

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Djurens betydelse för Krim-Kongo hemorragisk feber virus

Linnea Lindgren Kero

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:52

Djurens betydelse för Krim-Kongo hemorragisk feber virus

The role of animals in Crimean-Congo hemorrhagic fever

Linnea Lindgren Kero

Handledare: Jens Jung, institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:52

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Krim-Kongo hemorragisk feber virus, djur, fåglar, spridning

Key words: Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus, animals, birds, spread

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
Frågeställning.....	3
Material och Metoder	4
LITTERATURÖVERSIKT	5
Historia	5
Allmänt.....	5
Hos människor	5
Fästingar	5
Vertikal och horisontell överföring.....	6
CCHF hos tama däggdjur.....	7
CCHF hos fåglar	8
CCHF hos vilda djur	8
DISKUSSION	9
Djurs påverkan	9
Sätt att minska överföring från djur till människa.....	9
Övervakning	10
Diagnostiska utmaningar	10
Möjlig spridning i Europa	11
LITTERATURFÖRETECKNING.....	12

SAMMANFATTNING

Krim-Kongo hemorragisk feber virus, CCHFV, orsakar en allvarlig hemorragisk febersjukdom med hög dödlighet hos människor. Den är utspridd över stora delar av den Gamla Världen, så som Afrika, Mellanöstern, Asien och sydöstra Europa. Viruset sprids med fästingar och replikeras i infekterade däggdjur samt hos struts. Till skillnad från människor visar djur sällan några symtom vid infektion av CCHFV, även om det är visat att flera arter utvecklar viremi och antikroppssvar. De mest studerade arterna är nötkreatur, får och getter. Dessa arter har i vissa områden en mycket hög seroprevalens för CCHFV, den varierar dock kraftigt mellan olika endemiska områden. Bland studerade vilda däggdjur i södra Afrika har man även hos vissa arter funnit en hög seroprevalens. Fästingar fungerar som vektorer för CCHFV och fästingen *Hyalomma marginatum* och dess underarter anses vara de främsta vektorerna för viruset. Fästingar kan föra över CCHFV både vertikalt och horisontellt.

De flesta människor som drabbas av sjukdomen har smittats vid kontakt med viremiska djur eller deras kroppsvätskor eller efter fästingbett av en infekterad individ. Det är därför främst riskgrupper som veterinärer, bönder och slakteripersonal som drabbas. För att undvika att människor drabbas av sjukdomen är det viktigt att minska prevalensen bland djur, för att i förlängningen undvika att människor smittas. Detta skulle kunna ske dels genom att minska antalet fästingar på djuren, dels genom att förhindra att viremiska tamdjur vid direktkontakt smittar människor.

Många länder, däribland flera europeiska, saknar idag en plan för hur CCHFV ska övervakas och bekämpas. Detta trots att länder som Spanien och Italien har förutsättningar för att drabbas av CCHFV då *Hyalomma marginatum* finns i dessa länder, samt att CCHFV relativt lätt skulle kunna föras in via flyttfåglar som bär på infekterade fästingar, vilda däggdjur eller tamdjur som förflyttas. Ett bra övervakningsprogram för viruset kräver även fungerande testmetoder samt tillförlitlig diagnostik för att kunna säkerställa och jämföra förekomsten av CCHFV mellan områden.

Mycket forskning återstår att göra för att förstå vilka abiotiska och biotiska faktorer som påverkar upprätthållandet av CCHFV hos reservoarer och vektorer samt hur viruset skulle kunna sprida sig.

Denna litteraturstudie försöker besvara frågorna hur djur påverkas, vilka djurslag som har betydelse som reservoarer och smittspridare av CCHFV, hur den kan bekämpas och övervakas samt om den skulle kunna sprida sig i Europa.

SUMMARY

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV, causes a severe hemorrhagic fever with a high mortality rate in humans. It is spread over large parts of the Old World, such as Africa, the Middle East, Asia and southeastern Europe. The virus is spread by ticks and replicated in infected mammals and the ostrich. Unlike humans, animals rarely show any symptoms of infection by CCHFV, even if it is shown that several species develop viremia and antibody response. The most studied species are cattle, sheep and goats. These species have in some areas a very high seroprevalence for CCHFV; this varies considerably between different endemic areas. Among the studied wild mammals in southern Africa have also in some species have found a high seroprevalence. Ticks act as vectors for CCHFV and *Hyalomma marginatum* and its subspecies are considered to be the main vectors for the virus. Ticks can carry over CCHFV both vertically and horizontally.

Most people who contract the disease have been infected by contact with viremic animals or their body fluids or after a tick bite of an infected individual. It is therefore primarily at-risk groups such as veterinarians, farmers and slaughterhouse staff who contract the disease. To prevent people from developing the disease, it is important to reduce the prevalence among animals, in order to ultimately prevent human infection. This could be done by reducing the number of ticks on the animals, and by preventing viremic domestic animals to get in direct contact with humans.

Many countries, including several European, currently lacks a plan for how CCHFV be monitored and combated. This despite the fact that countries such as Spain and Italy have the potential to suffer CCHFV since *H. marginatum* is already present in these countries, and that CCHFV relatively easily can be introduced via migratory birds carrying infected ticks, wild mammals or domestic animals that are moved. A good monitoring program for the virus also requires functional testing methods and reliable diagnostics to ensure and compare the incidence of CCHFV between areas.

Much research remains to be done to understand the abiotic and biotic factors affecting the maintenance of CCHFV of reservoirs and vectors, as well as how the virus could spread to new areas.

This study tries to answer questions about how animals are affected, which animal species that are important as reservoirs and vectors of CCHFV, how it can be controlled and monitored, and if it could spread in Europe.

INLEDNING

I och med ebolaepidemin i Västafrika 2014 fick världen upp ögonen för den förödelse som hemorragisk feber kan skapa. Många länder klassar idag dessa typer av virus med hög dödlighet som ett av de största sjukdomshoten. Krim-Kongo hemorragisk feber virus är närbesläktat med ebolavirus och är också den en zoonos med hög dödlighet hos människor. Trots att den finns i stora delar av den Gamla världen och det troligen första nedskrivna sjukdomsfallet beskrevs på 1100-talet finns det förhållandevis lite forskning om sjukdomen.

Frågeställning

I denna litteraturstudie vill jag besvara följande frågor:

Hur påverkas djur av CCHFV? Vilka djurslag har betydelse som reservoarer och smittspridare av sjukdomen? Hur kan den bekämpas och övervakas? Ska den bekämpas hos djur? Är det möjligt att den sprider sig i Europa?

Material och Metoder

Jag har sökt i databaserna Pubmed, Web of Science och Agris. Sökorden som använts var "Crimean- Congo haemorrhagic fever virus" OR "Crimean- Congo hemorrhagic fever virus" OR "Crimean- Congo haemorrhagic fever" OR "Crimean- Congo hemorrhagic fever virus" OR cchfv OR cchf AND animal*OR vertebrate* OR mammal* OR livestock OR cattle* OR sheep* OR goat* OR bird* OR ostrich* OR guinea fowl* OR diagnos* OR transmission* OR tick* OR detection

LITTERATURÖVERSIKT

Historia

Viruset upptäcktes för första gången 1944 på Krimhalvön när sovjetiska trupper insjuknade i akut feber med blödningar och chock, och cirka 10 % av de insjuknade dog. I Sovjetunionen påbörjades studier för att hitta vilket agens som låg bakom sjukdomen. Så småningom visades att ett virus låg bakom vilken troligen spreds med fästingar. Det dröjde dock tills forskningen kom igång då man hade problem med att infektera försöksdjur. 1969 upptäckte sovjetiska forskare att viruset var identiskt med ett virus som hittades i Belgiska Kongo (DR Kongo) 1956. Viruset fick då namnet Krim-Kongo hemorragisk feber virus (CCHFV). Även om viruset upptäcktes på 1940-talet så har den troligen, på grund av dess stora geografiska spridning hos fästingar och ryggradsdjur, orsakat sjukdom hos människor i runt 1000 år (Hoogstraal 1979).

Allmänt

Krim-Kongo hemorragisk feber är en sjukdom som orsakas av viruset Krim- Kongo hemorragisk feber virus. Den tillhör familjen Bunyaviridae i genuset Nairovirus. Fästingar från släktet Hyalomma är vektorer (Hoogstraal 1979). Viruset är endemiskt i delar av Afrika, Mellanöstern, centrala Asien och sydöstra Europa (Bente et al. 2013).

Hos människor

Människor är så kallade dead-end hosts för CCHFV. Vissa människor får en mild och icke-specifik febersjukdom, medan andra får en allvarlig hemorragisk sjukdom. Människor smittas av bitt från eller vid hantering av infekterade fästingar, kontakt med blod och vävnad från viremiska djur eller vid direkt kontakt med blod och kroppsvätskor från infekterade människor. Symtomen inkluderar plötslig feber, svaghet, huvud- och muskelvärk, kräkning, petechier i hud och andra mukösa membran. Petechierna utvecklar sig sedan till stora echymoser i huden. Blödningar fås från nasopharynx, magtarmkanalen och andra ställen. Döden beror på hemmorrhage, organsvikt och chock. Misstanke om CCHF fås i första hand av anamnes, symtom samt om provresultat visar på leukopeni, trombocytopeni och förhöjda nivåer av AST och ALT. Slutlig diagnos ställs med RT-PCR eller ELISA för IgG eller IgM (Bente et al. 2013). Mortaliteten hos människor varierar. Vissa källor pekar på mellan 3-30 % (Ergonul 2012) medan WHO bedömer att den ligger på 10-40 % (World Health Organization [2016-06-20]).

Fästingar

Hyalomma marginatum och dess underarter är de mest betydelsefulla vektorerna för CCHFV (Taylor et al. 2007, Hoogstraal 1979). *Hyalomma marginatum* tillhör familjen hårda fästingar, *Ixodidae*. Vuxna fästingar livnär sig främst på blod från vuxna herbivorer som hästdjur och idisslare, medan larvstadier livnär sig på mindre vilda däggdjur, ödlor och fåglar. Den har en tvåvärdslivscykel, där larv och nymf livnär sig på samma värd. Den uppsvällda nymfen lossnar sedan från värdjuret och utvecklas till en vuxen fästing. Den hittar sedan en ny värd att livnära sig på. Det tar minst 14 veckor för ägget att utvecklas till en vuxen individ.

Hyalomma marginatum underarter finns i Afrika, Mindre Asien och södra Europa. Förutom CCHFV sprider den även babesia och rickettsia (Taylor et al. 2007).

Flera andra arter av *Hyalomma* fungerar också som vektorer för CCHFV (Hoogstraal 1979). Några andra betydelsefulla arter är *Hyalomma anatolicum*, *Hyalomma impressum*, *Rhipicephalus bursa* och *Hyalomma truncatum*. *Hyalomma anatolicum* har två eller i vissa fall tre värdar - oftast när de som larver lever av mindre däggdjur, fåglar eller reptiler. Vuxna individer livnär sig främst på idisslare och hästdjur. De finns på stepper och i halvöknen i stora delar av Asien, Mellanöstern och Fjärran Östern, Afrika samt sydöstra Europa. *Hyalomma impressum* finns i de centrala och västra delarna av Afrika. Omogna stadier lever på mindre däggdjur och fåglar medan vuxna stadier lever på större däggdjur (Taylor et al. 2007). *Rhipicephalus bursa* är en trevärdsfästing och lever på olika värdar som larv, nymf och vuxen. Som värdjur fungerar alla sorters däggdjur och fåglar. Den finns i Afrika söder om Sahara och södra Europa (Taylor et al. 2007). *Hyalomma truncatum* finns även den i Afrika. Den har en tvåvärdslivscykel där alla däggdjur och fåglar kan fungera som värdar (Bente et al. 2013, Taylor et al. 2007).

CCHFV har dock påvisats i fler fästingarter än de nämnda ovan. Dock så är det inte säkert att fästingen, bara för CCHFV- RNA påvisats i den, sprider och fungerar som en reservoar för sjukdomen. Det kan också enbart vara ett resultat av att den nyligen fått i sig blod från en infekterad värd (Bente et al. 2013, Whitehouse 2004).

Vertikal och horisontell överföring

Hyalomma marginatum rufipes och *Hyalomma truncatum* spred CCHFV till 100 % av de möss som de fick äta på 15 dagar efter att de inokulerades intracoelomic. Båda arterna överförde även CCHFV transovariellt till ungefär hälften av avkommorna. Motsvarande för *Amblyomma variegatum* var 60 % respektive 12 %. CCHFV fördes även över transstadiellt hos *Hyalomma* arterna (Faye et al. 1999). Även en annan studie har visat att infekterade nymfer från *H. m. rufipes*, *H. truncatum*, samt arten *R.e. mimeticus* som vuxna bar på CCHFV. Samt att infekterade vuxna fästingar från dessa tre arter överförde CCHFV till får, och var infektiösa upp till 205 dagar efter inokulation med CCHFV. De tre arter av mjuka fästingar som testades, *Argas walkerae*, *Ornithodoros porcinus porcinus*, and *O. savignyi*, som infekterades kunde viruset inte replikera sig i och virus kunde inte detekteras efter dag ett (Shepherd et al. 1989).

Ytterligare en studie visade att *H. truncatum* larver som infekterade viremiska möss sedan överförde CCHFV transstadiellt då de som vuxna bar på CCHFV. Viruset överfördes dock inte transovariellt till honornas avkommor. CCHFV överfördes även horisontellt när oinfekterade vuxna fästingar infekterade samma värd samtidigt som infekterade fästingar (Logan et al. 1989). En annan studie som gjorts på *H. truncatum* visade att CCHFV kan föras över från hane till hona vid parning, samt att vissa av de infekterade honornas ägg och senare larver var positiva för CCHFV. Inga nymfer som testades var dock positiva. Studien visade även att CCHFV överfördes mellan fästingar som infekterade samma värd (Gonzalez et al. 1992).

CCHFV hos tama däggdjur

Produktionsdjur (får, nöt och kamel) som infekterats av CCHFV utvecklar viremi och specifika antikroppar mot viruset. Hos experimentellt infekterade nöt och får har antikroppar (IgM) kunnat detekteras från cirka en vecka efter infektion till 3-7 veckor efter infektion (Burt et al. 1993). Dock får de sällan några symtom på klinisk sjukdom. I Sudan har man sett att det finns ett samband mellan infektion av CCHFV och djurets ålder, där vuxna djur som fått gå på bete är de som har en större infektionsandel än kalvar som hållits inomhus. I studien sågs även att "cross-breed"-raser av nötboskap hade högre andel infekterade djur än inhemska arter, vilket troligen beror på att de inhemska raserna är mer resistenta mot "fästingangrepp" och därmed infektion av CCHFV (Ibrahim et al. 2013). I Albanien och Makedonien har man sett att seroprevalensen för CCHFV var större hos de små idisslarna får och get än hos nöt. (Schuster et al. 2016). I Garissaområdet i Kenya har man på nöt och kamel hittat fästingar som burit på CCHFV (Sang et al. 2011).

I Makedonien har en studie genomförts som visar att seroprevalensen mellan olika regioner i landet skiljer sig åt, trots liknande miljöer, torra med gräs och buskar, där fästingarna trivs. I en region var seroprevalensen 80 % medan den i en annan var 0 %. I samma studie testades även överensstämmelsen för två olika ELISA-test. Ett var ett humantest som anpassades för nöt och ett var ett nytt test. I testet användes blod från kor i Tyskland som negativa referensprov och som positiva användes blod från kor i Turkiet som testats positivt för CCHFV både med ett kommersiellt ELISA IgG och ett IgG immunofluorescence assay. Båda testerna är gjorda för människor men anpassades till nöt i studien (Mertens et al. 2015).

Åsnor har även funnits vara infekterade med en seroprevalens på mellan 0 och 50 %. Studierna är gjorda i Azerbadjan, Bulgarien, Indien och Tajikistan. Antalet provtagna djur i dessa studier varierade mellan 12 och 103. Även hos hästar har seroprevalens på som högst 58,8 % i Irak kunnat påvisas. I vissa studier har dock seroprevalensen varit 0. Studier i Bulgarien, Ungern, Indien, Irak, Ryssland och Tajikistan (Spengler et al. 2016).

I en studie som gjordes i ett endemiskt område i Bulgarien kollade man inte bara seroprevalensen efter djurslag, utan även efter ålder. Man kunde då se att de djur som var under ett år och ett år hade betydligt lägre seroprevalens än de som var äldre. Huruvida detta beror på att äldre djur hunnit bli infekterade eller om det är skillnader i djurhållning som är orsaken undersöktes dock inte (Barthel et al. 2014).

2014 utfördes i Kosovo, där CCHFV är endemisk, en studie där seroprevalensen mättes hos nöt, får, get och höns i samtliga Kosovos regioner. Seroprevalensen hos nöt varierade mellan 1,9 % och 31,0 % (en region saknades). Den totala för landet var 18,4%. Getters och fårs seroprevalens mättes bara i en respektive två regioner, seroprevalensen totalt var 20 % respektive 10%. I samma studie mättes även seroprevalensen hos människor i olika regioner. I de regionerna med hög seroprevalens hos nöt sammanföll detta med hög seroprevalens hos (friska) människor. Hos de fästingar som samlades kunde man inte hitta RNA från CCHFV. Inga höns var seropositiva. En intressant aspekt som författarna diskuterade var att de tyckte sig se att gårdarna med höns hade mindre fästingar än gårdarna utan höns. Detta diskuterar författarna skulle kunna bero på att höns äter fästingar.

CCHFV hos fåglar

I en studie där strutsar infekterades experimentellt med CCHFV subkutant visade strutsarna inga tecken på sjukdom. Strutsarna var dock viremiska i upp till 4 dagar efter inokulation med nästan samma titer som för däggdjur, vilket påvisades med inokulation hos unga möss och Vero-cellkultur. Antikroppssvaret mättes med hjälp av ELISA och CELISA. Efter mellan fem och 13 dagar hade samtliga strutsar serokonverterat. Hos de strutsar som avlivats dag 3, 4 och 5 efter inokulation detekterades virus från mjälte, lever och njure, men inte hos de som slaktats senare och inte heller i lunga, hjärta eller lårmuskel, den muskel som vanligen går till humankonsumtion. Den struts som avlivades dag 3 hade dock viralt RNA från CCHFV i lårmuskeln vilket detekterades med RT-PCR. Något viralt RNA kunde dock inte detekteras senare från samma struts lårmuskel och inte heller från de övriga strutsarna (Swanepoel et al. 1998).

I Iran har det rapporterats att fyra personer som bodde i närheten av eller jobbade på en strutsfarm fått CCHF. Prover från fem strutsar togs och en var positiv för IgG-antikroppar. Från samma farm fann man att 2 av 8 får var positiva för IgG-antikroppar (Mostafavi et al. 2013).

Även om flera studier (Spengler et al. 2016) visat att fåglar, förutom struts, inte kan infekteras av CCHFV så har fästingar som burit på sjukdomen hittats på fåglar.

I Marocko har man visat att tättingar (*Passeriformes*) har haft fästingar på sig som varit infekterade av CCHFV (Palomar et al. 2013). Även i Kizilirmakdeltat har man, i samband med ringmärkning av fåglar under höst- och vårmigrationen 2010 och 2011, hittat fästingar hos fåglar som burit på CCHFV. 65 av 13377 (0,5 %) fåglar var infekterade av fästingar från släktena *Ixodes*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis* och *Rhipicephalus*. Av dessa var två infekterade med CCHFV, vilket visades med RT-PCR, en från *Ixodes spp.* och en från *Hyalomma spp.* De två infekterade fästingarna hittades på rödhake (*Erithacus rubecula*) respektive trastsångare (*Acrocephalus arundinaceus*) (Leblebicioglu et al. 2014).

CCHF hos vilda djur

De studier som kollat på seroprevalensen av CCHFV hos vilda djur har gjorts i södra Afrika. Den ena studien, från 1986, testade serum för antikroppar mot CCHFV från vilda däggdjur samt tamhundar i Sydafrika och Zimbabwe. (Proverna var insamlade på 60- och 80-talet). I studien hittades antikroppar mot CCHFV främst hittades hos små och stora däggdjur, men i mindre utsträckning hos mellanstora. De mindre arterna med högst seroprevalens var hardjur (*Lagomorpha*) med seroprevalens på 22,6, 14,5 och 14,3 % hos *Lepus capensis*, *Lepus saxatilis* respektive *Lepus species*. Större däggdjursarter med hög seroprevalens var svart- och vit noshörning (60 respektive 50 %), giraff (100 %), eland (46,5 %), nyala (40 %), gemsbock (46,2 %) och vattenbock (44,4 %). Från vissa arter hade man dock bara prover från ett litet antal djur, ex. 3 från giraff. Samma studie visade att 6 % av tamhundarna var positiva för CCHFV- antikroppar. Inga primater var positiva för CCHFV antikroppar (Shepherd et al. 1987).

Den andra studien som utfördes i södra Afrika fann att seroprevalensen av CCHFV var större hos stora däggdjur som noshörning och buffel, men mindre hos mindre däggdjur som harar (Burt et al. 1993).

DISKUSSION

Djurs påverkan

De flesta författarna verkar vara överens om att djur är symtomfria eller eventuellt kan få mycket milda symtom. Få studier som jag hittat tar dock och undersöker närmare hur djur påverkas. En studie visade dock att får får feber under ett par dagar vilket sammanfaller med den tid de är viremiska (Gonzalez et al. 1998). Det vore intressant att se fler studier på om djur påverkas av sjukdomen eller får ett produktionsbortfall. Det vore även intressant att se i vilka djurslag som CCHFV kan replikera sig i tillräckligt höga nivåer för att kunna infektera fästingar. Samt i vilka kroppsdelar och kroppsvätskor som CCHFV återfinns och i vilka nivåer.

Sätt att minska överföring från djur till människa

Eftersom djur inte verkar få några symtom av CCHFV och det inte finns några tillgängliga vacciner (Whitehouse 2004) eller läkemedel för behandling av CCHFV för djur, känns det inte som rätt väg att gå. Det finns inte heller belägg för att djuren skulle må så pass dåligt att det är motiverat ur djurvälståndssynpunkt att behandla sjukdomen. Anledningen till att man skulle vilja undvika att djur drabbas är för människors skull. Det är istället bättre att förhindra spridning av CCHFV från djur till människa. Dessutom fungerar ett flertal vilda djurarter som värdjur för sjukdomen, varför det inte är realistiskt att försöka utrota den. Det vore bättre att satsa på att få fram ett humanvaccin mot CCHFV, vilket i dagsläget saknas. Vaccin mot CCHFV har testats i östra Europa, men har inte gett ett bra skydd (Whitehouse 2004). Ett vaccin, eller läkemedel, skulle vara värdefullt att kunna ge till riskgrupper som lantbrukare, veterinärer och slakthuspersonal. Ett sådant skulle även kunna ges till civila i områden med hög prevalens av CCHFV. I dagsläget är de bästa alternativen att använda skyddsutrustning eller använda sig av metoder för att minska fästingangrepp på tamdjur.

Metoder för att minska fästingangreppen på tamdjur är att använda sig av acaricider eller att hålla djuren i fästingfri miljö, konstant eller en viss tid innan slakt. Nackdelar med acaricider är att det sker en resistensutveckling som i längden gör dem verkningslösa samt att de kommer ut i miljön och kan kontaminera livsmedel (Mapholi et al (2014)). Användningen av acaricider är därför svårförenlig med en miljövänlig djurhållning. I fattiga områden kan det även vara så att djurhållarna inte har råd att behandla med acaricider. I Ibrahim et als studie från 2013 tyckte författarna att djur av inhemska nötboskapsraser hade lägre seroprevalens än icke-inhemska. Denna teori stöds av annan forskning som visar att olika boskapsraser har olika grader av fästingresistens samt att detta går att avla för ökad fästingresistens (Mapholi et al (2014)). I en annan studie (Fajs et al (2014)) såg författarna att på gårdar med höns var boskapen mindre fästingangripna, vilket de antar beror på att höns äter fästingar. Det finns en studie som stöder denna teori (Dreyer, Fourie & Kok, 1997). Att använda sig av höns för att minska fästingangrepp, och i förlängningen att boskap smittas av CCHFV, är en möjlighet som är särskilt intressant för gårdar där det redan finns både höns och boskap.

Om sällskapsdjur, som hundar och katter, skulle visa sig överföra sjukdomen till människor kan det bli svårare att förhindra att människor smittas av CCHFV eller nödvändigt att hitta ett annat angripssätt. Detta då människor lever närmare in på sällskapsdjur än produktionsdjur. Det finns dock ett stort utbud av acaricider och fästingrepellerande medel till katter och hundar att använda. Hundar och katter som bor i städer kommer inte heller i kontakt med fästingar på samma sätt som betesdjur gör. Det är även lättare att kontrollera vart djuren går och därmed lättare att hålla dem borta från de värsta fästinghärdarna. Ägare till sällskapsdjur kommer inte heller i kontakt med blod från djuren på samma sätt som slakthuspersonal och veterinärer gör.

Som nämndes i litteraturöversikten har man hittat CCHFV-RNA i en struts lårmuskel. Ur ett livsmedelssäkerhetsperspektiv vore det därför intressant om det gjordes studier på om det finns en risk att sjukdomen överförs via livsmedel.

Övervakning

För att kunna sätta in lämpliga åtgärder mot CCHFV är det nödvändigt att veta var sjukdomen finns, i vilken utsträckning samt vilka faktorer som påverkar den. I OIE Terrestrial Animal Health Code (World Organisation for Animal Health, 2013) finns de generella principer som ska följas vid övervakning av vektorburna sjukdomar. Det saknas dock i många länder, varav flera i Europa, standardiseringar för hur fästingar ska fångas in, identifieras och testas för vektorburna sjukdomar (European Food Safety Authority 2016-05-25). En översiktlig standardisering av hur övervakningen av CCHFV ska gå till i praktiken skulle underlätta jämförelser mellan länder och områden, göra det enklare att se en eventuell spridning och undersöka vilka biologiska och icke-biologiska faktorer som påverkar. Förutom att övervaka fästingar kan det vara lämpligt att undersöka förekomst och seroprevalens hos djur och människor. Frågan är dock vilka djur som är lämpligast att provta, både ur ett smittöversföringsperspektiv och tillgängliga tester. CCHFV finns över ett stort geografiskt område och djurhållningen skiljer sig inom detta område. Det är därför möjligt att det mest lämpliga djurslaget att provta kommer skilja sig mellan olika platser. Till en början kan det vara lämpligt att provta nöt, får, getter och struts då detta är de djurslag där det finns mest forskning. Personligen tror jag att om studier skulle kunna visa ett samband mellan CCHFV och produktionsbortfall skulle få djurhållarna, förutsatt att det är ekonomiskt möjligt, att själva screena för sjukdomen. Andra djurslags, framförallt sällskapsdjurens, betydelse för överföring av CCHFV är idag inte tillräckligt utredd för att det ska vara betydelsefullt att övervaka dem. Vilda djur är av praktiska skäl svårare att ta fästingar ifrån och provta än tama. Fåglar som fångas in för ringmärkning skulle samtidigt kunna ta fästingar från. Från vilda djur skulle fästingar och vävnadsprover kunna tas från i samband med jakt eller viltvård. Eftersom CCHFV är en sjukdom som drabbar människor är det även viktigt att humanvården lär sig att känna igen och diagnosticera sjukdomen, och på så sätt kunna upptäcka om sjukdomen sprider sig eller ökar.

Diagnostiska utmaningar

För att kunna ha ett övervakningsprogram och kunna göra bra jämförelser mellan studier är det nödvändigt att ha vetenskapligt beprövade tester för diagnosticering. Många studier där antikroppssvar och viremi testades utfördes på 70- och 80-talet. Generellt har metoderna för

att detektera och mäta antikroppssvar och virus sedan dess utvecklats. För att få en bättre bild av hur länge djuren är viremiska och hur antikroppssvaret ser ut bör man genomföra nya serologiska studier av experimentellt infekterade djur. Det finns även ont om studier där testmetoder för ett specifikt djurslag utvärderats (Spengler et al. 2016). Två studier som har gjorts, för får respektive nöt, visade dock goda resultat (Qing et al. 2003, Mertens et al 2015). Dessutom finns det risk för korsreaktivitet med andra närbesläktade Nairovirus som Nairobi Sheep Disease, Dugbe virus och Qalyub virus (Spengler et al. 2016). Till exempel överförs Nairobi Sheep Disease även den av *Rhipicephalus bursa* (Taylor et al. 2007).

Möjlig spridning i Europa

Största risken finns i södra Europa där *Hyalomma* spp. finns och det inte är långt till endemiska områden. Frågan är dock varför den inte redan finns i länder som Spanien och Italien där *Hyalomma* spp. finns med tanke på att sjukdomen inte är ”ny” i de endemiska områdena i närheten.

I sökningar i databaser har jag inte kunnat hitta någon artikel där *Ixodes ricinus* egenskaper som vektor för CCHFV undersökts. Studier inom detta område hade varit bra för att kunna få en bättre bild av hur CCHFV skulle kunna sprida sig i Europa då *I. ricinus* är en av de vanligaste och mest spridda fästingarna i Europa. Att *I. ricinus* skulle kunna sprida CCHFV är inte helt omöjligt med tanke på att båda tillhör familjen *Ixodidae* (hårda fästingar). Det som talar emot detta är att fall av CCHFV inte rapporterats från områden längre norrut än *Hyalomma* spp. utbredning, och att utbredningen av CCHFV inte sammanfaller helt med den för *I. ricinus*. Det finns inte heller några vetenskapliga artiklar som tyder på att man hittat *I. ricinus* infekterade med CCHFV i områden som Balkan och östra Europa där både CCHFV och *I. ricinus* finns (European Center for Disease Prevention and Control [2016-05-25]).

Leblebicioglu et al (2014) skriver i sin rapport att det finns stor risk att CCHFV- infekterade fästingar sprids med fåglar till icke-endemiska områden och därigenom sprider CCHFV. Författarna menar att risken för detta skulle vara särskilt stor i ”rastplatsområden” i södra Europa där miljön är gynnsam. De säger dock samtidigt att CCHFV-infekterade fästingar som förs med flyttfåglar i sig inte är tillräckligt för att orsaka en epidemi men att det tillsammans med andra gynnsamma faktorer kan ge en spridning av viruset. Personligen anser jag att det är för få infekterade fästingar som hittats i denna studie för att det ska gå att dra slutsatsen att infekterade fästingar på flyttfåglar skulle kunna möjliggöra spridning till tidigare icke-endemiska områden. Däremot vore det bra att med jämna mellanrum undersöka fästingar som hittats på flyttfåglar för att få en bild av hur sjukdomen skulle kunna sprida sig och om man kan se en ökning av antalet infekterade fästingar. Skulle CCHFV få fäste i områden där många flyttfåglar stannar under migrationen kan detta ses som ett varningstecken på att sjukdomen får lättare att sprida sig.

Vilda och tama däggdjur skulle även de kunna sprida sjukdomen till nya områden, dels genom att själva vara infekterade av CCHFV och dels genom att bära på infekterade fästingar. Vilda djurs rörelser är svåra att kontrollera, till skillnad från tamdjur som bestäms av människor. Införsel av tamdjur som nötkreatur, får och getter från länder utanför EU är dock reglerad. Djuren ska kontrolleras av officiell veterinär innan de tas in i EU och stå i karantän (Jordbruksverket, 2016). Även om CCHFV infekterade djur skulle kunna klassas som friska

av officiell veterinär, i och med att det är en subklinisk sjukdom, kan man anta att djuren slutat vara viremiska vid karantäns slut, detta då djuren är viremiska endast ett fåtal dagar. Ett större problem skulle kunna vara de infekterade fästingar som djuren kan föra med sig. Skulle dessa infekterade fästingar få fäste i det nya området och infektera nya djur skulle det kunna leda till nya områden blir endemiska och att sjukdomen därmed spridit sig.

Som Ergönul (2006) skrev behövs det fler studier som beskriver hur CCHFV överförs mellan värdar och fästingar, hur reservoarer fungerar och hur spridningen och upprätthållandet påverkas av miljön. Sådana studier av biotiska och abiotiska faktorer skulle kräva veterinärmedicinsk- och humanmedicinsk kompetens samt entomologer. Detta för att kunna förstå hur olika faktorer, både biotiska och abiotiska, samverkar för spridning och underhåll av sjukdomen.

LITTERATURFÖRETECKNING

Barthel, R., Mohareb, E., Younan, R., Gladnishka, T., Kalvatchev, N., Moemen, A., Mansour, S.S., Rossi, C., Schoepp, R. & Christova, I. (2014) Seroprevalance of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Bulgarian livestock. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*. Vol.28, ss. 540-542

Bente, D.A., Forrester, N.L., Watts, D.M., McAuley, A.J., Whitehouse, C.A. & Bray, M (2013). Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Research*. Vol. 100, ss. 159-189.

Burt, F.J., Swanepoel, R. & Braack, L.E.O. (1993). Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibody to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in the sera of livestock and wild vertebrates. *Epidemiology and Infection*. Vol. 111, ss. 547-557

Dreyer, K., Fourie, L. J. & Kok, D. J. (1997). Predation of livestock ticks by chickens as a tickcontrol method in a resource-poor urban environment. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 64, 273-276

Ergonul, O. (2012). Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Current Opinion in Virology*. Vol. 2, ss. 215-220

European Food Safety Authority (2013). *Scientific Opinion on the Role of Tick Vectors in the Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and African Swine Fever in Eurasia*. Parma. (EFSA Journal 2010;8(8):1703)

European Center for Disease Prevention and Control () *Ixodes ricinus*. Tillgänglig: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/ixodes-ricinus.aspx> {2016-05-26}

Fajs, L., Humolli, I., Saksida, A., Knap, N., Jelovsek, M., Korva, M., Dedushaj, I. & Avsic-Zupank, T (2014). Prevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus in healthy population, livestock and ticks in Kosovo. Tillgänglig: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110982> [2016-05-10]

Faye, O., Cornet, J.P., Camicas, J.L., Fontenille, D. & Gonzalez, J.P (1999) Experimental infection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: role of three vector species in the maintenance and transmission cycles in Senegal. *Parasite*. Vol.1, ss.27-32.

Gonzalez, J.P., Camicas, J.L., Cornet, J.P., Faye, O. & Wilson, M.L (1992) Sexual and transovarian transmission of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Research in Virology*. Vol. 143, ss. 23-28.

Gonzalez, J.P., Camicas, J.L., Cornet, J.P. & Wilson, M.L. (1998). Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Research in Virology*. Vol.149, ss. 445-455

Hoogstraal, H. (1979). The epidemiology of tick-borne Crimean Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *Journal of Medical Entomology*. Vol.15, ss. 307-417

Ibrahim, A.A., Mubarak, A.M.M. & Imadeldin, E.A. (2013). A seroepidemiological survey of Crimean Congo hemorrhagic fever among Cattle in North Kordufan State, Sudan. *Virology Journal*. Vol. 10

Jordbruksverket, (2016-04-18). *Det här gäller när du för in får och getter i Sverige*. Tillgänglig: <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/resorochtransporter/farochgetter/farochgetterinforsel.4.4b00b7db11efe58e66b8000378.html> [2016-06-16]

Jordbruksverket, (2016-05-26). *Det här gäller när du för in nötkreatur till Sverige*. Tillgänglig: <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/resorochtransporter/notkreatur/notkreaturinforsel.4.7a446fa211f3c824a0e8000171445.html> [2016-06-16]

Leblebicioglu, H., Eroglu, C., Erciyas-Yavuz, K., Hokelek, M., Acici, M. & Yilmaz, H (2014). Role of migratory birds in spreading Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Turkey. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 20

Logan, T.M., Linthicum, K.J., Bailey, C.L., Watts, D.M. & Moulton, J.R (1989). Experimental transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus by *Hyalomma Truncatum* Koch. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol. 40, issue 2, ss. 207-212.

Mapholi, N.O., Marufu, M.C., Maiwashe, A., Banga, C.B., Muchenje, V., MacNeil, M.D., Chimonyo, M & Dzama, K (2014). Towards a genomics approach to tick (Acari: Ixodidae) control in cattle: A review. *Ticks and Tick-borne Diseases*. Vol.5, ss. 475-483

Mertens, M., Vatansever, Z., Mrenoshki, S., Krstevski, K., Stefanovska, J., Djadjovski, I., Cvetkovikj, I Farkas, R., Schuster, I., Donnet, F., Comtet, L., Tordo, N., Mechlija, M, B., Balkema-Buschmann, A., Mitrov, D., and Groschup, M,H (2015) Circulation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in the Former Yugoslav Republic of Macedonia revealed by screening of cattle sera using a novel enzyme-linked immunosorbent assay. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. Vol. 9

Mostafavi, E., Chinikar, S., Moradi, M., Bayat, N., Meshkat, M., Fard, M.K. & Ghiasi, S.M. (2013) A Case Report of Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Ostriches in Iran. *The Open Virology Journal*. Vol. 7, ss. 81-83

- Palomar, A.M., Portillo, A., Santibáñez, Mazuelas, D., Arizaga, J., Crespo, A., Gutiérrez, Ó., Cuadrado, J.F. & Oteo, J.A. (2013). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks from Migratory Birds, Morocco. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 19(2), ss. 260-263.
- Sang, R., Lutomiah, J., Koka, H., Makio, A., Chepkorir, E., Ochieng, C., Yalwala, S., Mutisya, J., Musila, L., Richardson, J.H., Miller, B.R. & Schnabel, D. (2011). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Hyalomnid Ticks, Northeastern Kenya. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 17(8), ss. 1502-1505.
- Schuster, I., Mertens, M., Mrenoshki, S., Staubach, C., Mertens, C., Bruning, F., Wernike, K., Hechinger, S., Berxholi, K., Mitrov, D. & Groschup, M.H. (2016) Sheep and goat as indicator animals for the circulation of CCHFV in the environment. *Experimental and Applied Acarology*. Vol. 68, issue 3, ss. 337-346.
- Shepherd, A.J., Swanepoel, R., Shepherd, S.P., McGillivray, G.M. & Searle, L.A. (1987), Antibody to Crimean-Congo Hemorrhagic fever virus in wild mammals from Southern Africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol 36, issue 1, ss.133-142.
- Shepherd, A.J., Swanepoel, R., Cornel, A.J. & Mathee, O. (1989) Experimental Studies on the Replication and Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in some African Tick Species. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol 40, issue 3, ss.326-331.
- Spengler, J.R., Bergeron, E. & Rollin, P.E. (2016) Seroepidemiological studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus in domestic and wild animals. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. Vol. 10
- Swanepoel, R., Leman, P. A., Burt, F.J., Jardine, J., Verwoerd, D. J., Capua, I., Brückner, G. K. & Burger, W.P (1998) Experimental infection of ostriches with Crimean- Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiology and Infection*. Vol. 121, ss. 427-432
- Taylor, M.A., Coop, R.L. & Wall, R.L. (2007) *Veterinary Parasitology*, 3. Uppl. Oxford: Blackwell Publishing Ltd
- Whitehouse, C.A. (2004), Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research*. Vol. 64, ss. 145-160
- World Health Organization (2013-01-03). *Crimean –Congo haemorrhagic fever*. Tillgänglig: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/> [2016-05-25]
- World Organisation for Animal Health (2015-05-24). *Surveillance for arthropod vectors of animal diseases*. Tillgänglig: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_surveillance_vector.htm [2016-05-25]