

VACCIN MOT DIARRÉ

Snart en realitet mot virusorsakad gastroenterit i både i- och u-land

Akuta diarré sjukdomar är ett av vår tids största hälsoproblem och orsakar fortfarande 3–4 miljoner dödsfall varje år bland barn under 5 år i u-land. Av dessa dödsfall svarar rotavirus för ca 870 000. I Sverige är rotavirus en viktig patogen och ligger bakom 45 procent av alla akuta gastroenteriter bland barn.

Ett vaccin mot rotavirus godkänns i dagarna i USA. Virus är också en viktig orsak till matförgiftningar.

Före 1970 var det allmänt vedertaget att akuta icke-bakteriella diarréer orsakades av odlingsbara virus såsom enterovirus, adenovirus och reovirus. Dessa slutsatser kom från virusisoleringresultat. Vad man inte visste då, men började förstå i och med introduktionen av elektronmikroskopet som ett diagnostiskt hjälpmedel, var att virus som orsakar akuta gastroenteriter inte kan eller svårligen kan fås att växa i cellkultur. Ett genombrott i diarréforskningen inträffade 1972 i och med upptäckten av Norwalkvirus av Kapikian och medarbetare [3].

Det stora genombrottet kom dock 1973 i och med upptäckten av rotavirus [4]. Rotavirus kom snart att framstå som världens vanligaste diarréagens hos nyfödda och små barn i såväl i- som u-land. Några år senare identifierades även astrovirus, calicivirus och enteriskt adenovirus [5, 6]. Enteriska adenovirus påvisades mycket snart även i Sverige [6, 7].

Sedan genombrottet i början på 1970-talet har fem virusgrupper identifierats som orsak till akuta gastroenteriter: rotavirus, enteriska adenovirus, Norwalkvirus och Norwalkliknande virus, calicivirus samt astrovirus.

Författare

LENNART SVENSSON

docent, forskarassistent (MFR), virusavdelningen, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.

Två mönster vid viral gastroenterit

Två epidemiologiska mönster kan ses vid virala gastroenteriter: *endemiska* virus, som i huvudsak drabbar barn (Tabell I), samt *epidemiska* virus, där flera av dessa virus drabbar även äldre barn (>6 år) samt vuxna (Tabell II). För astro- och calicivirus gäller att dessa uppvisar både ett endemiskt och ett epidemiskt mönster.

I Sverige uppträder de virusorsakade diarré sjukdomarna huvudsakligen under vinterhalvåret. Majoriteten av barn-diarréerna orsakas av rotavirus och en mindre del av enteriska adenovirus. Betydelsen av små runda virus som Norwalkvirus, Norwalkliknande virus och astrovirus är ej klarlagd i Sverige, men data från USA och England visar att dessa virus svarar för en mycket stor andel av de akuta gastroenteriterna. En sammanställning av gastroenteritutbrott från november 1994 till oktober 1995 gjord vid Smittskyddsinstitutet (SMI) [Kjell-Olof Hedlund, opubl data] visar att 64 av 83 utbrott var orsakade av virus. I 53 av utbrotten påvisades Norwalkvirus/Norwalkrelaterade virus, i sex utbrott rotavirus, i tre utbrott klassiskt calicivirus, i tre utbrott astrovirus och i två utbrott adenovirus.

Generellt utsöndras virus i feces så länge som symtom föreligger, vilket aktualiserar kravet på relevant provtagning. Fecesprov för påvisande av virus/virusantigen skall tas när patienten har symtom. Smittspridningen är fekal-oral, men luftburen smitta kan inte uteslutas vid häftiga utbrott orsakade av Norwalkvirus. För antikroppsdiagnostik gäller att serumprov bör tas i samband med insjuknande och tre till fyra veckor senare (akut- och konvalescentprov).

Humant rotavirus

Rotavirus tillhör reovirusfamiljen och bär på elva gensegment av dubbelsträngat RNA. Rotavirus är ca 70 nm och förekommer i två former, dubbel kapsid och enkel kapsid. Namnet »rota» kommer från latin och betyder hjul, vilket beskriver det morfologiska utseendet. Fram till mitten av 1980-talet ansåg man att alla rotavirusstammar, oavsett

från vilket species de var isolerade, bar på ett s k gruppantigen.

Senare forskning har dock identifierat sju morfologiskt lika men genetiskt och immunologiskt distinkta grupper av rotavirus, som numera kallas grupp A–G [8]. Humant rotavirus finns representerat i grupperna A–C. Då dessa undergrupper är immunologiskt distinkta från varandra kan dagens kommersiella rotavirustest inte påvisa rotavirus tillhörande grupp B eller C, ej heller kan de vaccinkandidater mot rotavirus (grupp A) som är under utvärdering runt om i världen skydda mot infektioner orsakade av rotavirus grupp B och C.

Grupp A rotavirus. Grupp A är den vanligast förekommande rotavirusgruppen och orsakar ca 50 procent av alla akuta barndiarréer under vinterhalvåret. En svensk studie av Uhnoo och medarbetare [9] visade att 45 procent av alla akuta gastroenteriter bland 416 svenska barn upp till 15 års ålder orsakades av rotavirus. Studien visade också att mer än 50 procent av de gastroenteriter som krävde sjukhusvård orsakades av rotavirus.

Den kliniska betydelsen av grupp A rotavirus har resulterat i att immunologisk och biokemisk kunskap om rotavirus i huvudsak kommer från studier med grupp A-stammar. För närvarande är 14 serotyper identifierade, av vilka nio finns hos människa. Flera av de humana serotyperna finns också hos djur. Serotyperna 1–4 är de vanligast förekommande och är också de som prövas i vaccinutveckling.

Den kliniska betydelsen av grupp A rotavirus har resulterat i att Världshälsoorganisationen (WHO) högprioriterar utvecklandet av ett vaccin. Grupp A rotavirus påvisas vanligtvis med ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)-test och agglutinationstekniker, men även elektronmikroskopiskt och med RNA-gelelektrofores.

Atypiska rotavirus hos människa

Medan grupp A rotavirus viktiga roll som diarréagens är etablerad är den kliniska betydelsen av atypiska rotavirus ännu oklar. Svårigheten att odla atypis-

ANNONS

Tabell I. Endemiskt associerade gastroenteritvirus.

Agens	Antal (procent) fall som kräver sjukhusvård	Åldersgrupp	Säsong
Grupp A rotavirus	24–35	6–24 månader	Vinter–vår
Enteriska adenovirus	4–12	<2 år	Året runt?
Calicivirus	3	<2 år	Ej känd
Astrovirus	3–5	<2 år	Vinter–Vår?

Tabell II. Epidemiskt associerade gastroenteritvirus.

Agens	Miljö	Åldersgrupp
Norwalkvirus-familjen	Skolor, ålderdomshem, skaldjur, vattenburna utbrott, livsmedel, sjukhus	Vuxna, äldre barn
Grupp B rotavirus	Stora utbrott i Kina, vattenburna utbrott	Vuxna (barn)
Grupp C rotavirus	Sporadiska utbrott	Äldre barn, vuxna
Calicivirus	Daghem, skolor, ålderdomshem	Nyfödda, skolbarn, åldringar
Astrovirus	Daghem, skolor, ålderdomshem	Nyfödda, skolbarn, åldringar

Tabell III. Kliniska symtom och virusutsöndring vid virala gastroenteriter.

Virus	Inkubationstid	Symtom	Duration	Virusutsöndring
Rotavirus	1–3 dagar	Diarré, kräkningar feber, dehydrering	4–6 dagar	4–9 dagar
Norwalk	10–48 timmar	Kräkningar, diarré feber, buksmärtor	24–48 timmar	72 timmar
Enteriska adenovirus	8–10 dagar	Diarré, kräkningar	7–14 dagar	3–13 dagar
Calicivirus	1–4 dagar	Lindrig diarré, kräkningar	1–3 dagar	<6 dagar
Astrovirus	3–4 dagar	Lindrig diarré	2–3 dagar	3–9 dagar

Tabell IV. Klassificering av »små runda virus» i feces.

Familj	Nukleinsyra ¹	Typ
Strukturlösa		
Picornia	ssRNA	Hepatit A, Coxsackie, polio
Parvo	ssDNA	Ditchling, Paramatta
»Små runda virus»	–	Ej karakteriserade
Strukturerade		
Astrovirus	ssRNA	Astrovirus
Klassiskt calicivirus	ssRNA	Flera typer som är associerade med gastroenterit; hepatit E
Calicivirus	ssRNA	Norwalkvirus/Montgomery County, Taunton, Hawaii, Snow Mountain
Övriga	ssRNA	Minireovirus, Sapporo, Otofuke, Osakavirus

¹ss = enkelsträngat RNA eller DNA

ka rotavirus in vitro har påtagligt försvårat epidemiologisk och biokemisk karakterisering av dessa virus.

Grupp B rotavirus. Grupp B rotavirus har, med två undantag, isolerats endast i Kina. Serologiska undersökningar tyder dock på att grupp B rotavirus är spridd utanför Kina. Denna unika rotavirusgrupp isoleras från svin, människor, kalv och råttor. I motsats till grupp A-infektioner drabbas huvudsakligen äldre barn och vuxna, även om undantag finns beskrivna. På senare år har flera

stora epidemier förekommit hos vuxna i Kina. 1982–83 drabbades mer än en miljon människor [10], och nya utbrott rapporteras. Den första rapporten beskrev två diarréutbrott i två kolgruveområden. Mer än 12 000 personer drabbades genom förorenat vatten [10, 12].

Immunologisk diagnostik av grupp B rotavirus utförs bara experimentellt i USA. Vid SMI påvisas grupp B rotavirus med RNA-gelelektrofores. Den kliniska kunskapen om denna sällsynta rotavirusgrupp är ännu begränsad.

Grupp C rotavirus. Grupp C rotavirus påvisas hos svin, kalv och människa. Den kliniska betydelsen av grupp C rotavirus är oklar, men en koppling till extrahepatisk gallvägsatsesi har observerats. Grupp C rotavirus påvisas sporadiskt och har rapporterats endast från ett fåtal länder, bl a Finland, Japan, USA och England. Detta virus, som är morfologiskt identiskt med grupp A rotavirus men immunologiskt och genetiskt distinkt, förefaller att infektera äldre barn (skolbarn) och vuxna oftare än småbarn (< 3 år). Från Japan finns ett stort utbrott beskrivet, där 675 av 3 100 skolbarn (7–12 år) insjuknade med buksmärtor och kräkningar. Noterbart är att endast 27 procent hade diarré [13].

Förekomsten av grupp C rotavirus i Norden är sannolikt begränsad; vi har bara påvisat grupp C rotavirus vid två tillfällen, båda gångerna i Finland [14, 15]. SMI har sedan två år tillbaka en begränsad immunologisk och nukleinsyrabaserad diagnostik av grupp C rotavirus. Trots att antikroppsprevalensen för grupp C rotavirus är omkring 35 procent hos vuxna i Sverige har inga isolat identifierats. En orsak kan vara att man med elektronmikroskopi inte kan skilja de olika rotavirustyperna åt, och att kommersiella test inte kan påvisa grupp C rotavirus.

Patogenes, immunitet och terapi

Rotavirus infekterar de mogna enterocyterna apikalt, vilket leder till ett lytiskt förlopp med förkortning av villi och hyperplasi av kryptorna. De infekterade enterocyterna stöts bort och ersätts med omogna celler från kryptorna. Den typiska målgruppen för grupp A rotavirus är barn i åldern 6–24 månader. Infektionen karakteriseras av plötslig debut av frekventa kräkningar följda av intensiva vattentunna diarréer och hög feber, ofta resulterande i moderat till svår dehydrering. Inkubationstiden är en till tre dagar och symtomen brukar kvarstå i fyra till sex dagar (Tabell III).

Prospektiva studier visar att primärinfektionen hos äldre barn oftare är symtomatisk än asymtomatisk. Betydelsen av maternella antikroppar och bröstmjölk är omdebatterad, men klart är att asymtomatiska infektioner är vanliga under de första levnadsmånaderna. Nyfödda barn svarar serologiskt som äldre barn med produktion av IgG-, IgM- och IgA-antikroppar.

Ett flertal studier har visat att lokala antikroppar är av avgörande betydelse för skydd mot rotavirusdiarré. Serumantikroppar förefaller däremot inte skydda mot rotavirusdiarré. Oral administrering av humana IgG-antikroppar har med framgång använts profylaktiskt och terapeutiskt mot rotavirusinfektio-

ner, men både tillgång och kostnader begränsar användningen.

En alternativ terapiform utgörs av administrering av bovina antikroppar. Antikroppar transporteras hos kor från serum till mjölk och förekommer i höga koncentrationer i colostrum. Antikropparna skyddar inte bara kalvarna mot en naturlig rotavirusinfektion utan har i flera studier också fungerat både profylaktiskt och terapeutiskt vid behandling av barn.

Orsakas rotavirusdiarré av ett unikt enterotoxin?

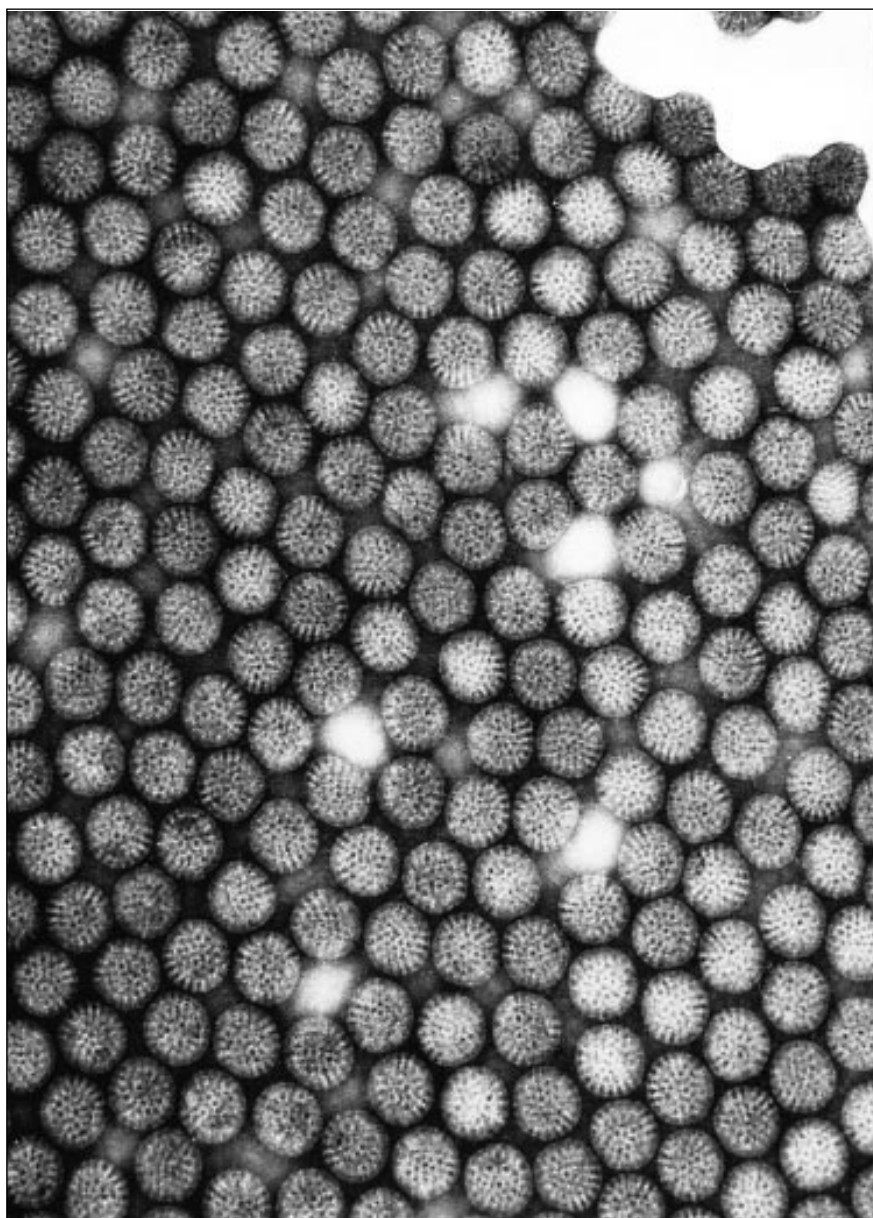
De två dominerande kliniska symtomen vid rotavirusjukdom är kräkningar och diarré. Vad som orsakar kräkningarna är inte känt, men orsaken till diarrén har föreslagits, men inte bevisats, vara att replikerande virus i enterocyterna leder till atrofi av villi, malabsorption och osmotisk diarré. Nya ännu inte publicerade data tyder dock på att rotavirus kodar för ett enterotoxin kallat NSP4. En 20 aminosyror lång peptid från detta 175 aminosyror långa protein förmår inte bara inducera »rotavirus»-diarré hos möss utan ger dessutom upphov till antikroppar som skyddar mot diarré vid administrering av rotavirus oralt.

Rotavirusvaccin

Då rotavirus är den enskilt viktigaste orsaken till akuta diarréer hos barn under 5 år skulle tillgången till ett verkligt och billigt vaccin vara ett mycket betydelsefullt bidrag till barnhälsovården. Målsättningen har varit att ett vaccin skall skydda mot svår rotavirusdiarré de första två levnadsåren. Vaccinet bör ge skydd mot de fyra vanligaste serotyperna av rotavirus (1–4) och, om möjligt, kunna ges tillsammans med oralt poliovirusvaccin.

Tidigt intresserade man sig för orala vacciner baserade på attenuerade rotavirusstammar från djur: rhesusapa (stam MMU 18006, Wyeth-Ayerst, USA) och kalv (RIT 4237, Smith Kline, Belgien). Tidiga men begränsade studier hade visat lovande resultat, men mycket snart framkom – bl a från vaccinationsstudier i Finland och USA – att omodifierade animala virusstammar inte kunde inducera ett protektivt immunsvär mot de vanligaste serotyperna.

Orsaken var att de humant cirkulerande rotavirusstammarna var av annan serotyp än de animala rotavirusstammar som användes som vaccin. Man valde då i USA, där intresset är störst, att göra genetiska rekombinanter mellan humana rotavirusstammar och en stam från rhesusapa, där det immunologiskt viktiga och typspecifika vp7-proteinet ersätts hos rhesusrota med vp7-



Elektronmikroskopisk bild av rotavirus i fecesprov.

proteinet från de fyra vanligaste humana serotyperna av rotavirus (tetravalent).

Flera fas III-vaccinationsstudier (ca 5 000 barn) med det tetravalenta vaccinet pågår bl a i Peru, Brasilien, Venezuela och USA, och resultaten från dessa kommer att bli vägledande för huruvida rotavirus kommer att ingå i barnvaccinationsprogrammet i USA. En nyligen avslutad multicenterstudie på mer än 1 000 amerikanska barn (6–24 veckor) visar lovande resultat. I två år gav vaccinet (tre orala doser) skydd mot svår diarré hos 82 procent och skydd mot alla rotavirusdiarréer hos 57 procent. Vaccinet gav dessutom en 78-procentig minskning av antalet läkarbesök föranledda av rotavirusorsakade gastroenteriter [16].

Behövs ett rotavirusvaccin i Sverige?

Medan mortaliteten orsakad av rotavirus huvudsakligen är ett u-landspro-

blem är morbiditeten ett omfattande i-landsproblem. Amerikanska studier visar att rotavirusvaccination av barn före 6 månaders ålder skulle ge en bättre kostnadseffekt än motsvarande vaccination mot påssjuka och vattkoppor. I en finsk studie har antalet sjukhusdagar orsakade av rotavirusinfektioner uppskattats vara lika stort som för påssjuka, samt antalet patienter som varje år kräver sjukhusvård på grund av rotavirus uppskattats till 1 500, för påssjuka 900 [17]. De samlade sjukhuskostnaderna för rotavirusinfektioner i USA uppgår till 1,5 miljarder dollar/år, inkluderande en mortalitet på 100–150 barn/år.

Motsvarande analys av sjukhuskostnader för rotavirusinfektioner i Sverige finns inte, men samhällskostnaderna torde bli omfattande om man betänker att 40–50 procent av alla akuta diarréer hos barn som kräver sjukhusvård är or-

Tabell V. Immunologiska och biokemiska egenskaper för Norwalk och Norwalkliknande virus. EM = elektronmikroskopi; IEM = immunelektronmikroskopi; ELISA = enzyme-linked immuno-sorbent assay; PCR = polymeras chain reaction; SPIEM = solid phase immune electron microscopy; NT = not tested.

Virus	Storlek, nm	Växt in vitro	In-vivo-modell, human/djur	Detektionsmetod antigen/virus/genom	Detektionsmetod/serologi	Serotyp
Norwalk	27–32	–	+/-	PCR/IEM/ELISA	IEM/ELISA	1
Hawaii	26–29	–	+/-	IEM/ELISA	IEM/ELISA	2
Snow Mountain	25–26	–	+/-	IEM/ELISA	IEM/ELISA	3
Taunton	32–34	–	NT/NT	EM	SPIEM	4
Montgomery County	27–32	–	+/-	IEM	IEM	Besläktad med Norwalk

sakade av rotavirus [9] samt att rotavirus är en mycket vanlig orsak till nosokomiala infektioner.

Från samhällsekonomisk synpunkt är en rotavirusvaccination således säkert kostnadseffektiv. Däremot är det inte klart huruvida det vaccin som snart blir godkänt i USA är optimalt även för svenska barn. Innan en seriös diskussion om eventuell rotavirusvaccinering tas upp bör en eller flera svenska vaccinationsstudier genomföras för att ge det medicinska och ekonomiska underlag som måste ligga till grund för ett beslut.

Adenovirus

Adenovirus isolerades första gången 1953 från tonsillvävnad. Fram till idag har man identifierat 49 serotyper tillhörande sex undergrupper (A–F). Adenovirus är ett icke-höljebärande DNA-virus med ett karakteristiskt utseende och en diameter på 80 nm. De olika adenovirustyperna kan ge varierande symtom och infekterar via konjunktiva, svalg eller tunntarm. Undergrupp F består av enteriska adenovirus (typ 40 och 41), som förknippas med akuta gastroenteriter hos barn [18, 19] i 7–17 procent [7, 20] av fallen.

Enteriska adenovirus, vilka beskrevs första gången 1975 [5], skiljer sig från de etablerade adenoserotyperna genom att vara svårödlade in vitro. Enteriska adenovirus är etablerade som den näst rotavirus vanligaste orsaken till diarré hos barn. Ett flertal adenovirustyper kan asymtomatiskt utsöndras i små mängder i feces under långa perioder, men i motsats utsöndras typerna 40 och 41 i stora mängder under en begränsad tid. I jämförelse med rotavirus uppvisar enteriska adenovirus en lindrigare men mer utdragen infektion (Tabell III). Enteriska adenovirus drabbar i huvudsak barn under 2 år under hela året; inkubationstiden är åtta till tio dagar längre än för något annat tarmvirus (Tabell III). Symtombilden inkluderar långdragna vattentunna diarréer (åtta till tio dagar) med kräkningar [7]. Diagnostik av alla adenovirusserotyper kan ske med elektronmikroskop eller med immunologiska test som ELISA och latexagglutina-

tion. Serotypspecifik identifiering av typerna 40 och 41 sker med restriktionsenzymanalys, polymeraskedjereaktion (PCR) eller ELISA [18].

»Små runda virus«

Alltsedan man i början av 1970-talet började använda elektronmikroskopi som ett diagnostiskt hjälpmedel vid akuta diarréer har man påvisat så kallade »små runda virus« i feces hos patienter såväl med som utan diarré. Dessa virus kan morfologiskt delas in i strukturlösa virus med »smooth outer edge« samt strukturerade virus med »structured ragged edge«, dvs virus som saknar respektive har tydlig struktur (Tabell IV).

I den första gruppen ingår picornavirus, parvovirus samt icke klassificerade »små runda virus«. I gruppen »structured ragged edge«-virus ingår astrovirus, klassiskt calicivirus samt calicivirus representerade av Norwalk-, Montgomery County-, Hawaii-, Snow Mountain- och Tauntonvirus. Till calicivirusfamiljen hör även hepatit E.

Calicivirus

Norwalkvirus. Norwalkvirus och Norwalkliknande virus (Hawaii, Snow Mountain, Montgomery County, Taunton) är en serologiskt heterogen grupp av calicivirus. Dessa virus orsakar kortvariga intensiva utbrott med kräkningar och diarré i huvudsak hos vuxna, och företrädesvis på institutioner, kryssningsfartyg, campingplatser, förläggningar och liknande [21, 22]. Norwalkvirus är mycket smittsamt med en sekundär »attack rate« på 35–50 procent. Under de senaste åren har Norwalkvirus varit involverat i ett flertal utbrott på sjukhus. Nya rön har visat att Norwalkvirus (prototypstammen för denna grupp av icke-höljebärande virus) är immunologiskt besläktat med Montgomery County-virus, och att dessa virus i sin tur är immunologiskt distinkta från Snow Mountain-, Taunton- och Hawaii-virus (Tabell V) [21].

Det bör starkt poängteras att man med elektronmikroskopi inte specifikt kan identifiera Norwalkvirus; man kan bara identifiera en stor grupp av virus med liknande morfologi (»ragged

edge«) som inte nödvändigtvis har samma epidemiologi eller patogenes. Man uppskattar att upp till 65 procent av alla akuta icke-bakteriella gastroenteritutbrott hos vuxna i USA är orsakade av dessa virus. Specifik diagnostik av Norwalkvirus har till alldeles nyligen bara gjorts experimentellt i USA.

Vid SMI finns sedan en tid tillbaka, om än i begränsad omfattning, möjlighet till specifik Norwalkvirusserologi. Diagnostiken baserar sig på ELISA och ett rekombinantuttryckt Norwalkvirusantigen. Serologiska data visar att 80–100 procent av svenskar över 10 år har antikroppar mot Norwalkvirus [22]. Direktpåvisning av virus/virusantigen med ELISA eller elektronmikroskopi har visat sig vara otillräckligt (okänt om och/eller ej specifikt). PCR-tekniker för påvisning av Norwalkvirus är under etablering, framför allt i USA. Ett praktiskt problem är att finna universella primers för alla stammar av Norwalk. Serologi utgör tills vidare det säkraste sättet att identifiera Norwalkvirusinfektioner. Påvisning av Norwalkvirusantigen sker för närvarande inte i Sverige.

Klassiskt calicivirus

Humant calicivirus beskrevs första gången 1976, och fram till nu har man identifierat fem serotyper som orsakar gastroenteriter. Calicivirus orsakar sporadiska epidemiska diarréutbrott men kan under vissa omständigheter förekomma endemiskt. Upp till 6 procent av akuta icke-bakteriella diarréer orsakas av calicivirus. I huvudsak är detta virus en barnpatogen, men alla åldersgrupper kan drabbas. Kliniska symtom är lindrig diarré och kräkningar med en duration mellan en och fyra dagar. Diagnostik sker med elektronmikroskopi (typisk morfologi) och ELISA (i Japan, USA och England). Antigen- och antikroppspåvisning för diagnostik av klassiskt calicivirus finns bara experimentellt etablerad i USA och England. I Sverige diagnostiseras klassiskt calicivirus med elektronmikroskopi.

Calicivirus och matförgiftning

Det har länge varit känt i USA och England att Norwalkvirus och Nor-

walkliknande virus är orsak till en mycket stor andel av livsmedelsorsakade sjukdomsutbrott. I England svarar »små runda strukturerade virus» för 90 procent av de livsmedelsrelaterade utbrott där virus kan påvisas.

Utbrott av Norwalkvirus förekommer ofta i samband med skaldjursförtäring, och Norwalkvirus är den vanligaste orsaken till ostronassocierade gastroenteritutbrott i USA [23]. Kunskapen om betydelsen av virus som orsak till livsmedelssmitta i Sverige är dock mycket begränsad. Fram till 1994 fanns det i praktiken inte någon information tillgänglig. Sedan hösten 1994 bedrivs på SMI en försöksverksamhet som går ut på att med elektronmikroskopi kartlägga förekomst och betydelse av virus vid livsmedelssmitta. Vid jultid förra året påvisades klassiskt calicivirus som orsak till att 140 personer insjuknade i matförgiftning efter att ha ätit av ett julbord [Epid-aktuellt, nr 1 1995].

I Sverige finns klassiskt calicivirus ej tidigare diagnostiserat i samband med matförgiftning. En sammanfattning från och med november 1994 till och med oktober 1995 visar att av 22 vatten- och livsmedelsutbrott som undersökts på SMI [Kjell-Olof Hedlund] påvisades virus i 16 av utbrotten. I 13 av utbrotten påvisades Norwalkvirus/Norwalkliknande virus och i tre utbrott påvisades klassiskt calicivirus.

Resultaten konfirmerar utländska data och visar att virus spelar en viktig roll vid livsmedelsutbrott. Elektronmikroskopets begränsade känslighet tillåter inte viruspåvisning direkt i livsmedel utan endast i feces från insjuknade individer. Att etablera PCR-tekniker för påvisande av calicivirus, inte bara i fecesprov utan även i livsmedel, bör nu prioriteras.

Astrovirus

Humant astrovirus finns representerat i sju serotyper [24, 25] och orsakar omkring 1–4 procent av barndiarréerna i i-länder; i u-länder är astrovirus något vanligare. Astrovirus är ett naket RNA-virus på 28–30 nm med ett karakteristiskt stjärnformat utseende. Astrovirus är som övriga tarmpatogena virus svårödlad in vitro men kan genomgå en icke-produktiv replikation i humana embryonala njurceller (HEP) och kan i vissa fall fås att växa i en human colonicancer-cellslinje (Caco-2). Vid 5 års ålder har mer än 70 procent av alla barn antikroppar.

Astrovirus förekommer endemiskt på sjukhus samt epidemiskt på daghem och i skolor. Nyligen rapporterades om ett utbrott i Japan med 4 700 insjuknade elever och lärare i låg- och mellansta-dieskolor [26]. Inkubationstiden är en till tre dagar, smittspridningen fe-

kal-oral och symtomen utgörs av lindriga diarréer av två till tre dagars duration.

Traditionellt har elektronmikroskopi använts för att påvisa astrovirus i feces, men då känsligheten ej är optimal är utveckling av PCR- och ELISA-tekniker under etablering i flera länder. I England och USA finns även typspecifik astroviruspåvisning (sju serotyper) med ELISA. För närvarande finns elektronmikroskopisk diagnostik på SMI.

Litteratur

- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075-81.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 8: 1281-3.
- Uhnöo I, Wadell G, Svensson L, Johansson M. Two new serotypes of enteric adenovirus causing infantile diarrhoea. *Dev Biol Stand* 1983; 53: 311-8.
- Uhnöo I, Wadell G, Svensson L, Johansson M. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 365-72.
- Uhnöo I, Wadell G, Svensson L, Olding-Stenkvis E, Ekwall E, Möllby R. Aetiology and epidemiology of acute gastro-enteritis in Swedish children. *J Infect* 1986; 13: 73-89.
- Fang ZY, Ye Q, Ho MS, Dong H, Qing S, Penaranda ME et al. Investigation of an outbreak of adult diarrhoea rotavirus in China. *J Infect Dis* 1989; 160: 948-53.
- Hung T, Chen GM, Wang C, Yao H, Fang Z, Chao T et al. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 1984; 1: 1139-42.
- Matsumoto K, Hatano M, Kobayashi K, Hasegawa A, Yamazaki S, Nakata S et al. An outbreak of gastroenteritis associated with acute rotaviral infection in schoolchildren. *J Infect Dis* 1989; 160: 611-5.
- von Bonsdorff CH, Svensson L. Human serogroup C rotavirus in Finland. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 475-8.
- Maunula L, Svensson L, Bonsdorff CH. A family outbreak of gastroenteritis caused by group C rotavirus. *Arch Virol* 1992; 124: 269-78.
- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA* 1995; 273: 1191-6.
- Vesikari T, Mäki M, Isolauri E. Epidemiologic background for the need of rotavirus vaccine in Finland. Preliminary experience of RIT 4237 strain of live attenuated rotavirus vaccine in adults. *Dev Biol Stand* 1983; 53: 229-36.
- Svensson L, Uhnöo I, Wadell G. Enteric adenoviruses of man. In: Saif LJ, Theil KW, eds. *Viral diarrheas of man and animals*. Boca Raton: CRC Press Inc, 1990: 97-114.
- Wadell G, Allard A, Johansson M, Svensson L, Uhnöo I. Enteric adenoviruses. In: Bock G, Whelan J, eds. *Novel diarrhoea viruses*. Vol 128. Ciba Foundation symposium. Chichester: Wiley & Son, 1987.
- Kapikian A. Norwalk and Norwalk-like vi-

ruses. In: Kapikian A, ed. *Viral infections of the gastrointestinal tract*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994: 471-518.

- Hinkula J, Ball JM, Löfgren S, Estes MK, Svensson L. Antibody prevalence and immunoglobulin IgG subclass pattern to Norwalk virus in Sweden. *J Med Virol* 1995; 47: 52-7.
- Dowell SFD, Groves C, Kirkland KB, Cicirello HB, Ando T, Jin Q, Gentsch JR et al. A multistate outbreak of oyster-associated gastroenteritis: Implications for interstate tracing of contaminated shellfish. *J Infect Dis* 1995; 171: 1497-1503.
- Lee TW, Kurtz JB. Prevalence of human astrovirus serotypes in the Oxford region 1976-1992 with evidence for two new serotypes. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 187-93.
- Noel J, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 797-801.
- Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T, Minekawa Y, Utagawa E, Yamazaki S et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan. *J Infect Dis* 1994; 170: 439-43.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från docent Lennart Svensson, Virusavdelningen, Smittskyddsinstitutet, 105 21 Stockholm.