
Vad skall vi göra med alla maskinfektioner?

EWERT LINDER

Well, "in our country," said Alice, still panting a little, "you'd generally get to somewhere else — if you run very fast for a long time, as we've been doing."

"A slow sort of country!" said the Queen. "Now, here, you see, it takes all the running you can do, to keep in the same place. If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that!" (1)

Trots att vi idag har tillgång till både ekonomiska och medicinska resurser har det inte varit möjligt att råda bot på det faktum att maskinfektioner fortsättningsvis är ett enormt globalt hälsoproblem. Maskinfektioner är kroniska och symtomen inte lika iögonenfallande som infektioner förorsakade av t.ex. malaria, tuberkulos och hiv, men de påverkar situationen i många fattiga länder. Kontrollprogram är därför av avgörande betydelse för samhällsutvecklingen. Med utgångspunkt från den lyckade utrotningen av binnikemaskinfektion i Finland kan vi fråga vad som kan göras för att hantera maskinfektioner globalt. Trots den oerhört mångfasetterade bilden, här illustrerad av schistosomiasis (bilharzia) torde svaret vara att det krävs integrerade kontrollprogram som beaktar de lokala omständigheterna – och ett behov av forskning som utgår ifrån den komplexa interaktionen mellan värd och parasit. Utvecklingen inom informatik och telekommunikation ger oss nya verktyg som kan bli avgörande.

Maskinfektioner ses sällan hos vuxna i Finland numera även om småbarnsföräldrar vet att springmask är ett vanligt problem på dagis. Men under min studietid på 1960-talet fanns binnikemaskpatienter med pernicios anemi på IV Medicinska kliniken. Denna maskinfektion förekom endemiskt hos oss ännu efter kriget, framför allt i landets östra delar (2). Situationen i Finland var alltså analog med den vi ser idag i många afrikanska länder söder om Sahara: största delen av befolkningen är kroniskt infekterad med mask! Man kunde tycka att vi sitter med svaret på frågan "Vad ska vi göra med alla maskinfektioner?"

FÖRFATTAREN

Ewert Linder är emeritus professor i parasitologi vid Karolinska Institutet. Erfarenheter av diagnostisering av tropiska sjukdomar i bl.a. Somalia, Guinea-Bissau, Nicaragua och Uruguay.

Människan är en lämplig livsmiljö – habitat – för flera arter av parasitära maskar, och vi har troligen utvecklats tillsammans under evolutionens gång^a. En del maskar är välan-

a Människan är värddjur för en brokig fauna av maskar och urdjur som är beroende av generationsväxling för sin överlevnad. Detta innebär att parasiten genom generationsväxling kan utveckla ett infektiöst mellanstadium som resultat av fortplantning i en – eller flera – mellanvärd(ar) i vår omgivning. För att binnikemaskens infektiösa larvstadium ska utvecklas i fiskar måste de i sin tur äta upp ett litet infekterat kräftdjur som blivit infekterat av den cilieförsedda larv (cercidium) som utvecklats ur befruktade bandmaskägg, som hamnat i vattnet med avföring från infekterade individer. Det är därför uppenbart att kontroll av bandmaskinfektion (liksom anisakiasis) kan ske genom att man angriper flera steg i livscykeln, t.ex. genom att hindra ägg att nå vattnet (latriner), förhindra masken att producera ägg (kemoterapi), förhindra infektion (rå, ofryst insjöfisk är bannlyst) osv. Vi utgör "habitat" för ett stort antal maskar, både sådana inälvsmaskar vars smittsamma larvstadier finns i ägg som utsöndras med avföringen (geohelminths; *Ascaris*, *Trichuris* och hakmask) och sådana som vi får i oss genom att äta djur som utgör parasitens värd/mellanvärd (både inälvsmaskar, som bandmaskar, och invasiva maskinfektioner, som trikiner). Vissa maskars larvstadier överförs genom insektbett såsom *Filaria*, andra larver har förmågan att själva ta sig genom vår hud för att uppsöka slutdestinationen i vårt blod. Maskar kan ha invecklade livscyklar där det infektiösa stadiet även kan nå oss genom att vi sätter i oss gräs (vild vattenkrasse på

passade, medan andra kan ge svåra symtom^b. Tyvärr vet vi inte vilka maskar vi tog med oss på vår vandring "out of Africa" för så där ett par hundra tusen år sedan, men "Ismannen Özi" som hittades nedfrusen i Ötztal i Italienska alperna norr om Bolzano, levde med inälvsmasken *Trichuris* för ca 5 300 år sedan. I Ebers papyrus (som beskriver medicinska åkommor i Egypten för ca 3 500 år sedan) nämns både schistosomiasis (bilharzia^c) och medicinmasken (*Dracunculus*).

Maskinfektioner drabbar hundratals miljoner människor och framför allt befolkningen i ett stort antal fattiga länder där de tär på både de mänskliga och de ekonomiska resurserna. Omkring en fjärdedel av jordens befolkning antas bära på maskinfektion (4)!

Vissa parasitinfektioner, som flodblindhet (oncocerciasis) har minskat i t. ex. Latinamerika till följd av lyckade kontrollprogram, medan andra, som schistosomiasis (invasiva blodmaskar av flera arter: *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* osv.) snarast har ökat. Det har blivit uppenbart att effekterna av kronisk maskinfektion kan vara mycket allvarliga. Schistosomias är en viktig orsak till infertilitet hos kvinnor i Afrika, en ökad förekomst av kolangio-karcinom ses hos patienter med levermask. Liksom vid karcinom i urinblåsan hos patienter med schistosomiasis, finns här ett ofullständigt klarlagt samband mellan infektion och karcinogenes.^d En betydande del av de infektionsrelaterade cancerfallen beror på maskinfektioner (6)^e.

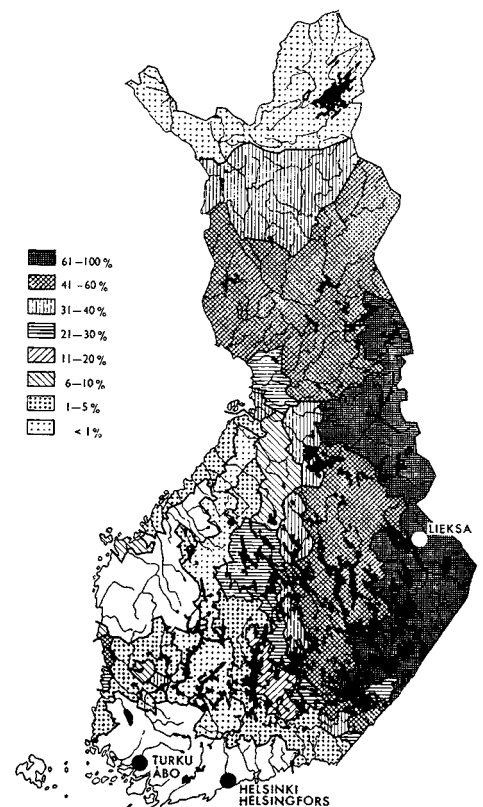
Effekten av masskemoterapi, som behandling av schistosomiasis med *Praziquantel*^f, har

flera håll i Europa kan bära metacercarier av *Fasciola*, som utvecklats från cercarier utsöndrade av snäckor, som blivit infekterade av miracidier som kläckts ur *Fasciola*-ägg som utsöndrats med avföring från infekterade individer).

- b Vi vet mycket litet om de individuella olikheter som har betydelse för hur en maskinfektion utvecklar sig. I många fall ser vi att ett litet antal individer är värd för flera maskar och att största delen av de infekterade upplever endast lindriga symtom, medan ett fåtal blir svårt sjuka. Individuella olikheter i sammansättningen av kolhydratpitoper på cellytan (t.ex. blodgruppssubstanser) kan ha betydelse (3).
- c Efter Theodor Bilhartz från Universitetet i Freiburg, som 1851 fann masken (ursprungligen benämnd *Distomum hematobium*) i blodet från ett obduktionsfall i Kairo.
- d Troligen spelar kronisk inflammation en avgörande roll vid det multifaktoriella karcinogenesförloppet, men påvisning av retrovirus dna i schistosommaskar och likheter i kolhydraternas glykosylering och immunogenicitet i maskar och karcinom är tankeväckande (5).
- e Ungefär 16 procent av alla cancerfall i världen orsakas av infektioner, och de maskinfektioner som schistosomer och leverflundror (*Fasciola*) svarar för en stor del av de 1 375 000 dödsfall i cancer årligen som skulle kunna undvikas.
- f <http://www.stanford.edu/class/humbio103/ParaSites2005/Praziquantel/Praziquantel.htm>

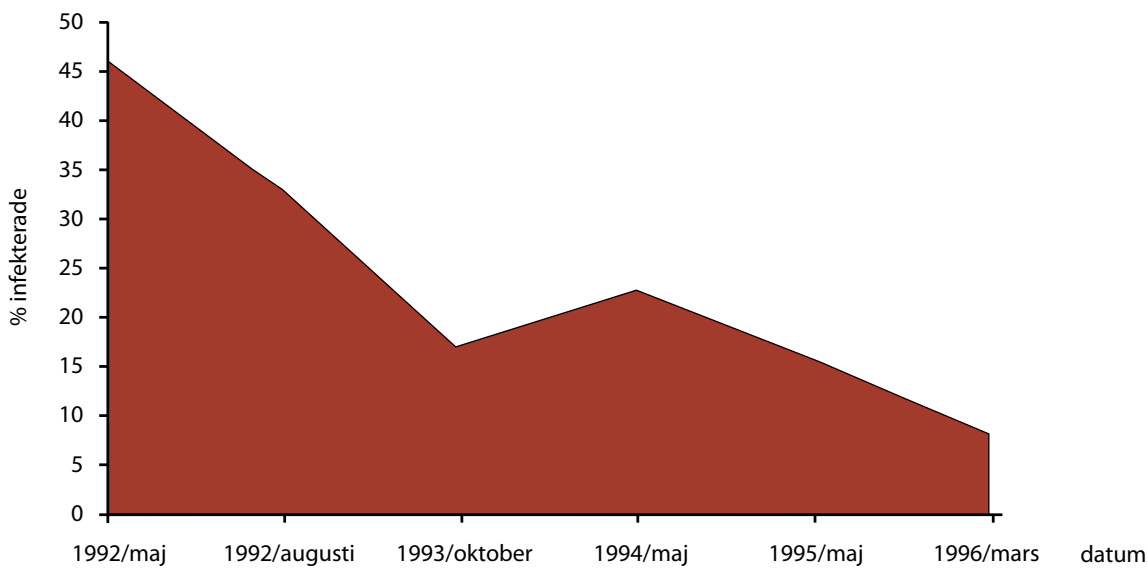
ofta varit övergående till följd av reinfektion, och det finns en oro för att resistensutveckling ska beröva oss detta botemedel, som är verksamt vid flera invasiva maskinfektioner. Trots att vaccinforskning har bedrivits på detta område i ett tjugotal år, bl.a. inom ramen för WHO-sponsrade program, är det inte mycket som idag talar för att maskvaccination blir en lösning på problemen inom en överskådlig framtid.

Man kunde tycka att det borde vara möjligt att utrota masksjukdomar på samma sätt som vi själva har sett på nära håll. Det har gått att eliminera en folksjukdom här i Finland, infektion orsakad av bred binnikemask, *Diphyllobothrium latum*. Denna infektion drabbade majoriteten av landets befolkning, framför allt i de östra delarna av landet (2, 7) (Figur 1), men en brett upplagd kampanj



Figur 1. I Finland var binnikemaskinfektion vanligt så sent som för ett halvt sekel sedan: Huhtala (1950) visade utifrån uppgifter från landets läkare 1946–47 att 15–20 procent av befolkningen var smittad. Situationen liknar den man kan se i tropiska endemiska områden för flera maskinfektioner, t.ex. schistosomiasis i Afrika. Genom en aktiv kampanj försvann binnikemaskinfektion som folkhälsoproblem i Finland. (Copyright Ewert Linder)

Figur 2 a.



Figur 2 b.



Figur 2 c.



Flera faktorer som är svåra att påverka, t.ex. krig, kan sätta punkt för försök inom hälsovården. Under 1990-talet utfördes schistosomiasiskontroll i byn Bissaque-Njalla i Guinea-Bissau och förekomsten minskade från 45 procent till mindre än 10 procent på fyra år genom upprepad behandling (a) i kombination med undervisning (b), men projektet avslutades då laboratoriet råkade vara i skottlinjen för lokala strider (c). (Copyright Ewert Linder)

ledde till att infektionen gradvis minskade till uppskattningsvis 70 000 fall på 1980-talet för att för ca 20 år sedan ha blivit en sällsynthet. Parasiten förekommer fortfarande i insjöfisk, men vi går sällan omkring med en inälvsmask – vi sätter inte längre i oss rå fisk som kan vara infekterad (8).

På samma sätt har det varit möjligt att undvika infektion med en mask, Anisakis,

som ger symtom som påminner om ventrikelulcus^g. Anisakis överfördes till människa framför allt med lättsaltad sill ("haarig"^h) tills

^g <http://www.parasitologie.nl/index.php?id=167>

^h Trots denna infektionsrisk finns det skäl att anta att den holländska guldåldern på 1600-talet byggde på sillfångst och att "Amsterdam byggdes på sillben". <http://dutchfood.about.com/od/glossaryhijk/g/Haring.htm>

man började äta sill som, efter frysning inte längre innehöll infektiösa larver. De lyckade kontrollprogrammen ser ut att ha varit väl förankrade i hälsovården och i befolkningen; såväl adekvat diagnostik som behandling och uppföljning var tillgängliga.

För att framgångsrikt eliminera parasitinfektioner är det nödvändigt att beakta de lokala förhållandena. Utan sådana kunskaper är våra välmående insatser dömda att misslyckas. Det finns naturligtvis omständigheter som vi har små möjligheter att påverka, som naturkatastrofer och krig. Det var t.ex. inte möjligt att förutsäga att våra fältstudier i Somalia skulle omöjliggöras av att hela samhället kollapsade, eller att våra försök att med kemoterapi minska förekomsten av schistosomiasis i Guinea-Bissau skulle avbrytas eftersom laboratoriet råkade ligga precis på eldgivningslinjen mellan presidentpalatset och flygplatsen (Figur 2)!

Vi bör vara förberedda på oförutsedda utgifter. Om vi förutsätter att byråkratin fungerar som vi är vana med här hemma, får vi kanske finna oss i att material blir liggande i tullen

och att det inte går att få fram nödvändiga tillstånd för fältarbete! Det kan bli fråga om att hantera kulturellt djupt rotade vanor och föreställningar. Det kan hända att vi behöver samarbeta med "local healers"! I en somalisk by är det normalt om också pojkar i tonåren kissar blod (liksom flickorna när de fått sin menarche) (Figur 3a). Det kan betyda att lyckad behandling av infektion med *S. haematobium* medför att urinen (som blivit gul) inte längre ser normal ut! Att information är en grundbult i kontrollstrategin är uppenbart.

Trots att vi idag för en kostnad av 20 cent kan plocka ned en kur effektivt maskmedel från apotekshyllan för behandling av ett flertal maskinfektioner, fortsätter maskinfektioner att vara ett enormt globalt problem. Det hänger samman med att så många faktorer spelar in. De samhällsekonomiska aspekterna är ofta dominerande, t.ex. när det gäller byggandet av dammanläggningar som i Assuan eller floden Senegal, vilket har långtgående konsekvenser för utbredningen av snäckmellanvärderna för schistosommasken. Efter mer än 50 år av bistånd har världssamfundet

Figur 3 a.



Figur 3 b.



Figur 3 c.



I Somalia förekommer schistosomiasis endemiskt i byarna utmed floderna Juba och Shebelle. Makroskopisk hematuri (a) är vanlig, men diagnosen baserar sig på mikroskopi. Mitt projekt (1982-1987), som finansierades av Svenska staten och WHO syftade till en MSc-avhandling för studerande vid universitetet i Mogadishu. Det lyckades såtillvida att mina två studenter Hassan och Said fick sina examensarbeten godkända vid Karolinska Institutet. Projektet avslutades i och med det civila samhällets sammanbrott, vilket ledde till att Hassan flydde till Qatar, Said till Rom (efter att ha fått en kula genom benet). Said ses här i färd med mikroskopering (b), (notera att solen är en utmärkt ljuskälla). Förf. använder nya tekniska hjälpmedel (bärbar skrivmaskin/dator) i fältarbetet (c). (Copyright Ewert Linder)

genom beslut år 2000 bidragit med resurser i aldrig tidigare skådad omfattning för att råda bot på situationen. Ett antal "millennium-mål" ska uppfyllas fram till år 2015, men man kan tröttn konstatera att "the chances of meeting any of them by 2015 look slim"ⁱ.

Det finns ett nästan ändlöst antal förklaringar till att dessa mål inte uppnåtts i den omfattning som man förväntat sig, av vilka några är värda att begrunda i detta sammanhang. En del förklaringar är mera iögonenfallande än andra (se t. ex. Figur 2c!) Att man först ger sig på de problem som är lättast att åtgärda^j torde inte vara någon överraskning. Likaså kan det vara svårt eller omöjligt att påverka en utbredning av snäckan som mellanvärd till följd av global uppvärmning (9)^k och t.ex. dammbyggen^l som ofelbart leder till ökad överföring av schistosomiasis.

WHO har rekommenderat masskemoterapi för behandling av t.ex. schistosomiasis, och vi har sett en markant nedgång i prevalensen genom upprepad behandling i kombination med information om smittvägar i Guinea-Bissau (Figur 2). Ser man närmare på situationen kan man konstatera att överföring av schistosomiasismitta till stor del beror på hög parasitförekomst hos ett fåtal individer (ca 10 %). Att behandla 10 procent av de infekterade skulle minska överföringen med 90 procent. King med medarbetare (11) har utvecklat detta resonemang. Flera faktorer påverkar emellertid överföringen, och fortgående behandling kan krävas i långa perioder^m.

i <http://www.suite101.com/content/the-un-millennium-goals-a174875>

j Framsteg börjar alltid genom att man når dem det är lättast att nå – inte de grupper som har det sämst. Enligt UNICEF är det bästa sättet att börja med dem som har de största behoven.

k <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044681> Den globala uppvärmningen på 0,1°C har medfört att den norra gränsen för överföring av *Schistosoma japonicum*, har förskjutits från 33°15' N till 33°41' N och därmed utökat området för potentiell smittspridning med en areal på 41,335 km². Detta betyder att 20,7 miljoner människor utsätts för risken att infekteras av parasiten.

l http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNABK662.pdf

m Dr. King skriver i ett senare arbete att schistosomiasis kunde utrotas med hjälp av en ändrad strategi som tar hänsyn till den omständigheten att mycket få individer ansvarar för merparten av överföring. Behandlingen bör därför inriktas på dessa "hot spots" vilket ställer krav på en effektivare diagnostik. (<http://www.sciencedaily.com/releases/2009/01/090108171632.htm>), «As Wang et al. (10) show, in high-risk ecological settings, drug treatment alone may suppress transmission only partially. In such environments, any program based solely on drug delivery will need to be continued for decades (or perhaps indefinitely) to prevent a reemergence of infection and disease. It is only through the incorporation of additional strategies for interruption of parasite transmission that all forms of schistosomiasis-associated disease can be prevented.»

Diagnostik av maskinfektioner i endemiska områden sker nästan uteslutande på basis av mikroskopi (Figur 3b). Metoden är specifik men har låg sensitivitet och är resurskrävande (12). Trots allt är det värt att i fattiga endemiska områden satsa på mikroskopi i stället för PCR och sofistikerade antikroppsbaseerade alternativ (13). Eftersom maskäggs är lättare att känna igen än protozoer har man antagit att de laboratorieresultat som ligger till grund för prevalensstudier är tillförlitliga. Det har emellertid visat sig att underdiagnostik är ett stort problem som är svårt att åtgärda inom ramen för tillgängliga resurser och det faktum att kroniska maskinfektioner i regel är problem som har låg prioritet (14, 15)ⁿ. Situationen förvärras genom att parasitologisk diagnostik är lågprioriterad också i London och Liverpool Schools of Tropical Medicine, centra som tidigare kunde tillhandahålla spetskompetens inom klinisk parasitologi (16).

Den ofrånkomliga slutsatsen är att kontrollprogram som inte tar hänsyn till brister i diagnostiken inte kan utvärderas på ett adekvat sätt. Där kan vi göra betydande insatser genom att utveckla nya metoder för parasitdiagnostik och kvalitetssäkring t.ex. med hjälp av virtuell mikroskopi^o, samt ny teknik för bildupptagning, -registrering och -analys^p (Figur 3c).

Slutligen kan vi inte blunda för det faktum att man inte kan förutsäga alla konsekvenser av en global kontroll av parasitinfektioner. Vi får inte glömma att vi påverkar biologiska – och ekologiska – beroendeförhållanden som utvecklats under mycket långa tidsrymder. Autoimmuna och immunologiska sjukdomar, som astma och vissa kroniska tarmsjukdomar i vårt samhälle, har tillskrivits bristande reglering av immunologiska försvarsmekanismer som en följd av att vi saknar den programmerande effekten av maskinfektioner (se t.ex. forskning vid Tufts University, Joel Weinstock^q). Det går faktiskt att köpa maskäggs på apoteket för att genom

n Mindre än 5 procent av den infekterade populationen erhåller behandling, vilket innebär att vi står inför vårt första större misslyckande inom ramen för "the global health decade" som började år 2000.

o <http://www.webmicroscope.net/parasitology/>.

p Utveckling av nya metoder för bildbehandling, bildöverföring och bildanalys ger oss möjlighet att skapa "telemedicinska" lösningar som tillsammans med GIS (Geographical Information Systems) ger upphov till mobiltelefonbaserad diagnostik som kan överbygga de geografiska begränsningar som är förknippade med nuvarande system.

q <http://sackler.tufts.edu/Academics/Degree-Programs/PhD-Programs/Faculty-Research-Pages/Joel-Weinstock.aspx>

en förväntad återställning av det missriktade immunsvaret behandla dessa sjukdomar!^r Måhända får vi orsak att gå tillbaka till den forskning som inbegrep behandling av patienter med binnikemaskextrakt för mer än ett halvt sekel sedan (17)^s.

Ewert Linder
Institutionen för mikro- och tumörbiologi
PB 280
SE-171 77 Karolinska Institutet
ewertlinder@gmail.com

Referenser

1. Carroll L. Through the looking-glass, and what Alice found there. Macmillan 224 pp, 1871.
2. Huhtala A. Ann Med int Fenn 39 Suppl 1950;61–63.
3. Haseeb MA o. medarb. *Schistosoma mansoni*: chemoreception through n-acetyl-d-galactosamine-containing receptors in females offers insight into increased severity of schistosomiasis in individuals with blood group A. Exp Parasitol. 2008;119:67–73.
4. Bundy DAP. The global burden of intestinal nematode diseases. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1994;88:259–261.
5. Thors C o. medarb. Thomsen-Friedenreich oncofetal antigen in *Schistosoma mansoni*: localization and immunogenicity in experimental mouse infection. Parasitology. 2006;132:73–81.
6. Mayer DA och Fried B. The Role of Helminth Infections in Carcinogenesis. Advances in Parasitology. 2007;65:239–296.
7. Von Bonsdorff B. Diphyllbothriasis in man. Academic Press. London 1977.
8. Konttinen YT o. medarb. Unohdettu kansallislainen – tapauselostus ja lyhyt kirjallisuuskatsaus. Duodecim 1997;113:1549–54.
9. Utzinger J o. medarb. Schistosomiasis and neglected tropical diseases: towards integrated and sustainable control and a word of caution. Parasitology. 2009;136:1859–74.
10. Yang GJ o. medarb. A potential impact of climate change and water resource development on the transmission of *Schistosoma japonicum* in China. Parasitologia. 2005;47:127–34.
11. King CH o. medarb. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. Lancet. 2005;365:1561–9.
12. Lier T o. medarb. Low sensitivity of the formol-ethyl acetate sedimentation concentration technique in low-intensity *Schistosoma japonicum* infections. PLoS Negl Trop Dis. 3(2):e386. PMID: 19238192 Epub 2009.
13. Opoku-Okrah C o. medarb. Improving microscope quality is a good investment for under-resourced laboratories. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:582.
14. Kosinski KC o. medarb. Diagnostic accuracy of urine filtration and dipstick tests for *Schistosoma haematobium* infection in a lightly infected population of Ghanaian schoolchildren. Acta Trop. 2011 Feb 24. [Epub ahead of print] Acta Trop, 2011.
15. Hotez PJ och Fenwick A. Schistosomiasis in Africa: An emerging tragedy in our new global health decade. PLoS Negl Trop Dis 3: e485, 2009.
16. Brusci F. How parasitology is taught in medical faculties in Europe? Parasitology, lost? Parasitology research 2009;105, 1759–62.
17. Von Bonsdorff B och Gordin R. Antianemic activity of dried fish tapeworm. *Diphyllbothrium latum* and pernicious anemia. XIII Acta Med Scand 1953;266 (Suppl) 283–292.

Summary

What should we do with all the worm infections?

Worm infections are a global health problem. Their being chronic means that they are considered a normal infection. Schistosomiasis and infections caused by geohelminths are common in poor societies, for instance in Finland 60 years ago diphyllbothriasis was also considered normal with, segments of this worm appearing in the stools. Eradication success in Finland suggests how to handle the global problem. Programs need to be integrated between different levels of society with focus on each local situation. Academic research on the host-parasite relationship, diagnostics, pharmaceuticals, and education each plays a decisive role. Today's rapid development in informatics and telecommunications also provides new tools for handling worm infections on a global scale.

r http://autoimmunetherapies.com/helminthic_therapy_about.html

s Denna behandling visade sig senare innebära tillförsel av vitamin B₁₂ ("extrinsic factor", som motverkade uppkomsten av pernicious anemi).