressing human prion protein using the RT-QuIC assay. *Vet Res* **50**: 6.
- Race B, Williams K, Orru CD, Hughson AG, Lubke L & Chesebro B (2018) Lack of Transmission of Chronic Wasting Disease to Cynomolgus Macaques. *J Virol*. **92**: e00550-18.
- Race B, Meade-White KD, Miller MW, *et al.* (2009) Susceptibilities of nonhuman primates to chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis* **15**: 1366-1376.
- Rhyan JC, Miller MW, Spraker TR, *et al.* (2011) Failure of fallow deer (*Dama dama*) to develop chronic wasting disease when exposed to a contaminated environment and infected mule deer (*Odocoileus hemionus*). *J Wildl Dis* **47**: 739-744.
- Robinson SJ, Samuel MD, O'Rourke KI & Johnson CJ (2012) The role of genetics in chronic wasting disease of North American cervids. *Prion* **6**: 153-162.
- Ruokavirasto (2020) Chronic wasting disease (CWD) and other TSE diseases in cervids. [Online]. <https://www.ruokavirasto.fi> [Accessed 2019-03-04].
- Sakudo A, Ano Y, Onodera T, Nitta K, Shintani H, Ikuta K & Tanaka Y (2011) Fundamentals of prions and their inactivation (review). *Int J Mol Med* **27**: 483-489.
- Saunders SE, Bartelt-Hunt SL & Bartz JC (2012) Occurrence, transmission, and zoonotic potential of chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis* **18**: 369-376.
- Sigurdson CJ, Barillas-Mury C, Miller MW *et al.* (2002) PrP^{CWD} lymphoid cell targets in early and advanced chronic wasting disease of mule deer. *J General Virol* **83**: 2617-2628.

- Socialstyrelsen (2020). Creutzfeldt-Jacobs sjukdom. [Online] <https://www.socialstyrelsen.se>. [Uppdaterad 2019-11-13. Accessed 2020-07-01].
- SVA (2020) Chronic Wasting Disease (CWD), avmagringssjuka hos hjortdjur. [Online]. <https://www.sva.se> [Accessed 2020-07-07].
- Tateishi J, Tashima T & Kitamoto T (1991) Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol Immunol* **35**: 163-166.
- Terry LA, Howells L, Bishop K, *et al.* (2011) Detection of prions in the faeces of sheep naturally infected with classical scrapie. *Vet Res* **42**: 65.
- Veterinaerinstittuttet (2020) Chronic wasting disease. [Online]. <https://www.vetinst.no> [Accessed 2020-10-07].
- VKM (2017) CWD in Norway – a state of emergency for the future of cervids (Phase II). Opinion of the Panel on Biological Hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety 29.03.2017. Report from the Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM) 2017:9, Oslo.
- Waddell L, Greig J, Mascarenhas M, Otten A, Corrin T & Hierlihy K (2017) Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans-A systematic review. *Transbound Emerg Dis.* 2017;00:1–13. doi:10.1111/tbed.12612.
- Wik L, Mikko S, Klingeborn M, Steen M, Simonsson M & Linné T (2012) Polymorphisms and variants in the prion protein sequence of European moose (*Alces alces*), reindeer (*Rangifer tarandus*), roe deer (*Capreolus capreolus*) and fallow deer (*Dama dama*) in Scandinavia. *Prion* **6**: 256-260.
- Williams ES, O'Toole D, Miller MW, Kreeger TJ & Jewell JE (2018) Cattle (*Bos Taurus*) Resist Chronic Wasting Disease Following Oral Inoculation Challenge or Ten Years' Natural Exposure in Contaminated Environments. *J Wildl Dis* **54**: 460-470.
- Wulf MA, Senatore A & Aguzzi A (2017) The biological function of the cellular prion protein: an update. *BMC Biol* **15**: 34.
- Wyckoff AC, Kane S, Lockwood K, *et al.* (2016) Clay Components in Soil Dictate Environmental Stability and Bioavailability of Cervid Prions in Mice. *Front Microbiol* **7**: 1885.
- Xu S, Reuter T, Gilroyed BH, *et al.* (2014) Biodegradation of prions in compost. *Environ Sci Technol* **48**: 6909-6918.
- Yuan Q, Telling G, Bartelt-Hunt SL & Bartz JC (2018) Dehydration of Prions on Environmentally Relevant Surfaces Protects Them from Inactivation by Freezing and Thawing. *J Virol* **92**: e02191-17.

Bilaga 1. Distribution av PRP^{CWD} i hjortdjur

Distribution av PrP^{CWD} i hjortdjur baserade på infektionsförsök. Tabellen visar total detekterbar vävnadsfördelning av PrP^{Sc} bestämd med ett antal metoder (IHC, WB, PMCA, RT-QuIC eller bioassay), oberoende av sjukdomsstadiet. I tomma rutor har inte den aktuella vävnaden analyserats (EFSA, 2017).

Reference	Species	Genotype ^(a)	Type of challenge	Agent	Tissue type (+/- by any test – IHC/WB/PMCA/RT-QuIC/bioassay). Amount, proportion of animals or stage of infection not considered at this point ^(b)																																					
					Obex / brain	PNS / ganglia	ENS	Tonsil	RPLN	GALT	RAMALT	Other LRS	Faeces	Salivary	Urinary tract	Nasal brush	Heart	Blood	Skeletal muscle	Tongue	Liver	Kidney	Spleen	Reproductive tract	Mammary	Adipose	Pancreas	Skin	Lung	CSF	Velvet	Thymus	Adrenal	Bone marrow	Thyroid							
Haley et al. (2016)	Farmed wapiti	132MM	N	CWD	+				+	+																																
		132ML																																								
Selariu et al. (2015)	Wapiti	132MM	N	CWD	+																																					
		132ML																																								
Henderson et al. (2015)	White-tailed deer	96GS	E (A, OC or F)	CWD					+	+																																
		96GG																																								
Dagleish et al. (2015)	Red deer	226QQ	E (OC)	BSE	+	+	+	+	+	+	+	+																														
Monello et al. (2013)	Free-ranging wapiti			CWD	+				+	+																																
John et al. (2013)	White-tailed deer	96GG	E (OC)	CWD																																						
		96GS																																								
		96SS																																								
Elder et al. (2013)	White-tailed deer		E (OC)	CWD																																						
			E (A or OC)	CWD																																						
Thomsen et al. (2012)	White-tailed deer	96GG	N	CWD	+																																					
		96GS																																								
		96SS																																								
Race et al. (2009b)	Mule deer		N	CWD	+																																					
Martín et al. (2009), Dagleish et al. (2015)	Red deer	132MM	E (IC)	BSE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
					E (OC)	CWD	+																																			
Angers et al. (2006)	Mule deer		N	CWD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Sigurdson et al. (2002)	Mule deer		N	CWD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
Mitchell et al. (2012)	Reindeer	2W, 129GG 138SS 169VW	E (OC)	CWD	+	+	?																																			
Benestad et al. (2016)	Reindeer	2W, 129GG 138SS 169VW	N	CWD	+																																					
Tamgüney et al. (2009)	Mule deer		E (OC)	CWD																																						
Mathiason et al. (2009)	White-tailed deer	96GG	E	CWD	+																																					
Pulford et al. (2012)	Wapiti		N	CWD	+																																					

N: natural; E: experimental; A: aerosol; F: fomites; IC: intracerebral challenge; OC: oral challenge; SC: subcutaneous challenge; BSE: bovine spongiform encephalopathy; CWD: chronic wasting disease; PNS: peripheral nervous system; ENS: enteric nervous system; RPLN: retropharyngeal lymph node; GALT: gut-associated lymphoid tissue; RAMALT: rectoanal mucosa-associated lymphoid tissue; LRS: lymphoreticular system; CSF: cerebrospinal fluid.

(a): When blank, data on genotype/s not available in the publication.

(b): When blank, data on presence/absence of CWD infectivity not available in the publication.

Bilaga 2. Sammanställning av infektionsförsök

Sammanställning av forskningsläget med avseende på cirka 500 överföringsförsök av CWD-isolat från Nordamerika och Europa i gnagarmodeller (EFSA 2019).

Species modelled	Country	CWD isolates													Finland	
		USA				Canada					Norway			Moose		
		Elk	Mule deer	WT deer	Moose	Elk	Mule deer	WT deer	Moose	Red deer (exp)	Reindeer (exp)	Moose	Red deer			Reindeer
Mouse	conventional mice	Y/N	Y/N	Y		N	Y/N	ong/N					Y		Y	
Mouse	tg-mousePrP	Y				Y		ong					Y	ong	Y	
Hamster	hamsters							ong					ong		ong	
Hamster	tg-hamsterPrP			Y		ong							N		ong	
Bank vole	bank voles	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y		Y	Y	Y	Y	Y
Deer	tg-cervidPrP (all variants)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	ong	Y	ong	
Bovine	tg-bovinePrP	N		Y/N		Y/N	Y	Y/N		Y		ong/N	ong	ong	ong	
Ovine	tg-sheepPrP (all variants)	Y		ong		ong/N	N	Y	N			Y/N	ong	ong	ong	
Porcine	tg-porcinePrP					ong/N		ong/N					ong	ong	ong	
Human	tg-humanPrP (all variants)	N	N			ong/N	N	ong/N	N	N	N		ong	ong	ong	
Vulture	tg-vulturePrP												ong	ong	ong	

RED: ongoing or no transmission; GREEN: successful transmission; AMBER: mixed results. ong: ongoing.

'Y': completed or ongoing experiments show there is evidence of positive transmission in at least a subset of recipient rodents, independently on the attack rate and incubation time.

'N': completed bioassays show there is no evidence of positive transmission in any of the recipient rodents.

'ong': ongoing experiments, but there is still no evidence of positive transmission in at least one of the recipient rodents.

Some results are expressed with a double symbol, i.e. 'Y/N' or 'ong/N', meaning that different results have been obtained with different CWD isolates from the same species and country, or that different outcomes have been obtained with the same CWD isolate after inoculation in different rodent lines gathered in each row.

I den här rapporten presenteras en generell bakgrund till prioner och prionsjukdomar samt mer specifik om Avmagringssjuka (Chronic Wasting Disease, CWD). CWD är en ny och ovanlig djursjukdom i Europa, men den har funnits i Nordamerika sedan 1960-talet. I Europa påvisades CWD för första gången 2016, i norska vildrenar. Därefter har sjukdomen påvisats i älgar och kronhjort i Norge, Sverige och Finland, sammanlagt 32 djur. I Sverige påvisades CWD i tre äldre älgar 2019 samt ytterligare en under 2020. Sjukdomen orsakas av ett prion, ett infektiöst protein. Förutom CWD finns även andra olika prionsjukdomar som kan drabba djur men även människor, till exempel Bovin spongiform encefalopati (BSE) hos nötkreatur, scrapie hos får och getter samt Creutzfeldt Jacobs sjukdom (CJD) hos människor. Alla som drabbas av en prionsjukdom får neurologiska störningar som leder till döden.

Syftet med denna rapport är att bedöma risken för människor att insjukna i prionsjukdom efter konsumtion av infekterade hjortdjur. Det är över 50 år sedan CWD upptäcktes, och det finns inget som tyder på att sjukdomen har spridits till människor som ätit kött från infekterade djur. Det finns dock en vetenskaplig osäkerhet om den zoonotiska förmågan hos CWD-prioner och artbarriären är inte absolut. Osäkerheterna gäller särskilt de nya varianter av CWD-prioner som påvisats i Norden. För dessa CWD-varianter finns det ännu inga rapporterade undersökningar med avseende på den zoonotiska förmågan. Även om sannolikheten är mycket låg för att människor skulle drabbas av CWD går den inte helt att utesluta.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.