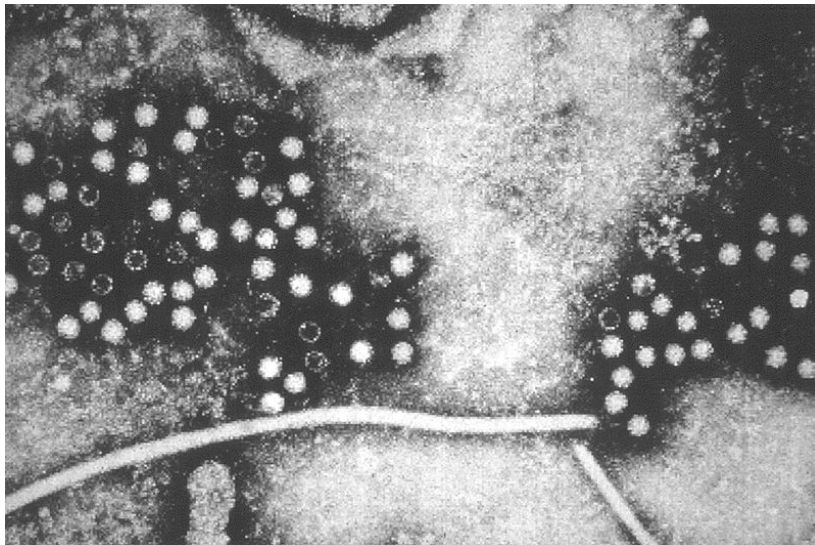




Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Hepatit E – en zoonos?

*Ellen Pettersson*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 38

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Hepatit E – en zoonos?

Hepatitis E – a zoonose?

*Ellen Pettersson*

**Handledare:**

Helena Höök, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap  
Shaman Muradrasoli, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Omslagsbild:** Marco Tolo

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 38  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Hepatit E, HEV, zoonos, virus, djur, prevalens, symtom, livsmedelsburen smitta

**Key words:** Hepatitis E, HEV, zoonosis, animals, virus, prevalence, food borne transmission

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
MATERIAL OCH METODER .....	3
LITTERATURÖVERSIKT .....	3
Hepatit E hos människa.....	3
Symtom .....	3
Prevalens .....	4
Geografiska skillnader.....	4
Hepatit hos djur .....	5
Symtom och patologiska fynd.....	5
Prevalens bland tamgrisar .....	5
Prevalens bland vildsvin.....	6
Livsmedelsburen smitta.....	6
Fylogenetiska studier.....	7
HEV från djur och människor .....	7
HEV från människor och livsmedel .....	8
Infektion över artbarriärer .....	8
Vad görs i Sverige? .....	8
DISKUSSION .....	9
REFERENSLISTA.....	10

## **SAMMANFATTNING**

Hepatit E-virus, HEV, är en vanlig orsak till framförallt vattenburna utbrott i utvecklingsländer som till exempel Indien. De senaste åren har dock inhemska fall upptäckts i industrialiserade länder såsom USA, Tyskland och Sverige. Hepatit E ger oftast milda symtom i form av illamående men även ikterus, och hepatit E kan i allvarliga fall vara dödlig. Det finns fyra olika genotyper av viruset och många studier som talar för att HEV-infektion är en zoonos. Forskare har genom fylogenetiska studier funnit stora genetiska likheter mellan stammar isolerade från människor, grisar och livsmedel, som lever och vildsvinskött, framförallt från virus tillhörande genotyp 3. Genotyp 3 har visats vara inblandat i flera utbrott där konsumtion av dåligt tillagat kött i olika former har varit orsaken. Försök har dels gjorts där grisar kunnat infekteras med humana stammar och dels där apor infekterats med stammar isolerade från grisar. Prevalensen av antikroppar mot HEV bland befolkningen i flera industrialiserade länder är högre än man tidigare trott och dessutom är antikroppar mot både virusstammar från djur och människor lika vanligt bland amerikanska bloddonatorer. Veterinärer som arbetar med grisar har i genomsnitt 1,5 gånger högre nivåer än icke-veterinärer. Både djur och människor kan vara infekterade och utsöndra virus utan att visa symtom och på så sätt fungera som reservoarer för viruset.

## **SUMMARY**

Hepatitis E virus, HEV, is a frequent causative agent behind, especially waterborne, infections in developing countries such as India. However, during the last years the number of non-travel-associated infections in industrialised countries, for example US, Germany and Sweden, has increased. The symptoms vary from mild with nausea to icterus and it can even be lethal. There are four different genotypes of HEV and many studies consider HEV infection to be a zoonosis. Scientists have by using phylogenetic analyses found great genetic similarity between strains isolated from humans, pigs and food, such as pork and liver, especially among viruses belonging to genotype 3. Genotype 3 has been shown to be involved in outbreaks linked to consumption of poor cooked meat. Studies have shown cross species infection, where pigs have been infected with human HEV strains and nonhuman apes infected with swine HEV strains. The prevalence of antibodies among people in many industrialized countries is higher than earlier assumed. In addition to this, the levels of anti-HEV from swine and anti-HEV from humans, that means antibodies against both virus strains from animals and humans, among blood donators in USA are the same and veterinarians working with swine have higher levels of both. Humans and animals can be infected and secrete virus without having any symptoms and thus act as reservoirs for the virus.

## INLEDNING

Hepatit E-viruset, HEV, är ett ikosahedralet 27–34 nm stort virus utan hölje som liknar medlemmarna i familjen *caliciviridae* men klassificeras numera i familjen *hepeviridae*. Det är ett enkelsträngat positivt RNA-virus och genomet är cirka 7,5 kbp stort med en poly-A-svans i 3'-ändan. Genomet innehåller tre läsramar som benämns ORF 1, ORF 2 och ORF 3. ORF 1 är den största läsramen och är lokaliserad vid 5'-ändan av genomet. Den innehåller icke-strukturella gener som står för funktioner som replikation och reparation. Bland annat kodar ORF 1 för RNA-polymeras och nukleosidtrifosfater, som till exempel adenosintrifosfat, ATP. ORF 2 innehåller strukturella gener som kodar för framförallt kapsidproteiner som uttrycks både på cellytan och intracellulärt. Den tredje läsramen, ORF 3, överlappar de andra två och består en kortare nukleinsekvens. Dess exakta funktion är inte känd (Tam et al. 1991; Jamel et al., 1996; Feagins et al. 2007). Det finns fyra olika genotyper av HEV, men denna genotypklassificering är i ständig utredning för omredigering. Genotyperna har olika geografisk utbredning och inom varje genotyp finns olika stammar.

HEV finns utbrett över hela världen men är framförallt förknippat med vattenburna utbrott i utvecklingsländer. Det finns endemiska och icke-endemiska områden och i de endemiska områdena (utvecklingsländer) förekommer även sporadiska utbrott (Smittskyddsinstitutet, 2010a). Det var på 80-talet som HEV upptäcktes och då uppdagades att många tidigare så kallade icke-A-icke-B-hepatit utbrott berodde på just HEV. I Indien har 16 av 17 undersökta vattenburna epidemier, med ibland tusentals drabbade människor, mellan 1955 och 1993 orsakats av HEV. Stora utbrott i utvecklingsländer är ofta vattenburna och associerade med fekal kontamination av dricksvatten och vid epidemier är det framförallt barn som drabbas (Arankalle et al., 1994).

På senare tid har det visats att inhemska fall, det vill säga fall där drabbade människor inte rest utomlands, förekommer i europeiska länder samt USA (Norder et al. 2009, Wichman et al. 2008). Flera studier har identifierat HEV-stammar inte bara hos människor utan också hos grisar och vildsvin (Reuter et al. 2009, Wichman et al. 2008, Kaba et al. 2010). Därmed har frågan om den zoonotiska potentialen hos HEV väckts och huruvida människor kan smittas genom att äta kött från infekterade djur. Det finns inte heller någon behandling eller något vaccin mot HEV idag (Smittskyddsinstitutet, 2010a). Därför kommer fokus i denna litteraturstudie att ligga på HEV i industrialiserade länder och smitta mellan djur och människor. Syftet är att utreda huruvida HEV är en zoonos.

## MATERIAL OCH METODER

Sökning bland artiklar har gjorts i databaser, framförallt ”PubMed” och ”Web of knowledge”. Sökord som använts är ”Hepatitis E AND zoonosis” samt ”hepatitis E AND food-borne”. Många artiklar har även hittats via referenser från både originalartiklar och review-artiklar. Information har även hämtas från Smittskyddsinstitutets respektive Sveriges veterinärmedicinska anstalts hemsidor.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Hepatit E hos människa

#### **Symtom**

Hepatit E varierar från asymtomatisk till dödlig och känsligast är gravida kvinnor. Vanliga symtom är ikterus, feber, avsaknad av aptit, illamående samt ömhet över levern. Infektionen

är övergående och blir aldrig kronisk. Inkubationstiden är fyra till sex veckor (Colson et al. 2009; Reuter et al. 2009). Av de som diagnostiseras kräver 60–80 % sjukhusvård (Wichman et al. 2008). De flesta som har antikroppar mot HEV har dock aldrig haft några kliniska symtom och blir därmed inte diagnostiserade. Dessa människor kan fungera som reservoarer för viruset (Zhang et al. 2009). HEV-RNA kan detekteras i serum inom tre veckor efter att symtom börjat uppträda (Norder et al. 2009).

### **Prevalens**

Akut eller pågående hepatit E kan diagnostiseras genom detektion av anti-HEV-IgM, i serum med hjälp av ELISA, eller nukleinsyra i form av HEV-RNA, i till exempel faeces, med hjälp av RT-PCR, PCR med omvänd transkription (Wichman et al. 2008). Samma metoder används för att diagnostisera både människor och djur. Antigen från humana stammar, till exempel sar-55, har visat sig kunna detektera både virusstammar från människor och grisar (Meng et al. 2002). Vid en infektion bildas även IgG-antikroppar och dessa kvarstår i blodet längre än IgM och kan visa på en infektion bakåt i tiden (Norder et al. 2009).

HEV är vanligare bland män än kvinnor (Norder et al. 2009, Wichman et al. 2008) och antikroppar mot HEV är vanligast bland de äldre i befolkningen (Meng et al. 2002). Prevalensen av antikroppar mot HEV hos invånare i industrialiserade länder ligger strax under 20 %. I USA är det ungefär lika vanligt att antikropparna är riktade mot humana stammar som mot stammar isolerade från grisar i landet (Meng et al. 2002, Choi et al. 2003). Dessa relativt höga siffror indikerar en utbredd subklinisk infektion och att regioner som tidigare ansetts som icke-endemiska, som till exempel Korea och Sverige, eventuellt inte är det (Choi et al. 2003, Norder et al. 2009).

Veterinärer som kommer i kontakt med grisar löper 1,5 gånger större risk att smittas av HEV än övriga befolkningen. Prevalensen av anti-HEV mot svinstammar, det vill säga antikroppar mot HEV isolerat från svin, bland veterinärer är 26 % och motsvarande siffra för anti-HEV mot humana stammar är 23 %. Framförallt kontakt med unga grisar ökar risken medan det inte spelar någon roll huruvida veterinären till exempel råkat sticka sig själv i samband med besöket (Meng et al. 2002).

Under åren 1993–2007 påvisades HEV-RNA hos 65 % av svenska och danska patienter med kliniska symtom på hepatit men som inte kunnat diagnostiseras med hepatit A, B, C eller D (Norder et al. 2009). Reuter et al. (2009) testade ungerska patienter med akut hepatit, illamående och förhöjda nivåer av leverenzymerna ASAT (aspartataminotransferas) och ALT (alaninaminotransferas). Studien påvisade en prevalens av antikroppar mot HEV hos 18 % av patienterna.

### **Geografiska skillnader**

Humana HEV-stammar från Asien tillhör oftast genotyp 1 medan den vanligaste genotypen, både bland människor och grisar, i Europa, Korea och USA är genotyp 3. Genotyp 4 har bland annat återfunnits hos indiska grisar, medan genotyp 2 som finns i endemiska områden endast har isolerats från människor (Norder et al. 2009, Kaba et al. 2010, Arankalle et al. 2002).

Bland svenskar och danskar är det vanligast att smittas av HEV vid utlandsvistelse, så kallade importerade fall. Asien, framförallt Indien, dominerar i statistiken. Men 23 % av de undersökta patienterna har endast rest inom Europa (Norder et al. 2009). Statistik från Smittskyddsinstitutet visar dessutom att andelen inhemska fall i Sverige har ökat de senaste åren (Smittskyddsinstitutet, 2010b). I Tyskland däremot är det fler som smittas inom landet än



i Asien. En jämförelse mellan de reseassocierade och de icke-reseassocierade fallen visade att patienterna har liknade symtom (Wichmann et al. 2008).

### **Hepatit hos djur**

HEV har visats kunna infektera bland annat tamgrisar, vildsvin, hjortar och apor men däremot inte nötboskap. Grisar som hålls fritt utomhus, oftast på små gårdar, riskerar att smittas fekalt-oralt från vildsvin (Reuter et al. 2009).

Det är inte helt klarlagt var i djuret som viruset replikeras men det är möjligt att det kan ske i andra vävnader än levern (Halbur et al. 2001). Virus hittas dock ofta i galla vilket är bevis på att viruset i alla fall kan replikeras i leverceller där galla produceras (Meng et al. 1998).

### **Symtom och patologiska fynd**

Halbur et al. (2000) gjorde försök där man infekterade en grupp grisar med en human-HEV-stam (US-2 strain) och en annan grupp med svin-HEV genom inokulation. Forskarna såg inga kliniska symtom på grisarna men milt till måttligt förstörade lymfknutor i anslutning till lever och tunntarm i båda grupperna. De fann även mikroskopiska leverförändringar såsom multifokal lymfoplasmacytisk hepatit och hepatocellulär nekros. Dock sågs inga anmärkningsvärda förändringar i andra vävnader. Överlag så gav den humana stammen värre lesioner.

HEV-RNA kan detekteras i galla, lever, serum och faeces med hjälp av RT-PCR efter 7–20 dagar. Detta betyder att viruset är livskraftigt. Även i urin, lymfknutor och muskulatur kan HEV-RNA detekteras och utsöndringen i urin varar längre än i faeces (Bouwknegt et al. 2009, Meng et al. 1998). Eftersom virus utsöndras av grisar trots att de inte visar några kliniska symtom så anser Halbur et al. (2000) att grisar kan fungera som en reservoar och att det finns risk för överföring både till andra grisar och till människor.

Denna hypotes uttryckt av Halbur et al. (2002) stöds av att även grisar som smittats genom kontakt med HEV-infekterade grisar utsöndrar virus i faeces efter sju dagar, och bildar antikroppar efter cirka två veckor (Bouwknegt et al. 2009). Kontaktinfekterade grisar, alternativt grisar som utsätts för lägre dos vid inokulering, gör det dock i mindre mängd och under kortare tid än grisar som fått intravenös injektion med samma virusstam. Under perioden med HEV-utsöndring kan nivåerna av leverenzymet ALT öka vilket tyder på att en leverskada håller på att utvecklas. Histopatologiska förändringar som multifokal lymfoplasmacytisk hepatit, lymfocytisk infiltration i gallblåsan och hyperplasi av Peyers plaque kan ses (Meng et al. 1998, Bouwknegt et al. 2009).

Vildsvin visar inga synliga symtom om de är smittade men de drabbas av en övergående hepatit som oftast är mild till måttlig i allvarlighetsgrad (SVA, 2010).

### **Prevalens bland tamgrisar**

HEV är vanligt bland tamgrisar i Danmark. HEV-RNA har detekterats i faecesprov från cirka 50 % av danska grisar i åldrarna 1–5 månader (Breum et al. 2010). Studien visade lägre prevalens bland de yngsta grisarna och alla isolat tillhörde genotyp 3. I 80 % av suggbesättningar i Danmark hade 2 av 3 suggor antikroppar mot HEV. I de besättningar som var seropositiva testades även griskulingar upp till tolv veckors ålder och individer med viremi hittades; de var alltså infekterade vid provtagningstillfället. Detta tyder på att inte alla griskulingar skyddas av maternella antikroppar.

Med hjälp av RT-PCR har svin-HEV och viremi påvisats hos 2,3 % av koreanska grisar (Choi et al. 2003). Vanligast var infektionen i åldrarna två till tre månader. I samma studie undersöktes serum från 264 grisar med hjälp av ELISA och man fann antikroppar, IgG, hos närmare 15 % av dem. Detta innebär att minst en gris på 11 av 13 gårdar var smittad. Eftersom prevalensen även i denna studie varierade mellan olika åldersgrupper drogs slutsatsen att infektionen är åldersberoende. Högst prevalens påvisades bland fyra månader gamla grisar, där prevalensen var 36 %, medan ingen av en-månaders-grisarna hade antikroppar mot HEV. Seroprevalensen hos sugor var 8,8 %.

### **Prevalens bland vildsvin**

Prevalensen av HEV hos vildsvin i Frankrike beräknas vara 2,5 %. De olika stammarna är mycket lika varandra och den dominerande genotypen är 3. Vildsvin tros därför kunna vara en reservoar för HEV och utgöra en risk för framför allt jägare (Kaba et al. 2010). Hos ungerska vildsvin är prevalensen högre; HEV av genotyp 3 finns hos 34 % av vildsvinen (Reuter et al. 2009).

### **Livsmedelsburen smitta**

HEV är en vattenburen smitta och i endemiska områden, som till exempel Indien, har konsumtion av färsk sallad, isbitar och att dricka kranvatten visat sig vara riskfaktorer (Wichmann et al. 2008). Vid tillagning av livsmedel till minst 60°C inaktiveras dock viruset och även frysning till –20°C tros kunna inaktivera det (Feagins et al. 2007).

Vid misstanke om vatten- eller livsmedelsburen smitta i Sverige skall detta rapporteras till miljökontoret enligt Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 852/2004 och Livsmedelsförordningen 39§.

Eftersom de flesta grisar som infekteras är 2–4 månader gamla så har de oftast slutat utsöndra virus vid slakt, som vanligen sker vid 6–7 månader. Dock har undantag från detta setts och man har funnit infektiöst HEV i grislevar sålda i livsmedelsbutiker i USA. Med hjälp av RT-PCR kunde HEV-RNA påvisas i 11 % av de testade förpackningarna (Feagins et al. 2007). Tre olika isolat av de som hittades i levrarna amplifierades och två av dessa isolat konstaterades sedan vara infektiösa då de i försök kunde infektera friska grisar.

En tysk fall–kontrollstudie (Wichmann et al. 2008) visade att konsumtion av rå eller dåligt tillagad biff, vildsvinskött, och inälvor ökade risken att smittas av HEV. Detta framförallt i länder där HEV inte anses vara endemiskt, som till exempel i Europa. I Ungern sågs två toppar i antalet nya HEV-infektioner bland invånarna under ett år och dessa sammanföll med tiden för den första och andra slaktperioden i landet. I flera fall har också konsumtion av dåligt tillagat griskött kunnat fungera som smittkälla (Reuter et al. 2009).

Överföring av HEV via konsumtion av dåligt tillagat vildsvinskött har setts även utanför Europa. Med hjälp av RT-PCR har forskare sekvenserat virus-RNA från en thailändsk patient samt kvarblivet kött från dennes måltid och resultatet blev att båda virusisolaten tillhörde genotyp 3 och sekvenslikheten mellan dem var över 99 % (Li et al. 2005, Wichmann et al. 2008).

I Frankrike äts en traditionell sorts grisleverkorv som kallas figatellu och som ofta äts rå. Konsumtion av figatellu har visats vara en riskfaktor för att infekteras av HEV. Det finns en signifikant koppling mellan konsumtion av figatellu och insjuknande. Sju av sju drabbade patienter i en studie av Colson et al. (2010) hade ätit leverkorv jämfört med sex av elva friska. Samma HEV-sekvenser hittades hos flera patienter, utan att andra riskfaktorer kunde identifieras. Alla analyserade sekvenser tillhörde genotyp 3, vilket också är den vanligaste hos

grisar i området. Isolaten från patienterna visade dessutom signifikanta likheter med stammar från testad figatellu. HEV-RNA har nämligen påvisats i figatellu från franska livsmedelsbutiker. Inom samma korv kan det finnas RNA från olika virusstammar vilket tyder på att flera olika HEV-smittade levrar använts (Colson et al. 2010).

### **Fylogenetiska studier**

Fylogenetiska studier görs för att jämföra gensekvensen hos en isolerad stam med tidigare kända stammar från en genbank för att på så sätt få en bild över eventuella släktskap.

Sekvenser ur ORF 1 eller 2 väljs ut, amplifieras med hjälp av PCR och sekvenseras med hjälp av gelelektrofores. Själva jämförelsen inom databanken görs genom användning av ett dataprogram som till exempel "BLAST utility". Ytterligare ett dataprogram används för att få fram resultaten i form av ett fylogenetiskt träd där olika stammar representeras av olika grenar (Norder et al. 2009, Wichmann et al. 2008).

### **HEV från djur och människor**

RNA från olika stammar och genotyper av HEV kan variera mycket i alla tre ORF-regioner, både på nukleotid- och på aminosyranivå. Detta gör att de ibland kan klassificeras som olika subtyper (Norder et al. 2009, Meng et al. 1998).

Amerikanska stammar av svin-HEV skiljer sig till exempel mycket från en del humana stammar men liknar andra. Jämförelser har visat sekvenslikheter på upp till 100 % mellan US-1 och 2, vilka är väldokumenterade humana stammar från USA, och svin-stammar (Meng et al. 1998). Isolat från samma regioner visar störst genetisk likhet med varandra, vilket tyder på att det finns geografiska genetiska skillnader och likheter (Choi et al. 2003).

Danska och svenska patienter blir oftast HEV-smittade utomlands. Stammar isolerade från patienter infekterade i Danmark och Sverige tillhör genotyp 3 och alla funna subtyper liknar stammar från danska och svenska grisar. Genotyp 3 kan delas upp i två klasser innehållande stammarna 3a, c och d respektive 3e, g och f. Stam 3f är mest lik de danska svin-stammarna, med cirka 90 % sekvenslikhet i den analyserade regionen. Vissa stammar var i samma region identiska med europeiska svin-HEV-stammar (Norder et al. 2009) Även Breum et al. (2010) visade att sekvenserade HEV från gris har stora likheter med stammar från danska patienter.

I alla undersökta inhemska humanfall av hepatit E i Ungern tillhörde viruset genotyp 3 och inom genotypen kunde flera olika subtyper detekteras. Flera av dessa liknade svin-HEV-stammar genetiskt. Också alla stammar från vildsvin, gris och hjort tillhörde genotyp 3 och visade dessutom ett släktskap med humana stammar på cirka 95 %. Det fanns också vildsvinsstammar som var närmare släkt med grisstammar än med andra vildsvinsstammar (Reuter et al. 2009).

Den förekommande genotypen bland tamgrisar i Korea och Thailand är genotyp 3 (Choi et al. 2003, Suwannakarn et al. 2010). De analyserade koreanska stammarna är närmast släkt med två humana stammar identifierade i Japan och USA. Släktskapet gör att man tror att de koreanska svin-HEV stammarna härstammar från USA eller Japan (Choi et al. 2003). Sekvensering av virus från thailändska patienter och konstruktionen av ett fylogenetiskt träd visade att de också tillhörde genotyp 3 och att de undersökta humanstammarna är närmast släkt med svin-stammarna (Suwannakarn et al. 2010).

Efter sekvensering visade det sig att alla inhemska fall bland människor i Ungern tillhörde genotyp 3. Femtioåtta procent av stammarna visade stora genetiska likheter med stammar från svin, vildsvin och hjort i landet (Reuter et al. 2009). Motsvarande gäller för inhemska tyska

fall vilka också tillhörde genotyp 3 och som visade nära släktskap med isolat från nederländska grisar (Wichmann et al. 2008).

Det finns forskning som talar emot att HEV skulle vara en zoonos. I centrala Kina är prevalensen av HEV-infektioner bland människor 0,95 % (andelen med HEV-antikroppar är dock 8 %) medan den är 7 % hos grisar. Även om alla isolat tillhörde genotyp 4 så grupperades de humana och svin-isolaten inom olika subtyper. Att de tillhör olika subtyper talar emot att en artöverskridande överföring skett (Zhang et al. 2009).

I Indien tillhör de hepatitstammar som identifierats hos gris genotyp 4 medan de som isolerats från människor tillhör genotyp 1. Antikroppar mot humana stammar har inte hittats alls hos grisar medan antikroppar mot svin-HEV återfanns hos 5 %. Fylogenetiska studier visade dock likheter mellan de indiska svin-HEV-stammarna och stammar tillhörande genotyp 4 som isolerats från människor i Taiwan och Kina (Arankalle et al. 2002).

### **HEV från människor och livsmedel**

HEV-RNA från lever från vildsvin i Frankrike har visat sekvenslikheter på över 95 % med isolat från infekterade människor i samma område. RNA:t visade även likheter med isolat från tamgrisar från spanska besättningar (Kaba et al. 2010).

Virusisolat från de sålda och testade leverna i USA är en relativt homogen grupp och likheten med amerikanska svin-stammar är 86–94 %. Dessutom ligger släktskapet med tidigare kända humana genotyp 3-stammar, både från USA och från Japan, på ungefär samma nivåer (Feagins et al. 2007).

### **Infektion över artbarriärer**

Experimentella infektionsstudier kan genomföras med hjälp av rhesusapor och schimpanser och de kan fungera som modell för människor. När de i försök infekterades med svin-HEV började de bilda antikroppar, utsöndra virus och fick tecken på mild akut hepatit. Dessa förändringar var dock mildare än hos apor som smittades med human-stammar (Meng et al. 1998).

Grisar kan infekteras med human-stammar (till exempel US-2) och då både serokonvertera till anti-HEV och börja utsöndra virus i faeces. Dock visar de inga kliniska symtom (Meng et al. 1998, Halbur et al. 2001).

### **Vad görs i Sverige?**

I Sverige klassas hepatit E som en allmänfarlig sjukdom och fall ska rapporteras till smittskyddsläkare och Smittskyddsinstitutet samt smittspåras. Smittskyddsinstitutet, SMI, samarbetar med Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA, för att undersöka prevalensen av HEV hos svenska tamgrisar och vildsvin. De har planer på att jämföra isolerade prover från patienter med isolat från svenska grisbesättningar. Smittskyddsinstitutet uppmanar även infektionskliniker att provta för HEV också i fall där patienten inte varit utomlands. SMI anser nämligen att HEV finns endemiskt i landet, men personer som inte varit utomlands testas sällan och endast fem till femton fall rapporteras årligen (Smittskyddsinstitutet, 2010b).

SVA har fått 4,5 miljoner kronor från forskningsrådet Formas för att ta reda på mer om HEV. Framförallt kommer de att titta på olika genotypers förmåga att smitta mellan olika djurarter och till människor samt deras förmåga att orsaka sjukdom (SVA, 2010).

HEV förekommer hos svenska vildsvin men i vilken utsträckning är ännu inte känt. För att få bättre information om läget tar SVA emot prover från lever och galla från vildsvin inskickade av jägare runtom i landet. SVA rekommenderar att man är noga med hygien vid uppslaktning och tillagning av vildsvinskött på grund av risken att smittas av HEV (SVA, 2010).

## DISKUSSION

Det finns flera studier vars resultat tyder på att HEV är en zoonos. Bevisen kan delas upp på tre områden; fall där människor smittats efter konsumtion av dåligt upphettat kött, det vill säga livsmedelsburen smitta, (Reuter et al. 2009, Li et al. 2005, Wichmann et al. 2008), genetiska likheter mellan humana stammar och stammar med animalt ursprung (Meng et al. 1998, Breum et al. 2010) samt försök där man lyckats infektera grisar med stammar från människor (Meng et al. 1998).

De studier som inte har funnit något samband mellan HEV-infektioner hos människor och djur har undersökt genotyp 1 och 4 (Zhang et al. 2009, Arankalle et al. 2002). Jag anser inte att dessa studier ger tillräckligt stöd för påståendet att HEV inte alls är en zoonos, men det skulle kunna vara så att det skiljer sig mellan olika genotyper. Att olika stammar kan ha olika förmåga att smitta över artbarriärer styrks av att Meng et al. (1998) lyckades smitta grisar med US-2 och primater med svin-HEV men misslyckades med att få grisar att serokonvertera efter inokulation med de två humana stammarna Mex-14 och Sar-55.

Både människor och grisar kan vara subkliniskt infekterade och samtidigt utsöndra virus. Andelen med anti-HEV-antikroppar är relativt hög i båda grupperna och i de fall där HEV-RNA isolerats och jämförts har stora genetiska likheter påvisats (Halbur et al. 2001, Zhang et al. 2009). En del forskare (till exempel Kaba et al. 2010) anser att både vilda djur, som hjort och vildsvin, och tamgrisar skall ses som reservoarer för HEV, framför allt i icke-endemiska områden. Zhang et al. (2009) nämner även människor som potentiella virusreservoarer och jag tycker också att det verkar rimligt att både djur och människor kan fungera som reservoarer.

Studier designade på olika sätt har använts för att visa samband mellan livsmedel och HEV-smittade människor. En del har valt att göra fall-kontroll-studier med intervjuer av patienter som haft kliniska symtom (Norder et al. 2009, Wichmann et al. 2008). Fördelen med de studierna är att de kunnat undersöka stora grupper. En nackdel är risken för bias i form av att de tillfrågade inte minns. Andra studier har utgått från enstaka fall (Li et al. 2005, Colson et al. 2010), vilket minskar bevisstyrkan men då har de dock kunnat isolera HEV-RNA från de misstänkta livsmedlen och patienterna och kunnat visa på stora likheter dem emellan. Ytterligare studier har påvisat infektiöst HEV-RNA i livsmedel sålda i livsmedelsbutiker (Feagins et al. 2007, Colson et al. 2010). Trots att HEV inaktiveras vid 60°C så har flera fall av livsmedelsburen smitta rapporterats runt om i världen. Det kan bero på att köttet blivit otillräckligt upphettat innan konsumtion men skulle även kunna tyda på att en del virus är infektionsdugligt även efter upphettningen. Sammantaget har man täckt in flera geografiska områden, flera sorters livsmedel och flera olika levnadsvanor och funnit belägg för att HEV kan överföras via livsmedel, även om det inte alltid sker.

Eftersom det är framförallt HEV av genotyp 3 som satts i samband med zoonotiska fall och det är den dominerande genotypen bland grisar i Europa, däribland Sverige och Danmark (Breum et al. 2010, Norder et al. 2009), så anser jag att konsumenter bör vara noggranna vid hantering och tillagning av kött och inälvsmat från gris. Detta gäller framförallt vid graviditet då det visat sig att gravida kvinnor är känsligare (Wichmann et al. 2008). Även jägare och

andra personer som kommer i kontakt med vildsvinskött bör vara försiktiga eftersom prevalensen bland svenska vildsvin inte är fullt utredd (SVA, 2010).

Prevalensen bland människor varierar mellan olika grupper i befolkningen. Både ålder och kön har visats kunna påverka (Norder et al. 2009, Wichmann et al. 2008). Bland inhemska fall är medelåldern något högre medan reseassocierade fall är något yngre. Detta tror jag beror på att det är fler yngre som reser runt i Asien under enkla förhållanden och är mindre noga med dricksvatten och mat. Andelen veterinärer som har antikroppar mot HEV är 1,5 gånger högre än bland kontroller i form av bloddonatorer (Meng et al. 2002). Eftersom inga andra risker, så som ålder eller skador i samband med gårdsbesök, identifierades i studien så anser jag att det tyder på att HEV kan överföras fekalt-oralt från grisar till människor och att det är något som veterinärer bör tänka på och handla efter.

Olika studier där prevalensen av antikroppar hos tamgrisar i Danmark och Korea undersöktes har kommit fram till resultat som varierat mycket, mellan 15 och 50 % (Breum et al. 2010, Choi et al. 2003). Det kan bero på att infektionen är mer utbredd bland danska grisar eller på att olika mätmetoder använts, underlaget från Korea är till exempel något större. Eftersom grisar smittar varandra och utsöndrar virus i faeces och urin även om de inte visar symtom (Halbur et al. 2001, Bouwknecht et al. 2009) så borde hur grisarna hålls kunna påverka. Reuter et al. (2009) anser att det finns risk att tamgrisar smittas av vildsvin, en risk som jag dock anser vara liten i konventionella besättningar i Sverige då grisarna inte hålls utomhus. Prevalensen inom vildsvinspopulationer varierar också, från 2,5 i Frankrike till 34 % i Ungern (Kaba et al. 2010, Reuter et al. 2009). Att geografiska skillnader finns förefaller inte orimligt med tanke på att individer lätt smittar varandra.

Jag anser att det finns tillräckligt med belegg för att säga att hepatit E, åtminstone virusstammar inom genotyp 3, har zoonotisk potential. Hur vanligt förekommande HEV är bland tama och vilda djur samt människor i Sverige behöver dock utredas mer.

## REFERENSLISTA

- Arankalle, V. A., Chadha, M., Tsarev, S., Emerson, S., Risbud, A., Banerjee, K., Purcello, R. (1994). 'Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically-transmitted hepatitis agent', *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America*, 91(12) 3428-3432.
- Arankalle, V. A., Chobe, L. P., Joshi, M. V., Chadha, M. S., Kundu, B. and Walimbe, A. M. (2002). 'Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes', *Journal of Hepatology*, 36(3), 417-425.
- Bouwknegt, M., Rutjes, S. A., Reusken, C. B. E. M., Stockhofe-Zurwieden, N., Frankena, K., Jong, M. C. M. d., Husman, A. M. d. R. and Poel, W. H. M. v. d. (2009). 'The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation', *BMC Veterinary Research*, 5(7), (04 February 2009).
- Breum, S., Hjulsgaard, C. K., Deus, N. d., Segales, J. and Larsen, L. E. (2010). 'Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population', *Veterinary Microbiology*, 146(1/2), 144-149.
- Choi, I. S., Kwon, H. J., Shin, N. R. and Yoo, H. S. (2003). 'Identification of swine hepatitis E virus (HEV) and prevalence of anti-HEV antibodies in swine and human populations in Korea', *Journal of Clinical Microbiology*, 41(8), 3602-3608.

- Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., Kaba, M., Moal, V., Gallian, P., Heyries, L., Raoult, D. and Gerolami, R. (2010). 'Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans', *Journal of Infectious Diseases*, 202(6), 825-834.
- Feagins, A. R., Opriessnig, T., Guenette, D. K., Halbur, P. G. and Meng, X. J. (2007). 'Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA', *Journal of General Virology*, 88, 912-917.
- Halbur, P. G., Kasorndorkbua, C., Gilbert, C., Guenette, D., Potters, M. B., Purcell, R. H., Emerson, S. U., Toth, T. E. and 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(3), 918-923.
- Jameel S., Zafrullah, M., Ozdener M., Panda S., (1996). 'Expression in animal cells and characterization of the hepatitis E virus structural proteins', *Journal of virology*, 70(1), 207-216
- Kaba, M., Davoust, B., Marie, J. L. and Colson, P. (2010). 'Detection of hepatitis E virus in wild boar (*Sus scrofa*) livers', *Veterinary Journal*, 186(2), 259-261.
- Li, T. C., Chijiwa, K., Sera, N., Ishibashi, T., Etoh, Y., Shinohara, Y., Kurata, Y., Ishida, M., Sakamoto, S., Takeda, N. and Miyamura, T. (2005). 'Hepatitis E virus transmission from wild boar meat', *Emerging Infectious Diseases*, 11(12), 1958-1960.
- Meng, X. J., Halbur, P. G., Shapiro, M. S., Govindarajan, S., Bruna, J. D., Mushahwar, I. K., Purcell, R. H. and Emerson, S. U. (1998). 'Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus', *Journal of Virology*, 72(12), 9714-9721.
- Meng, X. J., Wiseman, B., Elvinger, F., Guenette, D. K., Toth, T. E., Engle, R. E., Emerson, S. U. and 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(1), 117-122.
- Norder, H., Sundqvist, L., Magnusson, L., Breum, S. O., Lofdahl, M., Larsen, L. E., Hjulsager, C. K., Magnus, L., Bottiger, B. E. and Widen, F. (2009). 'ENDEMIC HEPATITIS E IN TWO NORDIC COUNTRIES', *Eurosurveillance*, 14(19), 20-28.
- Reuter, G., Fodor, D., Forgach, P., Katai, A. and Szucs, G. (2009). 'Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary', *Journal of Clinical Virology*, 44(4), 277-281.
- Smittskyddsinstitutet. (2010a). Sjukdomsinformation om Hepatit E [online] (2010-07-29) Tillgänglig: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/hepatit-e/> [2011-02-24]
- Smittskyddsinstitutet. (2010b). Statistik för hepatit E.[online] (2011-03-02) Tillgänglig: <http://smittskyddsinstitutet.se/statistik/hepatit-e> [2011-03-02]
- Statens veterinärmedicinska anstalt. (2010). Provtagning för smittsam leverinflammation hos vildsvin. [online] (2010-12-09) Tillgänglig: [http://www.sva.se/sv/navigera/tjanster\\_produkter/Virologi/Provtagning-for-smittsam-leverinflammation-hos-vildsvin/](http://www.sva.se/sv/navigera/tjanster_produkter/Virologi/Provtagning-for-smittsam-leverinflammation-hos-vildsvin/) [2011-02-10]
- Suwannakarn, K., Tongmee, C., Theamboonlers, A., Komolmit, P. and Poovorawan, Y. (2010). 'Swine as the possible source of hepatitis E virus transmission to humans in Thailand', *Archives of Virology*, 155(10), 1697-1699.

- Tam, A. W., Smith, M. M., Guerra, M. E., Huang, C. C., Bradley, D. W., Fry, K. E. and Reyes, G. R. (1991). 'HEPATITIS-E VIRUS (HEV) - MOLECULAR-CLONING AND SEQUENCING OF THE FULL-LENGTH VIRAL GENOME', *Virology*, 185(1), 120-131.
- Wichmann, O., Schimanski, S., Koch, J., Kohler M., Rothe, C., Plentz, A., Jilg, W., Stark, K., (2008). 'Phylogenetic and case-control study on hepatitis E Virus infection in Germany', *The journal of infectious diseases*, 198 (12), 1732-41.
- Zhang, W., Yang, S. X., Ren, L. P., Shen, Q., Cui, L., Fan, K. Z., Huang, F., Kang, Y. J., Shan, T. L., Wei, J. Z., Xiu, H. F., Lou, Y. F., Liu, J. F., Yang, Z. B., Zhu, J. G. and Hua, X. G. (2009). 'Hepatitis E Virus Infection in Central China Reveals No Evidence of Cross-Species Transmission between Human and Swine in This Area', *Plos One*, 4(12).