

Akutt hepatitt E

Sammendrag

Bakgrunn. Hepatitt E opptrer i epidemier eller som sporadiske tilfeller og er et folkehelseproblem i endemiske områder. Sykdommen diagnostiseres sjelden i Norge.

Materiale og metode. På bakgrunn av to pasienter med akutt hepatitt E etter opphold i India omtales virologi, epidemiologi, symptomatologi, kliniske funn og forebyggende tiltak, basert på relevant litteratur, data fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og laboratoriedata fra Folkehelseinstituttet.

Resultater og fortolkning. Smittekilden er vanligvis forurenset drikkevann, som kan forårsake store epidemier. Smitte i industrialiserte land er beskrevet, og seroprevalensundersøkelser fra slike områder kan tyde på at smitte er vanligere enn tidligere antatt. I perioden 1994–2005 ble det ved Folkehelseinstituttet diagnostisert 38 tilfeller av hepatitt E. Samtlige pasienter med kjent smittested var smittet under opphold i endemiske områder. Norske leger bør overveie tilstanden hos pasienter med akutt hepatitt etter reise i endemiske områder, når andre vanlige årsaker er utelukket. Akutt hepatitt E diagnostiseres i Norge ved påvisning av antistoff mot viruset. Sykdomsforløpet er vanligvis kortvarig og mildt, bortsett fra hos gravide kvinner, som har høy dødelighet. Det finnes ingen spesifikk behandling eller vaksine. Hepatitt E er en vanlig sykdom i endemiske områder, der tilstanden opptrer sporadisk og som epidemier. Over 50 utbrudd er blitt rapportert i Sørøst- og Sentral-Asia, Midtøsten, Nord- og Vest-Afrika og Mexico. Til tross for stor global utbredelse, blir sykdommen sjelden diagnostisert i Norge.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Sebastian Imre Sarvari
sebims1@hotmail.com
Medisinsk Avdeling
Sykehuset Asker og Bærum
Postboks 83
1309 Rud

Gunnar Hoddevik
Avdeling for virologi

Arne Broch Brantsæter
Avdeling for infeksjonsovervåking

Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Vi beskriver to pasienter med akutt hepatitt E etter opphold i India og gir en kort omtale av virologi, epidemiologi, symptomatologi, klinisk funn og forebyggende tiltak basert på relevant litteratur, data fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og laboratoriedata fra Folkehelseinstituttet. Litteratur er fremskaffet ved bruk av søkeordene «hepatitis E» og «HEV» på PubMed.

Pasient 1. 44 år gammel mann av indisk herkomst som ett år tidligere var vaksinert mot hepatitt A. Etter en ukes opphold i India ble han ca. fem uker senere syk med slapphet, oppkast, magesmerter og feber. Før innleggelse ble det påvist forhøyede verdier av leverprøver med gammaglutamyltranspeptidase (GT) 169 U/L, aspartataminotransferase (ASAT) 536 U/L, alaninaminotransferase (ALAT) 2275 U/L, alkalisk fosfatase (ALP) 358 U/L, bilirubin 460 µmol/L, laktatdehydrogenase (LD) 676 U/L, albumin 40 g/l og amylase 225 U/L, forenlig med akutt hepatitt.

Ved sykehusinnleggelsen hadde pasienten lett redusert allmenntilstand og var ikterisk på hud og sclera. Leveren var noe forstørret. Det ble påvist sterkt forhøyet mengde IgG-antistoff mot hepatitt A (1 700 %), men ikke tilsvarende IgM-antistoff. Antistoffundersøkelser ga ikke holdpunkt for aktuell infeksjon med hepatitt B-, hepatitt C-, Epstein-Barr- eller cytomegalovirus. Prøve til påvisning av IgG-antistoff mot hepatitt E i serumprøve tatt tre, fire og seks uker etter sykdomsdebut viste grenseverdier, men var sterkt positiv etter fire måneder.

Pasientens allmenntilstand bedret seg i løpet av de påfølgende 3–4 uker. Verdiene av ASAT og ALAT falt raskt, mens GT økte til 203, ALP til 652 og bilirubin til 657 ca. en måned etter sykdomsdebut. Man oppfattet dette som et kolestatisk møns-

ter, og forsøksvis ble pasienten behandlet med prednisolon 30 mg × 1, med gradvis nedtrapping over de nærmeste to månedene. Nærmest umiddelbart etter oppstart med prednisolon så man klinisk og biokjemisk bedring av hyperbilirubinemi.

Pasient 2. 48 gammel mann som etter opphold i India, fikk diaré i forbindelse med hjemreise. Seks uker senere fikk han muskelsmerter, frysninger og diffust ubehag i hele magen. Ved undersøkelse i sykehuset var han ikterisk i huden, hadde gule sclera, men var i god allmenntilstand.

Laboratorieundersøkelser viste følgende verdier: ASAT 5 300 U/L, ALAT 10 000 U/L, bilirubin 150 µmol/L, albumin 36 g/L, ALP 203 U/L, GT 219 U/L, INR 3,7. Undersøkelse på IgG-antistoff mot hepatitt E-virus i serum var sterkt positiv (ca. 2 200 ganger grenseverdi), forenlig med aktuell infeksjon med hepatitt E-virus. Det ble ikke funnet holdpunkt for aktuell infeksjon med hepatitt A-, hepatitt B-, hepatitt C-, Epstein-Barr- eller cytomegalovirus. Leverprøver og INR-verdier ble normalisert i løpet av 25 dager.

Virus og smitekilder

Hepatitt E forårsakes av hepatitt E-virus (HEV), som første gang ble påvist i 1983 ved immunelektronmikroskopi av avføring (fig 1). Viruset er et nakent, ikosaedralet, enkelttrådet RNA-virus som måler 32–34 nm i diameter, og som ikke er i slekt med hepatittvirusene A, B, C og D (1). Hepatitt E-virus fra pattedyr inndeles i fire genotyper, men bare én serotype, noe som er

Hovedbudskap

- Hepatitt E-virus kan forårsake både sporadisk og epidemisk hepatitt E i endemiske områder
- Forurenset drikkevann er den vanligste smitekilden
- Sykdommen har gjerne et mildt forløp, men hos gravide kan dødeligheten være høy
- De siste årene er det diagnostisert under ti tilfeller i Norge per år, alle etter reiser i endemiske områder
- Det finnes ingen vaksine eller spesifikk behandling

av betydning for diagnostikk og utvikling av vaksine. Hepatitt E-virus er nå plassert i en ny slekt, Hepevirus, i familien Hepeviridae (2).

Hepatitt E-virus hos gris har nært slektskap med humant hepatitt E-virus og kan overføres eksperimentelt til primater (3–8). HEV-liknende virus er også påvist hos kyr og kyllinger (3, 9). Serologisk er det holdningspunkt for at gnagere kan infiseres (10, 11). Flere studier indikerer at hepatitt E-virus fra gris kan smitte mennesker (5, 7, 8, 12, 13). Det er imidlertid fortsatt omdiskutert om hepatitt E er en zoonose.

Drikkevann med fekal forurensning er viktigste smittekilde for mennesker og årsak til store epidemier i områder med dårlige sanitære forhold, ofte etter flom. Det første utbruddet av hepatitt E (den gang kalt enterisk non-A non B hepatitt) ble beskrevet i 1955–56 i Delhi, India (14). Direkte person-til-person-smitte er av mindre betydning. En angrepsrate blant husstandsmedlemmer på 1–2 % er lav sammenliknet med hepatitt A (1). Smitte fra matvarer er beskrevet (7), men synes generelt å være av mindre betydning. Tilfeller av vertikal transmisjon og smitte ved blodtransfusjon er også rapportert (15).

Geografisk utbredelse

Hepatitt E er en utbredt sykdom i tropiske og subtropiske strøk. Internasjonalt er det vist økende forekomst av anti-HEV-antistoff med alder, og mange land har en seroprevalens i aldersgruppen 16–20 år på over 20 % (16). I en svensk studie ble det påvist IgG-antistoff mot hepatitt E-virus hos 6,0 % av dialysepasienter og 5,2 % i kontrollgruppen (17). I en annen svensk studie fant man en seroprevalens på 13 % blant griseoppdrettere og 9,3 % i kontrollgruppen med antatt lav risiko for hepatitt E-virus (18). Verken dialysepasienter eller griseoppdrettere hadde signifikant økt risiko for hepatitt sammenliknet med respektive kontrollgrupper.

Det må imidlertid bemerkes at tilgjengelige antistofftester viser store forskjeller i sensitivitet og spesifisitet, og at det er knyttet spesiell stor usikkerhet til seroprevalensundersøkelser i ikke-endemiske land (19). Det er ikke klart om den relativt høye seroprevalensen i ikke-endemiske land skyldes reell infeksjon med humant hepatitt E-virus, kryssreaksjon med andre relaterte virus eller falskt positive reaksjoner. Det er imidlertid klart at akutt hepatitt E forekommer i industrialiserte land, også blant personer som ikke har reist til endemiske områder (7, 20, 21). Slike tilfeller er foreløpig ikke påvist i Norge.

Meldingsplikt og forekomst i Norge

Hepatitt E var meldingspliktig til Meldingsystem for infeksjonssykdommer (MSIS) fra 1994 frem til juli 2003. Så langt vi kjenner

til, utføres ikke undersøkelse for anti-HEV-antistoff andre steder i Norge enn ved Folkehelseinstituttet. Frem til utgangen av 2005 var det diagnostisert 38 tilfeller av akutt hepatitt E i Norge (fig 2). I 14 tilfeller var personen smittet i India,

11 personer var smittet i Pakistan og åtte var smittet i henholdsvis Bangladesh, Nepal, Sri Lanka, Vietnam, Brasil, Den dominikanske republikk, Eritrea og Sudan. For fem av tilfellene var smittested ukjent, men alle disse pasientene hadde utenlandske navn. Gjennomsnittsalder var 38 år (10–65 år). 26 av pasientene var menn, ni var kvinner og for tre var kjønn ikke oppgitt. Kun åtte personer hadde nordisk/europeisk navn.

Kliniske forhold

Inkubasjonstiden for hepatitt E er 15–60 dager, gjennomsnittlig 40 dager. Fekal utskilling av hepatitt E-virus og viremi begynner ca. én uke før symptomdebut. Virusutskilling i avføring og viremi pågår sjelden lenger enn varigheten av biokjemisk hepatitt (22). Angrepsrate under epidemier er høyest i alderen 15–40 år.

Sykdommen debuterer oftest med et influensaliknende sykdomsbilde med feber og kvalme. De fleste pasienter utvikler ikke klinisk hepatitt, og mange har asymptomatisk infeksjon. Personer med HEV-infeksjon som utvikler klinisk hepatitt, har vanligvis et sykdomsbilde som ikke skiller seg fra

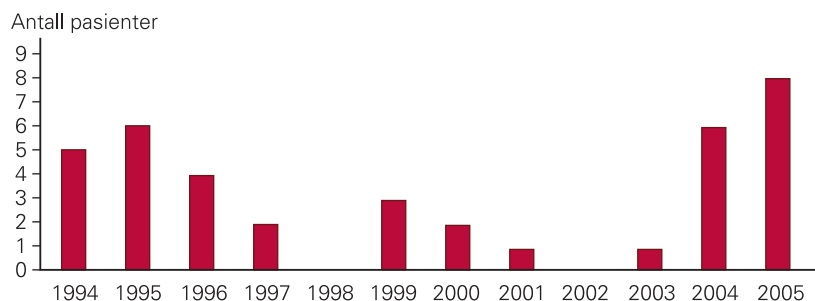


Figur 1 Elektronmikroskopi av hepatitt E-virus. Foto Public Health Image Library, CDC

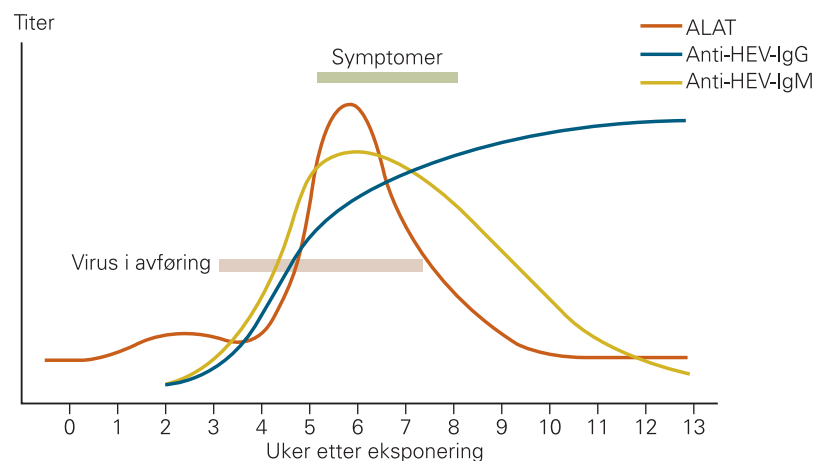
bildet ved andre typer virushepatitt. Noen pasienter utvikler imidlertid en kolestatisk form med høye ALP-verdier, slik vi rapporterer hos pasient 1. Kronisk bærerskap er ikke beskrevet.

Total dødelighet under epidemier har vært anslått til 0,2–4 % (1). Dødelighet blant gravide, spesielt i siste trimester, er imidlertid så høy som 10–20 % (23). Så langt vi kjenner til, er det ikke konstatert dødsfall som følge av hepatitt E i Norge.

Det finnes ingen spesifikk behandling mot hepatitt E (1). Pasient 1 ble forsøksvis behandlet med prednisolon pga. protrahert forløp med kolestatisk mønster og reagerte tilsynelatende positivt på dette. Effekt av steroider i denne sammenheng er imidlertid ikke dokumentert.



Figur 2 Tilfeller av hepatitt E i Norge i perioden 1994–2005



Figur 3 Typisk serologisk forløp ved HEV-infeksjon

Diagnostikk

IgM-antistoff mot hepatitt E-virus kan normalt påvises fra symptomdebut og deretter i 2–3 måneder (fig 3). Anti-HEV-IgG-antistoff kan påvises kort tid etter IgM-respons. IgG-antistoff kan påvises i mange år, opptil 14 år hos 47 % av pasientene (1). Det er ukjent om pasienter som mister IgG-antistoff mot hepatitt E-virus, også mister beskyttende immunitet (1).

Ved Folkehelseinstituttet utføres påvisning av IgG-antistoff i serum eller plasma (HEV-ELISA, MP Biomedicals United States, 29525 Fountain Pkwy, Solon, OH 44139 United States). IgM-påvisning utføres ikke. Kliniske opplysninger, sammenholdt med reiseanamnese og vurdering av virus-spesifikt IgG-titer i forhold til mulig smitte-tidspunkt, har til nå vært oppfattet som tilstrekkelig til å utrede aktuelle tilfeller.

Infeksjon med hepatitt E-virus kan også diagnostiseres ved nukleinsyre-påvisning i blod og avføring (22). Det arbeides også med tester til påvisning av HEV-antigen. Studier på aper har vist at HEV-antigen kan påvises i serum før påvisning av antistoff og før nivåstigning av leverenzymmer (24). Etter det vi kjenner til, er verken antigenester eller nukleinsyrebaserte metoder tilgjengelig for påvisning av hepatitt E-virus i Norge.

Pasienter med akutt hepatitt etter reise siste to måneder til endemiske områder, bør undersøkes for hepatitt E-infeksjon om det ikke finnes holdepunkt for annen akutt infeksjons hepatitt. Andre personer med akutt hepatitt bør også vurderes undersøkt med tanke på hepatitt E etter at mer vanlige årsaker til hepatitt er utelukket (25).

Forebyggende tiltak

Det viktigste folkehelseiltak for å bekjempe infeksjon med hepatitt E-virus, er forbedring av sanitære forhold i endemiske områder, spesielt ved å sikre befolkningen rent drikkevann. Reisende til endemiske områder kan forebygge smitte ved å innta kun desinfiserte eller industrifremstilte drikkevarer og følge vanlige forholdsregler som hindrer smitte gjennom mat (26). Det foregår arbeid med utvikling av vaksiner mot hepatitt E-virus (27), men slik vaksiner er ennå ikke tilgjengelig. Normalt humant immunglobulin, som inneholder lavt titer av anti-HEV-IgG-antistoff mot hepatitt E-virus, gir ingen beskyttelse.

Litteratur

1. Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002; 4: 657–66.
2. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A et al. Hepevirus. I: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J et al., red. *Virus taxonomy: eighth report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press, 2004: 851–5.
3. Wang YC, Zhang HY, Xia NS et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol* 2002; 67: 516–21.
4. Banks M, Heath GS, Grierson SS et al. Evidence for the presence of hepatitis E virus in pigs in the United Kingdom. *Vet Rec* 2004; 154: 223–7.

5. Banks M, Bendall R, Grierson S et al. Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 953–5.
6. Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK et al. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1326–32.
7. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M et al. 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. *J Gen Virol* 2003; 84: 2351–7.
8. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 1998; 72: 9714–21.
9. Billam P, Huang FF, Sun ZF et al. Systematic pathogenesis and replication of avian hepatitis E virus in specific-pathogen-free adult chickens. *J Virol* 2005; 79: 3429–37.
10. Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J et al. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 331–5.
11. Hirano M, Ding X, Li TC et al. Evidence for wide-spread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan. *Hepatol Res* 2003; 27: 1–5.
12. Ijaz S, Arnold E, Banks M et al. Non-travel-associated hepatitis e in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–72.
13. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 117–22.
14. Viswanathan R. Epidemiology. *Indian J Med Res* 1957; 45: 1–29.
15. Singh S, Mohanty A, Joshi YK et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 37–9.
16. Abe K, Li TC, Ding X et al. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 90–5.
17. Sylvan SPE, Jacobson SH, Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol* 1998; 54: 38–43.
18. Olsen B, Axelsson-Olsson D, Thelin A et al. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 55–8.
19. Mast EE, Alter MJ, Holland PV et al. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. *Hepatology* 1998; 27: 857–61.
20. Ijaz S, Arnold E, Banks M et al. Non-travel-associated hepatitis e in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–72.
21. Sadler GJ, Mells GFG, Shah NH et al. UK acquired hepatitis E – an emerging problem? *J Med Virol* 2006; 78: 473–5.
22. Aggarwal R, Kini D, Sofat S et al. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet* 2000; 356: 1081–2.
23. Ijaz S, Arnold E, Banks M et al. Non-travel-associated hepatitis e in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–72.
24. Zhang F, Li X, Li Z et al. Detection of HEV antigen as a novel marker for the diagnosis of hepatitis E. *J Med Virol* 2006; 78: 1441–8.
25. Ijaz S, Arnold E, Banks M et al. Non-travel-associated hepatitis e in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–72.
26. Khuroo MS. Viral hepatitis in international travelers: risks and prevention. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 143–52.
27. Worm HC, Wirnsberger G. Hepatitis E vaccines: progress and prospects. *Drugs* 2004; 64: 1517–31.

Manuskriptet ble mottatt 11.10. 2006 og godkjent 5.3. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Verdens helse

Alkoholen dreper russiske menn

■ Farlig alkoholinntak, definert som storforbruk av øl, vin og sprit og inntak av andre alkoholholdige løsninger som parfyme, legemidler og rengjøringsmidler, er skyld i svært mange dødsfall hos russiske menn i alderen 25–54 år. Dette kommer frem i en studie som nylig er publisert i *The Lancet* (1).

Alle mannlige innbyggere i byen Izjevsk i Ural som døde i perioden 2003–05 (n = 2 835) ble sammenliknet med aldersmatchede menn fra samme by. Komparentopplysninger ble samlet inn for 62 % og 57 % i hver gruppe. Halvparten av de avdøde ble klassifisert som «problemdrikkere» eller hadde drukket andre alkoholholdige væsker i tillegg til øl, vin og sprit, mot bare 13 % av kontrollpersonene. Etter justering for røyking og utdanning var dødsrisikoen for disse seks ganger høyere enn for de øvrige mennene, og hele ni ganger høyere for dem som hadde drukket andre alkoholholdige væsker i tillegg til øl, vin og sprit. Hypothesen av slikt alkoholinntak det siste året var klart relatert til dødelighet – uavhengig av forbruket av øl, vin og sprit. Farlig alkoholinntak ble beregnet til å stå bak 43 % av dødeligheten.

Den forventede levealder for menn i Russland er lav. Dødeligheten er tilsvarende høy, og det har vært store svinginger i 1990-årene, påpeker forfatterne. De mener at inntak av andre alkoholholdige væsker enn øl, vin og sprit delvis kan forklare disse svingningene, men denne konklusjonen blir trukket i tvil i en ledsagende kommentartikkel i samme nummer (2).

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Leon DA, Saburova L, Tomkins S et al. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study. *Lancet* 2007; 369: 2001–9.
2. Rehm J, Gmel G. Alcohol consumption and public health in Russia. *Lancet* 2007; 369: 1975–6.