



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Etiologi för sporadisk hepatit E i industriländer**

*Kerstin Bäcklund*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 55

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Etiologi för sporadisk hepatit E i industriländer**

Aetiology of sporadic hepatitis E in industrialized countries

*Kerstin Bäcklund*

**Handledare:**

Jakob Ottoson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap  
Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** VM0068

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2010

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 55  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Resenärer, hepatit E-virus, humana stammar av HEV, svinstammar av HEV, antikroppsprevalens, svinarbetare, livsmedelsburen spridning, svinlever

**Key words:** Travellers, hepatitis E virus, human strains of HEV, swine strains of HEV, prevalence of antibodies, swine workers, food-borne transmission, porcine liver



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
MATERIAL OCH METODER .....	3
LITTERATURÖVERSIKT .....	3
Hepatit-E-viruset .....	3
Industriländer .....	4
Svin-HEV och risken för zoonotisk spridning .....	5
Svin som reservoar av human-HEV .....	6
Infektion av svin med genotyp 3, human-HEV .....	6
Infektion av svin med genotyp 4, human-HEV .....	6
Infektion av svin med genotyp 1 och 2, human-HEV .....	6
Riskgrupper .....	6
Kön och ålder .....	6
Direktkontakt med svin .....	7
Gravida .....	8
Livsmedelsburen smitta? .....	9
Svinlever och svintarmar .....	9
Hjortkött .....	9
Blodsmitta? .....	10
DISKUSSION .....	10
LITTERATURFÖRTECKNING .....	12



## **SAMMANFATTNING**

Hepatit E är en sjukdom som sprids genom fekalt kontaminerat dricksvatten i många utvecklingsländer. Epidemierna orsakas av genotyp 1 eller 2. I industriländerna har man sporadiskt upptäckt fall som inte kan associeras till vistelser i länder med sanitära brister. Dessa har således en annan smittoväg, och även genotyperna skiljer sig. Syftet med denna litteraturstudie var därmed att sammanställa forskningsresultat om källor och smittovägar för sporadisk hepatit E i industriländer. Några av studierna har kretsat kring ORF2, genen som kodar för virusets kapsidprotein. ORF2 i svin-HEV har nukleotidsekvens-likheter med humana stammar av genotyp 1 (79-80%), genotyp 3 ( $\geq 98,5\%$ ) och genotyp 4 (100%). Detta tyder på att zoonotisk överföring av HEV skulle kunna vara möjligt. Svin har vidare infekterats med genotyp 3 och 4 av human-HEV, vilket indikerar att svin även skulle kunna fungera som reservoarer. Yrkesverksamma inom svinnäringen tycks ha högre HEV-prevalens, och direktkontakt är därför en tänkbar smittoväg. Beträffande riskgrupper tycks äldre, gravida, samt de som förtär livsmedel som otillräckligt upphettade svininälvor eller hjortkött vara extra utsatta, medan sambandet mellan könstillhörighet, blodsmitta och ökad HEV-prevalens är mer tvetydigt.

## **SUMMARY**

Hepatitis E is a disease transmitted by fecally contaminated drinking water in many developing countries. Epidemics are caused by genotype 1 or 2. There have been cases of sporadic hepatitis E in industrialized countries that cannot be explained by traveling to areas with sanitary problems. Therefore, these cases have another transmission route. They also belong to other genotypes. Hence, the aim of this literature review was to compile results regarding sources and transmission routes for sporadic hepatitis E in industrialized countries. Some of the studies have discussed ORF2, the gene which encodes the capsid protein. ORF2 in swine HEV, has a nucleotide sequence similarity with that of human strains of genotype 1 (79-80%), genotype 3 ( $\geq 98,5\%$ ) and genotype 4 (100%). This raises a potential risk for zoonotic transmission of HEV. Furthermore, swine have been infected with genotype 3 and 4 of human strains of HEV, which indicate that swine possibly could constitute as a reservoir. People within the swine business seem to have higher prevalence of HEV, and one possible transmission route is therefore through direct contact. Concerning risk groups, it seems like elderly, pregnant, and those who eat uncooked swine bowels or deer meat are extra vulnerable, whereas the connection between gender, blood transmission and prevalence of HEV is more uncertain.



## INLEDNING

En stor del av våra akuta virala leverinflammationer orsakas av hepatit E-virus (HEV). Tidigare ansåg man att viruset enbart spreds i utvecklingsländer, men nyare forskningsresultat tyder på att vi har smittan i omlopp även i industriländer. I Sverige har seroprevalensen för IgG-antikroppar mot HEV lokalt visat sig vara 9,3% för normalbefolkningen, medan den för svinuppfödare inom samma regioner är 13,0% (Olsen et al., 2006).

Ett flertal studier har visat att det är högre seroprevalens bland personer som handskas med svin (Meng et al., 2002; Withers et al., 2002), och frågan är om smittan kan vara av zoonotisk art. Mycket pekar mot svinen som reservoar, men trots tecken på detta är vi ännu osäkra på hur smittan förs över från dem, eller om det finns fler smittovägar.

Med hänvisning till veterinärernas viktiga roll i skyddet mot uppkomsten och spridningen av zoonoser, samt med tanke på att Sveriges framtida veterinärkår till stor del kommer att utgöras av unga fertila kvinnor, är det viktigt att ta del av kunskaperna om HEV. Undersökningar har visat att mortaliteten bland gravida med HEV kan vara upp mot 20%, och den behandling som finns att tillgå är endast understödande.

Syftet med denna litteraturöversikt var därmed att sammanställa resultat från publicerade vetenskapliga skrifter avseende potentiella källor och smittovägar för HEV. Ämnen som behandlas är sannolikheten att svin fungerar som reservoar och spridare av HEV, om en viss typ av människor utgör en riskgrupp, samt om viruset kan spridas via livsmedel eller blod. Hur sprider sig sporadisk hepatit E till människan i industrialiserade länder?

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning gjordes på ISI Web of Knowledge. Sökbegrepp inom ”topic” var: (hev\* OR “sporadic hepatitis e infection”) AND (“anti-HEV prevalence” OR “transmitted to veterinarians” OR ”working with swine” OR zoonosis\* OR ”inter-species transmission”). Dessa resulterade i 127 träffar, ur vilka 6 artiklar med ytterligare referenser valdes ut.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Hepatit-E-viruset

Den första rapporten om HEV publicerades 1980 efter en studie i Indien, där viruset kommit att associeras med sanitära brister och kontaminerat dricksvatten (Khuroo, 1980). Den fekal-oral smittovägen, inkubationstiden 15-60 dagar (Schwartz et al., 1999) samt sjukdomsbilden med subklinisk infektion, matleda, gulsot till akut leversvikt, gjorde att man innan år 1980 hade förväxlat infektionerna med hepatit A (Khuroo, 1980). Även mortaliteten runt en procent överensstämmer. I Asien orsakas idag fler leverinflammationer av hepatit E än hepatit A.

HEV har på senare år klassats in i genus *Hepevirus* och familjen *Hepeviridae*. Genomet består av positivt strängt RNA med tre open reading frames (ORFs). ORF1 kodar för enzymer som medverkar vid RNA-syntesen, ORF2 för virusets kapsidprotein och ORF3 för aminosyror

som behövs vid interaktionen med värdcellen (Emerson & Purcell, 2003). Vid replikation bildas intermediärt negativt strängat RNA (Williams et al., 2001).

HEV förekommer i fyra genotyper (Tabell 1), vilka sinsemellan skiljer sig avseende geografisk utbredning och förmåga att verka patogent hos olika arter. Genotyp 1 är endemiskt spridd i Afrika, Asien och Sydamerika, där det inte är ovanligt att den orsakar epidemier. Genotyp 2 har påvisats i Mexico. Genotyp 3 har isolerats hos både människor och svin. Bland människor ses den i samband med sporadiska fall i industriländerna, medan svin uppvisar hög prevalens över hela världen. Även genotyp 4 förekommer både hos människor och svin. Den har främst observerats i Japan, Taiwan och Kina (Dalton et al., 2008).

Tabell 1. Hepatit E-virusets genotyper och exempel på stammar inom dessa

Genotyp	Exempel på stammar	Källa
1	Sar-55	Emerson & Purcell, 2003
2	Mex-14	Yazaki et al., 2003
3	US-1, US-2, HE-JA4, swJL234*, swJL325*	Yazaki et al., 2003
4	HE-JA18, swJL145*, TW6169E	Yazaki et al., 2003; Feagins et al., 2008

\*Svin-HEV

## Industriländer

I Europa, USA och Japan, där saniteten är av god kvalitet, förekommer till skillnad från i utvecklingsländerna inga epidemier med hepatit E. Där uppkommer endast sporadiska fall. Det verkliga antalet seropositiva uppskattas dock vara högre än vad antalet kliniska eller diagnostiserade fall antyder (Dalton et al., 2008). Under lång tid hade man en hypotes om att så gott som alla fall i industriländerna beror på immigranter eller resenärer som besökt länder där HEV förekommer endemiskt (Schwartz et al., 1999).

Sambandet mellan HEV och föregående resa i endemiska områden går dock inte att applicera på alla fall av sporadisk hepatit E i industriländerna. Riskfaktorn kan då inte sägas vara fekal kontaminerat dricksvatten. Av 186 patienter med diagnosen hepatit E i England och Wales, hade 17 (9%) inte rest till något endemiskt område tre månader innan insjuknandet (Ijaz et al., 2005). Bland 5000 bloddonatorer i Kalifornien som testades avseende antikroppsprevalens mot HEV (anti-HEV), var 102 positiva. Av dessa besvarade 75 en frågeenkät, ur vilken man fann att cirka 33% inte hade besökt något riskområde för HEV-smitta (Mast et al., 1997). Patienterna i England och Wales som hade smittats utomlands var vidare infekterade med genotyp 1, medan patienterna som inte hade rest bar på genotyp 3. Bland patienterna med icke reseassocierad hepatit E fann man även ett positivt samband med vistelse i svintäta områden. Detta kan tyda på att direktkontakt med eller närhet till svin kan vara en riskfaktor för sporadisk hepatit E (Ijaz et al., 2005).

## Svin-HEV och risken för zoonotisk spridning

Flera studier har redovisat histologiska bevis på hepatitinfektion och/eller serologiska fynd av HEV-RNA eller anti-HEV bland svin. I Meng et al. (1997) påpekar man dock att svin vanligtvis inte uppvisar någon klinisk sjukdomsbild, utan är asymtomatiska bärare av viruset.

En undersökning i mellanvästern i USA, där human-HEV inte ansågs endemiskt, påvisade IgG-anti-HEV hos över 80% av svin tre månader eller äldre, medan svin två månader eller yngre huvudsakligen var seronegativa (Meng et al., 1997). Liknande resultat har rapporterats i andra studier (Tabell 2). Härvid antogs hypotesen att svin-HEV är spridd bland grisar över hela världen, oavsett om HEV förekommer endemiskt bland människor (Meng et al., 1999).

Tabell 2. Förekomst av IgG-antikroppar mot HEV bland svin av olika åldrar i Korea (ej endemiskt) och Thailand (endemiskt) (efter Meng et al., 1999)

Land	Två månaders svin	Tre månaders svin	Sugga
Korea			
Antal djur	20	20	20
Antal positiva (%)	5 (25)	10 (50)	12 (60)
Thailand			
Antal djur	10	10	10
Antal positiva (%)	0 (0)	9 (90)	0 (0)

I Meng et al. (1997) presenterades uppgifter om att ORF2 i svin-HEV har en nukleotidsekvens som till 79-80% överensstämmer med Sar-55 (Tabell 1) av human-HEV. Antikroppar mot svin-HEV korsreagerade vidare med ORF2 i Sar-55, vilket tyder på ett svinisolat av HEV besläktat med human-HEV.

Några år efter fyndet av släktskapet mellan ORF2 i svin-HEV och Sar-55, detekterade man hos en patient (1) med klinisk hepatit E i Japan, HEV-RNA vars 412 undersökta nukleotider i ORF2 till 100% överensstämde med motsvarande nukleotidsekvens i ORF2 från med en stam av svin-HEV, genotyp 4. Ytterligare en patient (2) var seropositiv för HEV-RNA vars 412 nukleotider i ORF2 nästan var identiska med motsvarande del av ORF2 i två svinisolat av genotyp 3 (Tabell 3) (Yazaki et al., 2003). Likhetererna tyder på att HEV av genotyp 3 och 4 skulle kunna smitta mellan svin och människor, något som kan orsaka sporadiska fall av akut hepatit E.

Tabell 3. Andel gemensamma nukleotider av totalt 412 stycken i ORF2 hos svin och människa, från tre isolat identifierade hos två patienter (efter Yazaki et al., 2003)

Patient	Isolat av human-HEV	Isolat av svin-HEV	Genotyp av HEV	Sekvenslikhet (%)
1	HE-JA18	swJL145	4	100
2	HE-JA4	swJL234	3	98,5-100
2	HE-JA4	swJL325	3	98,5-100

## **Svin som reservoar av human-HEV**

### ***Infektion av svin med genotyp 3, human-HEV***

Svin kan infekteras med humana grenar av HEV. Både US-1 och US-2 (Tabell 1) har mer än 97% aminosyrasekvenslikhet med ORF1 och ORF2 i svin-HEV (Halbur et al., 2001). Av 19 svin som fick en intravenös injektion med US-2, detekterades HEV-RNA i feces hos samtliga försöksdjur sju dagar post inoculum (7 DPI). Efter ytterligare en vecka fann man även HEV-RNA i galla, lever och serum hos de 13 svin som ännu inte hade avlivats för patologisk undersökning. Totalt resulterade injektionerna i hepato-cellulär nekros hos 13 svin, och alla svin som testades för anti-US-2 från 20 DPI var seroreaktiva. Detektionen av HEV-RNA och anti-US-2 tyder på att replikation av human-HEV är möjligt i svin. Svin bör därför betraktas som möjliga reservoarer av humana stammar av HEV, och fekalier från svin med aktiv infektion kan eventuellt utgöra en smittoväg tillbaka till människan eller vidare till andra svin (Halbur et al., 2001).

### ***Infektion av svin med genotyp 4, human-HEV***

Försöket med att på experimentell väg infektera svin med US-2 upprepades i en till studie. I denna valde man även att undersöka om genotyp 4, stam TW6169E, av human-HEV kan korsa artbarriären. Alla tio svin som fick en injektion med HEV infekterades och utvecklade IgG-antikroppar. För både genotyp 3 och 4 gällde att tiden för viremi var kort och att utsöndringen av HEV-RNA via feces startade under vecka 1. Slutsatsen från föregående försök (Halbur et al., 2001), om att svin kan fungera som reservoar av human-HEV, konfirmerades med tillägget att även genotyp 4 av human-HEV kan infektera svin (Feagins et al., 2008).

### ***Infektion av svin med genotyp 1 och 2, human-HEV***

Genotyp 1 (Sar-55) och genotyp 2 (Mex-14) har inte påvisats hos svin. I Thailand, där genotyp 1 är endemiskt spridd bland människor, serumtestades 76 svin avseende förekomst av Sar-55-RNA, anti-Sar-55 och svin-HEV-RNA. I Mexico, där genotyp 2 är endemiskt spridd bland människor, togs i stället serologiska prov från svin (n=125) för att kontrollera förekomst av Mex-14-RNA och svin-HEV-RNA. Inga prover visade positivt för genotyp 1 eller 2. Däremot fann man svin-HEV-RNA genotyp 3 i både Thailand och Mexico. Frånvaron av HEV-RNA av genotyp 1 och 2 bland svin kan innebära att dessa genotyper är artspecifika för människan, och att det bara är genotyp 3 och 4 som är zoonotiska (Cooper et al., 2005).

## **Riskgrupper**

### ***Kön och ålder***

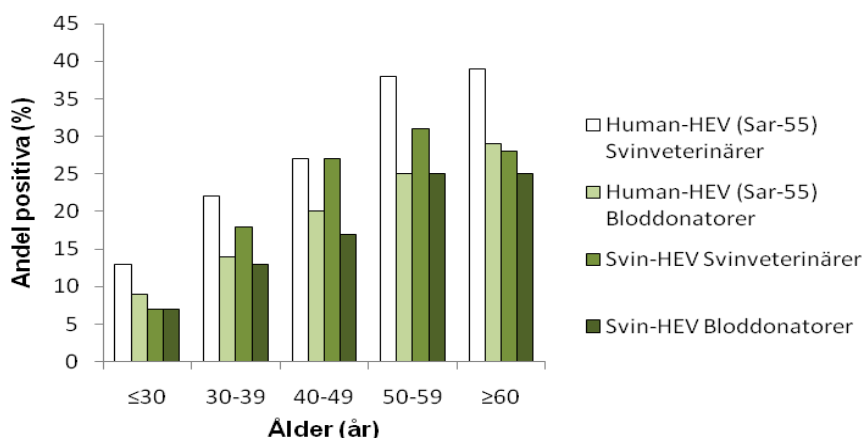
I endemiska länder orsakas hepatit E av genotyp 1 eller 2. I länder med goda sanitära förhållanden, som industriländerna och Japan, uppkommer endast sporadiska fall av genotyp 3 respektive 4 (Dalton et al., 2008). I endemiska länder drabbas främst unga vuxna (Schwartz et al., 1999), medan personer som drabbas av sporadisk hepatit E i industriländer tenderar att vara äldre (Mast et al., 1997; Meng et al., 2002; Ijaz et al., 2005). Medelåldern för 26 fall av akut hepatit E med föregående vistelse i endemiskt land var 30,1 år (Schwartz et al., 1999). Ungefär samma ålder har redovisats i fler studier (Tabell 4).

Tabell 4. Ålder- och könsfördelning bland 137 fall av hepatit E i England och Wales, sett i korrelation till val av rese mål (efter Ijaz et al., 2005)

Patientinformation	Resa till endemiskt land	Resa till icke endemiskt land
Antal män (%) seropositiva	105 (81)	8 (100)
Antal kvinnor (%) seropositiva	24 (19)	0 (0)
Medelålder, år	34	58

Hög ålder och manlig könstillhörighet är, enligt Ijaz et al. (2005), faktorer som kan öka risken att insjukna i icke reseassocierad hepatit E. Att män skulle ha högre seroprevalens mot HEV är dock omtvistat. Vissa menar att det inte finns någon skillnad i seroreaktivitet mot HEV mellan kvinnor och män (Mast et al., 1997; Withers et al., 2002).

Meng et al. (2002) jämförde prevalensen IgG-anti-HEV bland svinveterinärer och bloddonatorer i USA. Förekomsten av anti-HEV visade sig vara positivt korrelerad till stigande ålder (Figur 1). Detta gällde för både Sar-55 och svin-HEV med undantag för svinveterinärerna  $\geq 60$  år, vars prevalens av anti-HEV mot svin-HEV var lägre än för svinveterinärerna i åldersspannet 50-59 år.



Figur 1. Sambandet mellan stigande ålder och förekomst av IgG-antikroppar mot Sar-55 respektive svin-HEV, bland 295 svinveterinärer och 400 bloddonatorer i USA (efter Meng et al., 2002).

### Direktkontakt med svin

Utifrån hypotesen om zoonotisk smitta och risken att svin kan fungera som reservoarer och spridare av humana stammar av HEV, har man i flera studier undersökt om personer som kommer i kontakt med svin har högre förekomst av anti-HEV än personer som inte kommer i kontakt med svin.

I en fall-kontrollstudie i Sverige jämförde man seroreaktivitet mot HEV bland 223 personer. 115 av dessa deltog som fall med inklusionskriteriet att de skulle vara aktiva svinbönder. Resterande 108 utgjorde kontroller, vilka inte fick ägna sig åt jordbruk men skulle bo på landsbygden inom samma åtta kommuner. Medelåldern var 50 år för båda grupperna. IgG-anti-HEV detekterades hos 13,0% av svinbönderna och 9,3% av kontrollerna. Trots att en högre andel av svinbönderna var positiva för IgG-anti-HEV, ansågs inte resultatet statistiskt

signifikant. Därmed styrktes inte teorin om att svinbönder i Sverige är extra utsatta för hepatit E-smitta (Olsen et al., 2002).

En undersökning med ett något större antal deltagare (n=292) i North Carolina fick, till skillnad från studien i Sverige, resultatet att svinarbetare har högre förekomst av IgG-anti-HEV än kontrollpersoner som bor i samma områden men som inte har någon yrkesmässig kontakt med svin (Withers et al., 2002). Prevalensen var 10,9% respektive 2,4%, en skillnad som stärkte hypotesen om att HEV även föreligger i zoonotisk form. Att direktkontakt med svin ökar risken att smittas med HEV, konstaterades även i en studie där man jämförde förekomsten av IgG-anti-HEV hos svinveterinärer och bloddonatorer i åtta delstater i USA (Tabell 5). Bloddonatorernas överraskande höga seroprevalens kan dock vara ett tecken på att det finns fler spridare av HEV än enbart svin (Meng et al., 2002).

Tabell 5. Prevalens av IgG-antikroppar mot human-HEV (Sar-55) och svin-HEV bland 295 svinveterinärer och 400 bloddonatorer i USA (efter Meng et al., 2002)

IgG anti-HEV	Svinveterinärer		Bloddonatorer		OR	95% CI
	Antal	(%)	Antal	(%)		
Sar-55	78/295	26,4	73/400	18,3	1,46	0,99-2,17
Svin-HEV	68/295	23,1	66/400	16,5	1,51	1,03-2,20

Man har även undersökt om exponeringstid och grad av fysisk kontakt med svin korrelerar till förekomsten av anti-HEV bland svinarbetare (Withers et al., 2002). I studien som utfördes i North Carolina hade yrkesmännen i genomsnitt varit i branschen under 13,14 år, men spannet var brett från 0,08 till 50 år. Liksom i Meng et al. (2002) fann man inget samband mellan arbetstid med svin och förekomst av anti-HEV. Olika grad av fysisk kontakt med svinen inverkar inte heller på antikroppsprevalensen (Withers et al., 2002). I stället för att anta att arbetstiden med svinen påverkar risken att få HEV, framfördes en teori om att svinens ålder kan vara avgörande för den zoonotiska spridningen (Meng et al., 2002). Akut HEV-infektion uppträder främst bland svin vid två till tre månaders ålder (Meng et al., 1997, 1999).

### **Gravida**

Bland HEV-smittade kvinnor i tredje trimestern är mortaliteten upp till 20%. Anledningen till varför denna studiepopulation är extra utsatt är inte känd. Under epidemier har man funnit att incidensen av hepatit E är högre bland gravida än icke gravida. Sjukdomen får även ett våldsammare förlopp. I en studie fann man att 45 (69,2%) av 65 gravida med HEV utvecklade akut leversvikt. Dessa 45 hade även högre frekvens av komplikationer som cerebralt ödem och disseminated intravascular coagulation än studiens 14 kvinnor med hepatit E och akut leversvikt, men som inte var gravida (Khuroo & Kamili, 2002).

## **Livsmedelsburen smitta?**

### ***Svinlever och svintarmar***

#### Detektion av HEV-RNA i livsmedel

I Japan fann man tio patienter med kliniska symtom på sporadisk akut hepatit E som varken kunde rapportera om föregående resa utomlands, kontakt med svin eller blodtransfusion under de senaste sex månaderna. Däremot hade nio (90%) av dem ätit grillad eller otillräckligt upphettad lever, tunntarm eller colon av svin två till åtta veckor innan insjuknandet. Utifrån denna information lät man kontrollera om råa svinlever som såldes i livsmedelsbutiker i Japan kunde innehålla HEV-RNA (Yazaki et al., 2003).

HEV-RNA detekterades i 7 (1,9%) av 363 leverprover. Vid jämförelse av 412 nukleotider i ORF2 i HEV-isolaten i svinleverna och patienterna, fann man i två av patientfallen en överensstämmelse på 98,5-100% med HEV-RNA i undersökta svinlever (Tabell 3). Att motsvarande nukleotidsekvens i svinisolatet swJL145 var helt identiskt med humanisolatet HE-JA18 i en av patienternas serumprov, tyder på att sporadiska fall av akut hepatit E i länder med god sanitet även kan vara zoonotiskt medierade via livsmedel (Yazaki et al., 2003). Eftersom både svin- och human-HEV har påvisats i tunntarm och colon (Williams et al., 2001), skulle även den patient som enbart åtnjutit dessa delar kunna ha smittats via den livsmedelsburna vägen (Yazaki et al., 2003).

#### Detektion av infektiöst HEV i livsmedel

För att HEV-smitta ska kunna ske krävs mer än närvaro av viralt RNA. Virusets måste även vara infektiöst. Genom att ta HEV från infekterade svinlever funna i livsmedelsbutiker i Nederländerna och injicera detta i levande svin, visade man att HEV i livsmedel kan vara infektiöst. HEV-infektion och virusutsöndring via feces kunde dock bara observeras hos det svin som fick injektion med höga doser HEV. De svin som fick virusdoser motsvarande mängderna i svinleverna i livsmedelsbutikerna uppvisade ingen fekal virusutsöndring. Detta kan innebära att livsmedelsburen smitta är beroende av antalet infektiösa viruspartiklar (Bouwknegt et al., 2007).

### ***Hjortkött***

Konsumtion av rått hjortkött, som sashimi, i Japan tycks utgöra ytterligare en livsmedelsburen smittoväg för HEV. Av sju personer som hade träffats för en måltid där bland annat otillagad hjort serverades, insjuknade fyra i klinisk hepatit E med serumprover som visade positivt för HEV-RNA, IgM- och IgG-anti-HEV. Vid PCR-testning av kvarblivet hjortkött fann man att det var positivt för HEV-RNA. Vid jämförelse av 326 nukleotider av ORF1 i hjortköttet med fynden av HEV-RNA hos patienterna, fann man att isolaten var helt eller näst intill (99,7%) identiska. Bland övriga tre i måltidssällskapet detekterades inte HEV, vilket antogs bero på att dessa personer endast hade smakat lite eller inget alls av hjortköttet (Tei et al., 2003). I en uppföljningsstudie fann man att prevalensen av IgG-anti-HEV bland 45 personer som hade erfarenhet av att äta sashimi var 17,7%. Motsvarande siffra för 45 kontrollpersoner som inte hade ätit det, men var matchade med hänsyn till resehistorik, ålder- och könsfördelning, var 2,2%. Skillnaden i antikroppsprevalens styrkte misstanken att även rått hjortkött kan utgöra en livsmedelsburen spridningsväg för HEV (Tei et al., 2004).

## Blodsmitta?

Man misstänker att blodet från en man som vid donationstidpunkten var subkliniskt infekterad med zoonotiskt livsmedelsöverförd hepatit E av genotyp 4, orsakade akut hepatit E hos en blodmottagare. I den retrospektiva studien fann man att mannen drygt tre veckor innan donationen hade ätit grillad svinlever och svintarmar med sin släkt. Av totalt 13 personer i sällskapet, visade sig åtta (inklusive bloddonatorn) vara positiva för HEV-RNA och/eller IgM- och/eller IgG-anti-HEV 31-92 dagar efter måltiden. Inget kött fanns kvar för provtagning, men måltiden med svininälvorna var det enda tillfället under det senaste halvåret som släkten hade ätit tillsammans. Utifrån denna information, inkubationstiden samt fynden av IgM-anti-HEV inom sällskapet, antogs att bloddonatorn fick hepatit E via zoonotisk livsmedelsburen väg. Att hela sekvenserna av HEV-RNA mellan donatorn och mottagaren var identiska, indikerade vidare på spridning av HEV via blodtransfusioner (Matsubayashi et al., 2008). Även Mast et al. (1997) menade att blodsmitta vore möjligt eftersom hepatit E har en period med viremi.

Risken att bli smittad med svin-HEV tycktes dock inte vara signifikant förhöjd bland svinveterinärer som av misstag haft blod-blodkontakt med sina patienter (Tabell 6) (Meng et al., 2002).

*Tabell 6. Jämförelse av seroprevalens mellan svinveterinärer som har haft blod-blodkontakt med sina patienter och svinveterinärer som inte har haft det (efter Meng et al., 2002)*

Blod-blodkontakt	Totalt	Positiva för antikroppar mot svin-HEV	
		Antal	Andel (%)
Ja	337	73	22
Nej	75	13	17

## DISKUSSION

Studier har visat, att inte alla personer med sporadisk hepatit E har besökt endemiska länder (Mast et al., 1997; Ijaz et al., 2005), att svin experimentellt kan infekteras med human-HEV och därvid utsöndra viruspartiklar med feces (Halbur et al., 2001; Feagins et al., 2008), och att svin kan ha hög förekomst av IgG-anti-HEV trots att hepatit E inte är endemiskt spridd bland människorna i samma områden (Meng et al., 1999). Svin har alltså egna stammar av HEV (Meng et al., 1997). I svinlevar och svintarmar har man funnit HEV-isolat av genotyp 3 och 4 vars nukleotidsekvenser i ORF2 varit fullt eller näst intill identiska med HEV-RNA hos patienter med sporadisk hepatit E (Yazaki et al., 2003). I omnämnda svininälvor har infektiöst HEV-RNA påvisats (Williams et al., 2001). Tillsammans stödjer detta misstanken om inhemsk, svinrelaterad spridning av HEV i industriländerna.

Även förtäring av rått hjortkött tycks orsaka hepatit E (Tei et al., 2003, 2004). Detta tyder på smitta från fler djurarter än enbart svin. I Williams et al. (2001), där man undersökte i vilka delar av en svinkropp som man kan detektera extrahepatiskt infektiöst HEV-RNA, fann man



avsaknad av negativt strängt RNA i hjärt- och skelettmuskulatur. Frågan är således om HEV kan ha andra replikationsställen i en hjort än i ett svin.

I dagsläget kan man inte odla HEV, men reverse transcriptas-PCR (RT-PCR) möjliggör för detektion av HEV-RNA. Bouwknegt et al. (2007) ansåg dock inte att RT-PCR är helt tillförlitligt eftersom ett negativt prov inte utesluter heterogen virusfördelning i livsmedlet. Däremot kan man undkomma problemet med livsmedelsburen hepatit E-smitta av genotyp 3 genom att upphetta kött till 70°C, en temperatur vid vilken HEV destrueras. Detta förutsätter dock att konsumenterna i t.ex. Japan är beredda att förändra delar av sin matlagingskultur.

Bland personer som har direktkontakt med svin tycks prevalensen av IgG-anti-HEV vara högre än bland personer utan svinkontakt (Meng et al., 2002; Withers et al., 2002). I en studie i Sverige fann man ingen statistiskt signifikant skillnad mellan dessa studiepopulationer, men man betonade samtidigt att studiens antal deltagare kunde göra resultatet osäkert (Olsen et al., 2006). Presentationen av seroprevalensen IgG-anti-HEV bland människor bosatta på landsbygden gör det intressant att spekulera kring hur hög förekomsten kan tänkas vara bland personer utan svinkontakt i storstadsmiljöer. Om antikroppar finns bör man försöka identifiera vilka ytterligare källor och spridare av HEV som finns, som t.ex. svenska livsmedel eller andra djur.

Resultatet att svinveterinärer i USA har högre förekomst av Sar-55-antikroppar än vanliga bloddonatorer (Meng et al., 2002) ter sig förbryllande eftersom stammen inte ens påvisats hos svin i länder där Sar-55 är endemiskt spridd bland människor (Cooper et al., 2005). En tänkbar förklaring till detta skulle vara om svinveterinärerna i högre omfattning reste till utvecklingsländer i Asien, Afrika eller Sydamerika. Beträffande risken att smittas med HEV vid blod-blodkontakt med svin torde, med tanke på infektionens korta tid av viremi (Mast et al., 1997), svinens ålder vid blod-blodkontakten vara av stor vikt. Enligt rapporten om den HEV-smittade transfusionsmottagaren (Matsubayashi et al., 2008), tycks nämligen blodsmitta förekomma.

Bland 316 stordjursveterinärer i USA har man vidare funnit brister både i uppfattningen om zoonotiska sjukdomar, och vilka försiktighetsåtgärder som är lämpliga att vidta för att minska risken att smittas av dessa. 31,1% angav att de efter arbetsmoment alltid tvättade händerna innan måltid, 18,2% tvättade alltid händerna mellan olika patienter och 17,1% använde både skyddskläder och handskar vid hantering av patienter som verkade friska (Wright et al., 2008). Svin med hepatit E är dock i regel asymtomatiska bärare av viruset (Meng et al., 1997).

Sammanfattningsvis bör veterinärer, svinbönder och slakteripersonal vidta noggranna arbetsrutiner och skyddsåtgärder för att undvika att bli smittade av zoonoser som HEV, men även för att undvika spridning till fler djur, andra djurarter eller vidare till samhället.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bouwknegt, M., Lodder-Verschoor, F., Van der Poel, W.H.M., Rutjes, S.A. & De Roda Husman, A.M. (2007). Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in the Netherlands. *Journal of Food Protection*, 70, 2889-2895.
- Cooper, K., Huang, F.F., Batista, L., Rayo, C.D., Bezanilla, J.C., Toth, T.E. & Meng, X.J. (2005). Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 1648-1688.
- Dalton, H.R., Bendall, R., Ijaz, S. & Banks, M. (2008). Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 8, 698-709.
- Emerson, S.U. & Purcell, R.H. (2003). Hepatitis E virus. *Reviews in Medical Virology*, 13, 145-154.
- Feagins, A.R., Opriessnig, T., Huang, Y.W., Halbur, P.G. & Meng, X.J. (2008). Cross-species infection of specific-pathogen-free pigs by genotype 4 strain of human hepatitis E virus. *Journal of Medical Virology*, 80, 1379-1386.
- Halbur, P.G., Kasorndorkbua, C., Gilbert, C., Guenette, D., Potters, M.B., Purcell, R.H., Emerson, S.U., Toth, T.E. & Meng, X.J. (2001). Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 918-923.
- Ijaz, S., Arnold, E., Banks, M., Bendall, R.P., Cramp, M.E., Cunningham, R., Dalton, H.R., Harrison, T.J., Hill, S.F., MacFarlane, L., Meigh, R.E., Shafi, S., Sheppard, M.J., Smithson, J., Wilson, M.P. & Teo, C-G. (2005). Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *The Journal of Infectious Diseases*, 192, 1166-1172.
- Khuroo, M.S. (1980). Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *American Journal of Medicine*, 68, 818-824.
- Khuroo, M.S. & Kamili, S. (2003). Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis*, 10, 61-69.
- Mast, E.E., Kuramoto, I.K., Favorov, M.O., Schoening, V.R., Burkholder, B.T., Shapiro, C.N. & Holland, P.V. (1997). Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in northern California. *The Journal of Infectious Diseases*, 176, 34-40.
- Matsubayashi, K., Kang, J.H., Sakata, H., Takahashi, K., Shindo, M., Kato, M., Sato, S., Kato, T., Nishimori, H., Tsuji, K., Maguchi, H., Yoshida, J-I., Maekubo, H., Mishiro, S. & Ikeda, H. (2008). A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion*, 48, 1368-1375.
- Meng, X.J., Purcell, R.H., Halbur, P.G., Lehman, J.R., Webb, D.M., Tsareva, T.S., Haynes, J.S., Thacker, B.J. & Emerson, S.U. (1997). A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 9860-9865.
- Meng, X.J., Dea, S., Engle, R.E., Friendship, R., Lyoo, Y.S., Sirinarumitr, T., Urairong, K., Wang, D., Wong, D., Yoo, D., Zhang, Y., Purcell, R.H. & Emerson, S.U. (1999). Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or rare in the human population. *Journal of Medical Virology*, 59, 297-302.
- Meng, X.J., Wiseman, B., Elvinger, F., Guenette, D.K., Toth, T.E., Engle, R.E., Emerson, S.U. & Purcell, R.H. (2002). Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 117-122.

- Olsen, B., Axelsson-Olsson, D., Thelin, A. & Weiland, O. (2006). Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 38, 55-58.
- Schwartz, E., Jenks, N.P., Van Damme, P. & Galun, E. (1999). Hepatitis E virus infection in travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 29, 1312-1324.
- Sylvan, S.P.E. (1998). The high rate of antibodies to hepatitis E virus in young, intravenous drug-abusers with acute hepatitis B-virus infection in a Swedish community: a study of hepatitis markers in individuals with intravenously or sexually acquired hepatitis B-virus infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 30, 429-430.
- Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K. & Mishiro, S. (2003). Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*, 362, 371-373.
- Tei, S., Kitajima, N., Ohara, S., Inoue, Y., Miki, M., Yamatani, T., Yamabe, H., Mishiro, S. & Kinoshita, Y. (2004). Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: an age- and sex-matched case-control study. *Journal of Medical Virology*, 74, 67-70.
- Williams, T.P.E., Kasorndorkbua, C., Halbur, P.G., Haqshenas, G., Guenette, D.K., Toth, T.E. & Meng, X.J. (2001). Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 3040-3046.
- Withers, M.R., Correa, M.T., Morrow, M., Stebbins, M.E., Seriwatana, J., Webster, W.D., Boak, M.B. & Vaughn, D.W. (2002). Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine and murids. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66, 384-388.
- Wright, J.G., Jung, S., Holman, R.C., Marano, N.N. & McQuiston, J.H. (2008). Infection control practices and zoonotic disease risks among veterinarians in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1863-1872.
- Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Sasaki, N., Gotanda, Y. & Okamoto, H. (2003). Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *Journal of General Virology*, 84, 2351-2357.