

# Hepatitt E-virus smitter en av ti nordmenn



**Av Christine Hanssen Rinaldo,** professor, seniorforsker, ph.d., Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge



**Eyvind J. Paulssen,** professor, overlege, Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet, Avdeling for indremedisin, Gastromedisinsk seksjon, Universitetssykehuset Nord-Norge



**Irene Beate Olsøy,** overlege, spesialist i infeksjonssykdommer og medisinsk mikrobiologi, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge



**Karl Bjørnar Alstadhaug,** professor, overlege, Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet, Nevrologisk avdeling, Nordlandssykehuset

**En rekke virus** kan angripe leveren og forårsake hepatitt, noen ganger med et sykdomsbilde preget av ekstrahepatiske manifestasjoner. Hepatitt A-virus (HAV), hepatitt B-virus (HBV), hepatitt C-virus (HCV), hepatitt D-virus (HDV) sammen med HBV, Epstein-Barr-virus (EBV) og cytomegalovirus (CMV) er alle velkjente årsaker til leverbetennelse.

Langt mindre kjent er det at det er hepatitt E-virus (HEV) som forårsaker flest akutte virale hepatitter i mange europeiske land.<sup>1</sup> I en fersk studie viste vi at 10,4 % av den normale befolkningen i Tromsø i alderen 40 til 79 år har vært smittet med HEV.<sup>2</sup> Før denne studien omtales nærmere, vil vi gi en oversikt over viruset og klinisk presentasjon.

## Historikk, klassifisering og utbredelse

På slutten av 1970-tallet ble Kashmir i India rammet av flere epidemier av vannbåren hepatitt av ukjent etiologi. Det er anslått at 52 000 fikk icterus og at 1 700 døde som følge av dette.<sup>2</sup> Et lignende sykdomsutbrudd hos sovjetiske tropper i Afghanistan i 1983 førte til at gåten ble løst.

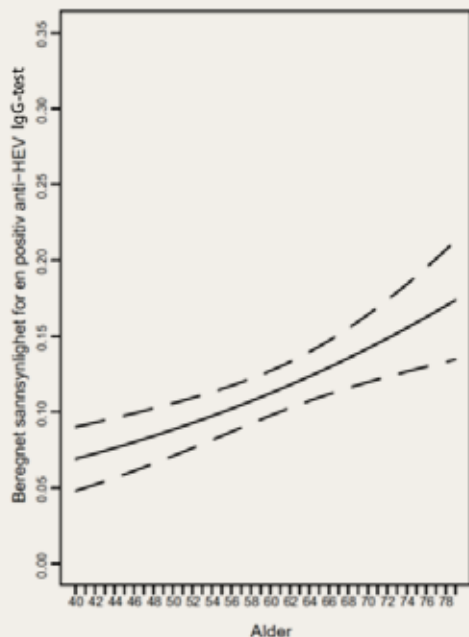
Ved å drikke en suspensjon med avføring fra syke soldater, utviklet en sovjetisk forsker etter ca. én må-

ned akutt hepatitt. Ved hjelp av elektronmikroskop påviste han viruspartikler i egen avføring og disse ble brukt til å infisere aper, som også utviklet hepatitt. Viruset fikk betegnelsen hepatitt E-virus (HEV) og er medlem av Hepeviridae-familien.<sup>3</sup> HEV har arvestoff av enkeltrådet RNA og er et nakent virus, noe som betyr at det tåler oppvarming (< 70 °C), tørke og lang tid i vann.

Mennesker kan smittes med 5 av de 8 genotypene (HEV-1 til HEV-8) funnet for arten Orthohepevirus A. Genotypene HEV-1 og HEV-2 er endemiske i utviklingsland i Asia og Afrika, og infiserer mennesker via kontaminert drikkevann. De kan også smitte vertikalt (fra mor til foster).

Genotypen HEV-3 finnes over hele verden, blant annet hos gris, villsvin, hjort og kaniner, og smitter sporadisk til mennesker via dårlig oppvarmede kjøttprodukter, nær kontakt med smittede dyr, via overføring av blodprodukter, organtransplantasjon eller ved inntak av kontaminerte skalldyr, frukt eller grønnsaker. Genotype HEV-4 finnes vanligvis hos gris, villsvin og hjort i Japan og Kina, men er også påvist i gris og mennesker i Europa. Det er i tillegg rapportert om et tilfelle av HEV-7 smitte fra kamel.

Figur 1



Beregnet sannsynlighet for en positiv anti-HEV IgG-test med økende alder. Data fra 1800 deltagere i den populasjonsbaserte undersøkelsen Tromsø 7 er benyttet. 95 % konfidensintervall er også vist (modifisert fra 1).

Nylig ble det påvist høy forekomst av antistoff mot HEV hos hunder og katter i Tyskland, og det undersøkes nå om også disse dyrene kan være en smittekilde for mennesker.<sup>4</sup> Ulike genotyper av HEV har altså ulik geografisk utbredelse og ulik smittevei, og kan, som beskrevet i neste avsnitt, forårsake ulike sykdomsbilder.

#### **Klinisk presentasjon, diagnostikk og behandling av akutt og kronisk HEV-infeksjon**

Inkubasjonstiden for hepatitt-E er vanligvis 2 til 6 uker. De fleste som blir smittet vil ikke ha klare sykdomstegn, men noen vil utvikle et klinisk bilde som ved akutt hepatitt A, med feber, kvalme, magesmerter, icterus og nedsatt allmenntilstand.

Symptomatisk infeksjon ses oftest hos yngre personer med HEV-1 eller HEV-2 og eldre menn smittet med HEV-3 eller HEV-4. Hos de fleste er infeksjonen selvbegrensende, med symptomer i 1 til 4 uker, men noen få utvikler akutt leversvikt.<sup>1</sup>

En svært utsatt gruppe er gravide som smittes med HEV-1 eller HEV-2 (genotyper i utviklingsland) i løpet av tredje trimester. Disse pasientene har en betydelig økt risiko for å utvikle akutt leversvikt. Det er

rapportert en dødelighet på opptil 25 %, samt økt forekomst av dødfødsler. Pasienter med eksisterende leversykdom kan dessuten utvikle akutt-på-kronisk leversvikt med betydelig morbiditet og mortalitet.<sup>5</sup>

Alvorlig immunosupprimerte pasienter, som for eksempel organtransplanterte og pasienter som gjennomgår kjemoterapi på grunn av hematologisk malignitet, vil ved smitte av HEV-3 ha hele 60 % risiko for å utvikle kronisk hepatitt, definert som tilstedeværelse av HEV-RNA i blod eller avføring i mer enn 3 måneder.<sup>1</sup>

En sjelden gang kan også HEV-4 forårsake kronisk hepatitt. Ubehandlet kronisk hepatitt E kan i løpet av bare et par års tid føre til leverfibrose og eventuelt dekompenisert cirrhose. Dette er mye raskere enn det som ses ved kronisk HBV- og HCV-infeksjon.

Som HBV og HCV replikerer HEV i hepatocytter, og en studie av leverbiopsier fra pasienter med kronisk hepatitt E viser de samme histologiske endringene som ved kronisk hepatitt B eller hepatitt C, med døende hepatocytter, infiltrerende lymfocytter og aktiverede Kupfferceller.<sup>6</sup> I tillegg viste alle leverbiopsiene kolangitt, i noen tilfeller med destruert epitel.



Det er viktig å merke seg at kronisk hepatitt E ofte forløper asymptomatisk og at immunsupprimerte pasienter kan ha bare svakt økte verdier av transaminaser, samt forsinket eller manglende utvikling av HEV-antistoffer. HEV-diagnostikk hos denne pasientgruppen må derfor inkludere påvisning av HEV-RNA eller HEV-antigen.

Dessverre mangler fortsatt en HEV-spesifikk antiviral behandling. Behandling av kronisk hepatitt E består i å redusere immunsuppresjon og eventuelt benytte den syntetiske nukleosidanalogen ribavirin, som tidligere ble benyttet i behandling av kronisk hepatitt C.<sup>7</sup>

### **Ekstrahepatiske manifestasjoner**

I tillegg til å affisere lever har HEV blitt knyttet til sykdommer i andre organsystemer som blod, pancreas og nyre. Nervesystemet synes imidlertid å være hyppigst rammet.<sup>8,9</sup> Det er beskrevet noen tilfeller av hjerne- og/eller ryggmargsbetennelse der HEV-RNA har blitt påvist i serum og cerebrospinalvæske, og en har spekulert i om det finnes nevrotrope virusstammer.<sup>10</sup>

Assosiasjon til ulike betennelsestilstander i perifere nerver, som ved for eksempel Bells parese og vestibularisnevritt, kan skyldes at virusreplikasjon skader nervevev, en immunmediert mekanisme eller en kombinasjon av dette. Den immunmedierte tilstanden akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (AIDP, også kalt Guillain-Barrés syndrom) er funnet å være assosiert med HEV-infeksjon hos opptil 11 % av pasientene (oppsummert i 10).

En annen antatt postinfeksiøs immunmediert tilstand, spesielt knyttet til HEV-3-infeksjon, er plexus brachialis-nevritt, også kalt nevralgisk amyotrofi (NA). Både ved AIDP og NA er det anbefalt testing for HEV-RNA i cerebrospinalvæske. Vanligvis har disse pasientene normale eller bare lett eller moderat forhøyede transaminaser.

### **HEV-smitte via blodprodukter og organdonasjon**

Da de fleste som smittes av HEV ikke har spesifikke symptomer, kan det føre til at blodgivere gir blod

mens de har viremi. Det er dokumentert flere tilfeller av smitte via blodprodukter, blant annet i England.<sup>11</sup> Det er også vist HEV-smitte etter organdonasjon.

Fra januar 2015 ble det et krav om å teste all plasma til produksjon av Octaplasma<sup>®</sup> for HEV-RNA.<sup>12</sup> Irland, Storbritannia, Frankrike, Nederland, Tyskland, Spania, Østerrike, Luxembourg og Sveits har dessuten innført universal eller selektiv screening av blod.<sup>12,13</sup>

Ved universal screening blir alt blod testet for HEV-RNA, mens selektiv screening kun tester blod fra visse områder eller blod som benyttes til risikopasienter. I Sverige og Danmark har de bestemt seg for ikke å teste donorblod for HEV-RNA, mens Norge ikke har tatt stilling til dette spørsmålet.<sup>12</sup>

### **Vår studie – problemstilling og resultater**

For å bedre kunne ta stilling til testing av donorblod og mikrobiologisk diagnostikk ved viral hepatitt, er det viktig å vite hvor vanlig HEV-smitte er. Anti-HEV IgG sier noe om hvor mange som har vært smittet av HEV i løpet av de siste 10 årene. Prevalensen ser ut til å variere både innad i land og mellom land.

I Europa er det rapportert seroprevalens på 0,04 % til 69,9 %, med spesielt mange smittede i sørvest-tre Frankrike, Nederland, Skottland, vestlige deler av Tyskland, Tsjekkia, sentrale Italia og vestlige/sentrale Polen. Det foreligger en tidligere norsk studie der 14 % av 1200 undersøkte blodgivere fra ulike deler av landet ble funnet å være anti-HEV IgG-seropositive.<sup>14</sup>

Vi ønsket å undersøke seroprevalens i en normal norsk befolkning og dessuten studere risikofaktorer for smitte. I Tromsø ble befolkningsundersøkelsen Tromsø 7 gjennomført i årene 2015-2016. Alle kvinner og menn over 40 år ble invitert og totalt 21 083 personer (65 % av de inviterte) deltok.

Vi gjorde en randomisert utvelgelse av 900 kvinner og 900 menn i alderen 40-79 år og undersøkte serum fra disse for anti-HEV IgG. Da det finnes mange ulike målemetoder, som alle har forskjellig sensitivitet og spesifisitet, valgte vi å kvalitetssikre resultatene ved å bruke totalt fire assay i samarbeid med et sveit-

sisk og et fransk laboratorium med lang erfaring med HEV-diagnostikk.

Vi fant at 205 av de 1800 serumprøvene (11,4 %) var positive for anti-HEV IgG, noe som tilsvarer at 10,4 % av Tromsøs befolkning over 40 år var seropositiv. Vi fant ingen signifikant forskjell mellom kvinner og menn, men sjansen for å ha antistoff og dermed for å ha vært smittet med HEV, økte med økende alder (figur 1). Som figur 1 viser, vil en 40-åring ha omtrent 7 % sjanse for å ha vært smittet, mens hos en 75-åring er sannsynligheten 16 %.

Sannsynligvis vil flere enn 10,4 % av befolkningen over 40 år ha vært smittet, da HEV IgG antistoff er anslått å vare ca. 10 år etter infeksjon. Deltagerne i Tromsø-undersøkelsen svarte på spørsmål om blant annet kost og reiseaktivitet.

Vi undersøkte 12 potensielle risikofaktorer for HEV-smitte og fant at økende alder og høy utdanning var risikofaktorer. Inntak av kjøtt kom ikke ut som en risikofaktor. Imidlertid var spørsmålene om dette for uspesifikke, og vi fikk blant annet ikke informasjon om hvem som spiste svinekjøtt/-lever eller hvem som var vegetarianere.

### Testalgoritme og forebyggende tiltak

Ifølge europeiske guidelines<sup>1</sup> bør alle med symptomer på akutt hepatitt, uavklart kronisk leversykdom, unormale transaminaser under immunsupprimerende behandling eller unormale transaminaser etter blodtransfusjon, samt pasienter med AIDP, NA, en-

cefalitt/myelitt eller mistanke om legemiddelindusert leverskade, testes for HEV.

Upubliserte data fra Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved Universitetssykehuset Nord-Norge viser at det i perioden januar 2018 til april 2019 var 5 ganger vanligere med funn av HEV IgM enn av HAV IgM. Selv om mange er vaksinerte, og dermed beskyttet mot HAV, ble dobbelt så mange testet for HAV som for HEV. Dette indikerer at kunnskapen om HEV blant leger er for liten.

Da HEV i Europa hovedsakelig smitter gjennom næringsmidler, er forebyggende tiltak viktig. Risikopasienter bør vaske frukt og grønnsaker godt, være forsiktig med å spise rå skalldyr, og unngå å spise kjøttprodukter fra gris, villsvin, kanin og hjort som ikke er tilstrekkelig varmebehandlet (70 °C). ■

## KONKLUSJON

Vi har vist at smitte med HEV er svært vanlig i en norsk normalbefolkning. Våre resultater samsvarer med europeiske studier som viser at HEV-infeksjon er en vanlig årsak til viral hepatitt i Europa. Å øke kunnskapen om HEV hos leger og risikopasienter er viktig for å forebygge alvorlig sykdom.

**Interessekonflikter:** Ingen

### Referanser

1. Olsoy IB, Henriksen S, Weissbach FH, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in a general adult population in Northern Norway: the Tromsø study. *Medical Microbiology and Immunology* 2019.
2. Khuroo MS. 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. *The American Journal of Medicine* 1980;68:818-824.
3. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
4. Dahmert L, Conraths FJ, Reimer N, Groschup MH, Eiden M. Molecular and serological surveillance of Hepatitis E virus in wild and domestic carnivores in Brandenburg, Germany. *Transbound Emerg Dis* 2018.
5. Frias M, Lopez-Lopez P, Rivero A, Rivero-Juarez A. Role of Hepatitis E Virus Infection in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biomed Res Int* 2018;2018:9098535.
6. Beer A, Holzmann H, Pischke S, et al. Chronic Hepatitis E is associated with Cholangitis. *Liver Int* 2019.
7. Te H, Doucette K. Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019:e13514.
8. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology* 2018;68:1256-1271.
9. Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, et al. Neurologic Disorders in Immunocompetent Patients with Autochthonous Acute Hepatitis E. *Emerging Infectious Diseases* 2015;21:1928-1934.
10. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Ther Adv Infect Dis* 2019;6:2049936119837162.
11. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014.
12. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother* 2019;46:95-103.
13. Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, et al. Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23.
14. Lange H, Overbo J, Borgen K, et al. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiology and Infection* 2017;145:181-186.