

Hepatitis E (Hepatitis E virus)

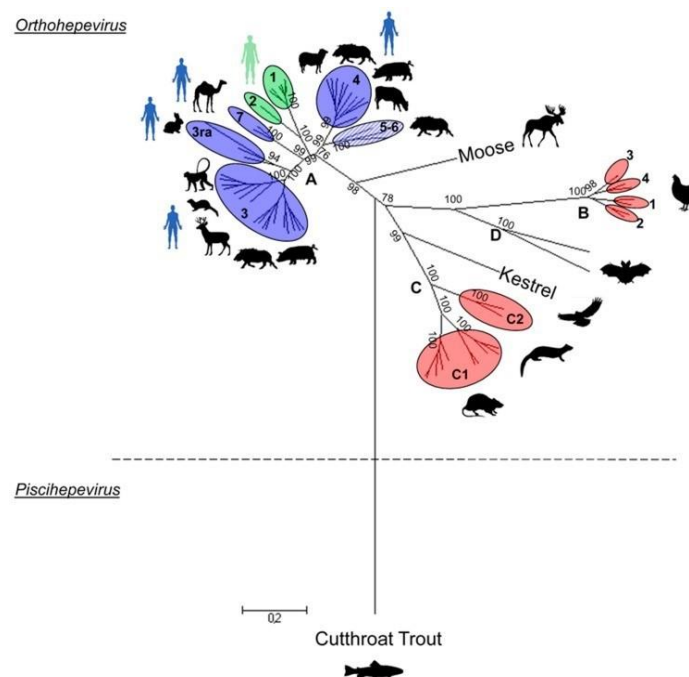
Pikka Jokelainen, Lars Erik Larsen, Jesper Schak Krog, Sofie Elisabeth Midgley, Veronika Vorobieva Jensen

1. Zoonotisk betydning

Hepatitis E virus (HEV) betragtes som et nyt patogen. Zoonotiske HEV-genotyper er fundet hos forskellige dyr, især svin, herunder også i Danmark. HEV er vidt udbredt i danske svin. HEV giver ikke klinisk sygdom hos svin, og som regel giver HEV en mild infektion hos immunkompetente mennesker, men kliniske hepatitis E tilfælde forårsaget af de zoonotiske genotyper forekommer også i Danmark. Der er på nuværende tidspunkt ingen vacciner godkendte i EU og ingen specifik behandling mod akut HEV-infektion tilgængeligt. Smitte kan ske via fækal-oral rute, typisk via drikkevandet, eller ved at spise eller håndtere ikke tilstrækkeligt varmebehandlet kød, organer og produkter fra inficerede dyr. Smitteveje fra dyr til mennesker er endnu ikke helt klarlagt. Svin antages at være et vigtigt reservoir for zoonotiske HEV-genotyper, men flere dyrearter kan have betydning. Derudover vurderes det som muligt, at flere HEV-varianter kan udvikle sig til at blive zoonotiske.

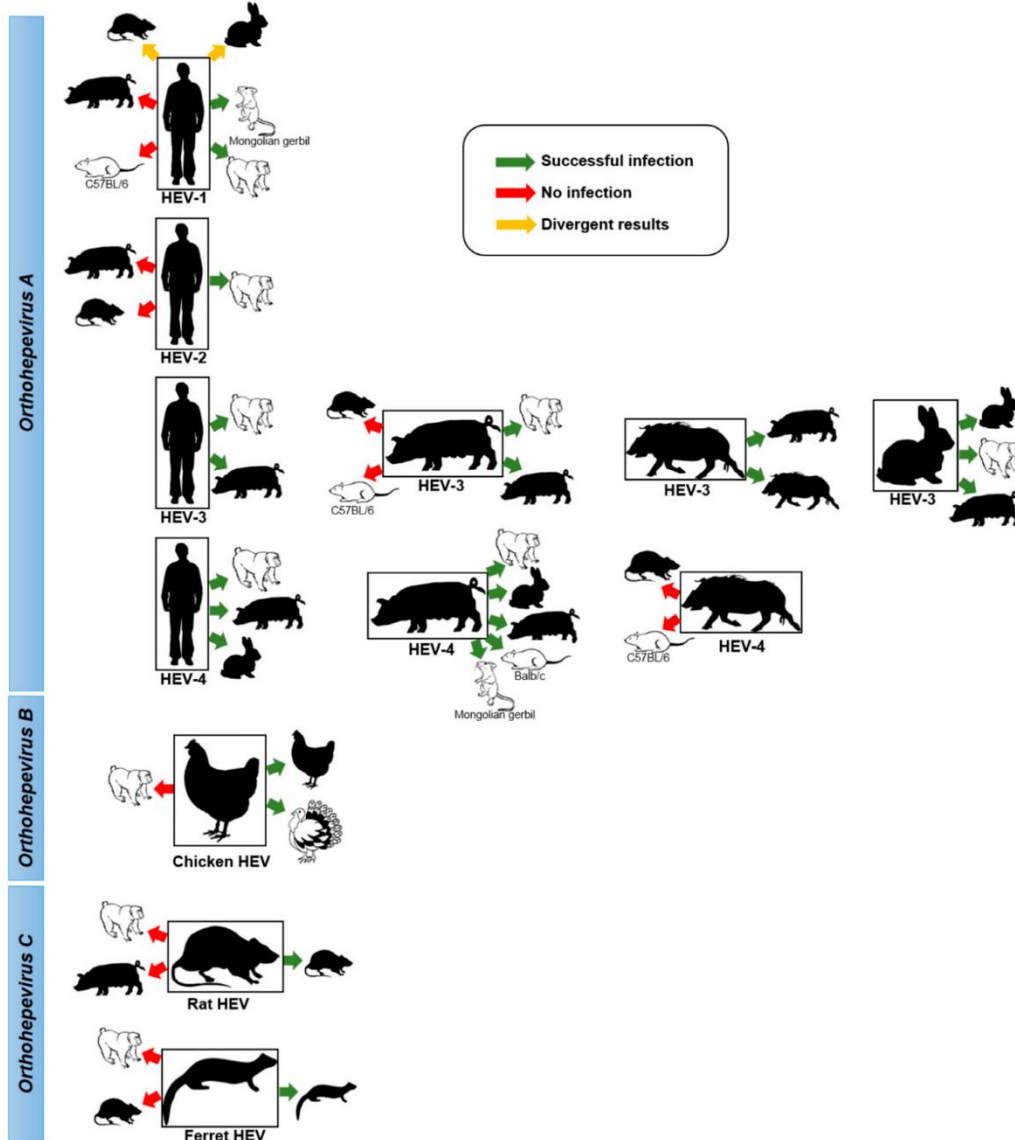
2. Beskrivelse af agens

HEV er enkeltstretet RNA-virus, der tilhører familien Hepeviridae (Figur 1). HEV findes i forskellige dele af verden, og zoonotiske HEV-genotyper og antistoffer mod HEV er fundet hos forskellige dyr, især svin, vildsvin og andet hårvildt (Doceul et al., 2016).



Figur 1. Hepeviridae, med fokus på zoonotisk potentiale. Fra Doceul et al. 2016.

Zoonotisk smitte er demonstreret for flere HEV-typer (Figur 1 og Figur 2), og det anses som muligt at flere HEV-varianter kan udvikle sig til at blive zoonotiske og sygdomsfremkaldende hos dyr og mennesker (Krog et al., 2013a; Primadharsini et al., 2021). HEV kan f.eks. udvikle sig fx i kroniske tilfælde hos immunsupprimerede patienter (van Tong et al., 2016; Zhang et al., 2016).



Figur 2. Værtspecificitet af HEV, baseret på infektionsforsøg. Fra Doceul et al. 2016.

3. Human medicinsk betydning

Zoonotiske genotyper 3 og 4 af HEV anses som mindre virulente end genotyper 1 og 2, som er kendt for at forårsage epidemier hos mennesker. Genotype 3 er den hyppigst forekommende type i både dyr og mennesker (Mulder et al., 2019), også i Danmark (Norder et al., 2009, Harritshøj et al., 2020). Genotype 4 inficerer sporadisk mennesker, og et fåtal tilfælde er påvist i Danmark (Midgley et al., 2014). Smitte med HEV kan ske fra menneske-til-menneske (fækal-oralt, fra mor til foster, blodtransfusion - Harritshøj et al., 2016), mellem dyr og mennesker, samt via miljø, vand og fødevarer. Lang inkubationsperiode på 15-60 dage gør det vanskeligt at dokumentere smittekilder og smitteveje, inkl. en zoonotisk overførsel. HEV kan påvises i fæces fra én uge før symptomdebut til op til to uger efter symptomophør. IgM-antistoffer dannes tidligt i sygdomsforløbet, og de kan detekteres i op til 4-5 måneder efter infektion. IgG dannes kort tid efter IgM, og IgG-niveauet kan forblive højt i flere år efter infektion med HEV.

Hos mennesker er mange smittetilfælde asymptomatiske eller resulterer kun i milde symptomer. Voksne kan udvikle symptomer i højere grad end børn. Sygdom er leverbetændelse, hepatitis E. Der ses kroniske forløb hos immunsupprimerede personer, og gravide personer kan blive alvorligt syge. Spontan abort hos gravide er muligt, og case-fatality raten kan være 20% (Jin et al. 2016).

4. Veterinærmedicinsk betydning (herunder afficerede dyrearter)

HEV, HEV-varianter, HEV-lignende virus og/eller antistoffer mod HEV er fundet hos forskellige dyr, især svin, vildsvin og andet hårvildt, men også hos mink, kaniner, katte og hunde (fx Lu et al., 2006; Breum et al., 2010; Johne et al., 2010; Drexler et al., 2012, Raj et al., 2012, Bodewes et al., 2013, Krog et al., 2013a,b; Lin et al., 2014; Wang et al., 2018; Loikkanen et al., 2020; Sacristán et al., 2021). F.eks. har man fundet et nyt HEV-lignende virus hos elg i Sverige (Lin et al. 2014), og en HEV-variant hos mink i Danmark (Krog et al., 2013). Svin antages at være et vigtigt reservoir, men flere dyrearter kan have betydning.

I infektionsforsøg har man inficeret svin med HEV-genotype 3 fra mennesker, samt via kontakt med svin, der udskilte HEV i fæces (Meng et al., 1998). Der er generelt mangelfuld information om smittedynamikken, men smittepresset blandt svin kan være højt. Smågrise smittes hurtigt efter maternelle antistoffer falder, når de er 8-12 uger, og har viræmi og udskiller HEV gennem fæces (de Deus et al., 2008). HEV blev påvist i fæces og lymfeknuder især i aldersgruppen 12-15 uger. Da HEV er påvist i organer af slagtesvin (Krog et al., 2019) og i produkter fra svin, må der være svin, der smittes eller gensmittes senere eller har et længere forløb.

5. Velfærd og sundhed for dyrene

HEV giver ikke klinisk sygdom hos svin, men man har undersøgt, om det kunne spille en rolle i multifaktorielle syndromer. En aviær variant af HEV kan give hepatosplenomegali hos høns. Der er rapporteret høj dødelighed hos drægtige kaniner inficeret med kanin-HEV (Wang et al., 2018).

6. Samfundsmæssig betydning, herunder borgernes subjektive risikoopfattelse og betydning for miljøet

HEV kan udgøre et signifikant sundhedsproblem hos mennesker. I de sidste 10 år er der begyndt at komme øget opmærksomhed og fokus på HEV - samt påvisninger af flere kliniske tilfælde, også i Danmark. HEV er ikke anmeldelsespligtig i Danmark, og SSI modtager derfor kun sporadisk kliniske informationer. De fleste tilfælde er subkliniske eller milde, men hos immunsupprimerede personer kan virus give et kronisk forløb, og gravide kan blive mere alvorligt syge end andre. HEV-infektion er formentligt underdiagnosticeret.

Der er en del diskussion om HEV-eksponering som en ny risiko i det biologiske arbejdsmiljø for dyrlæger, landmænd m.m. (Ivanova et al., 2015; Kantala et al., 2017; Mrzljak et al., 2021). I Danmark har man påvist antistoffer mod HEV i en større andel af landmænd (cirka 50%) end af bloddonorer (cirka 20-30%) (Christensen et al., 2008; Holm et al., 2015).

Der er især øget fokus på HEV som fødevarebårne patogen (EFSA, 2017; FVST og DTU, 2020). Globalt er vandbårne HEV-infektioner og udbrud vigtige (WHO, 2014). Betydning af miljøet er ikke helt afklaret for de zoonotiske genotyper, dog er der fundet HEV i drænvand fra marker, der var gødet med svinegylle (Krog et al., 2015), og HEV smitter også vilde dyr.

Borgeres og interessenters viden om HEV er sandsynligvis begrænset. Der findes sundhedsfaglig information på SSI's hjemmeside.

7. Handelsmæssig og økonomisk betydning

Svin bliver ikke klinisk syge af HEV-infektion, og en evt. infektion har ikke betydning for eksport af produkter fra svin.

Mulige økonomiske konsekvenser kunne skyldes indvirkning på madvaner, negativ indvirkning på fritidsaktiviteter som jagt, arbejdsmiljø-aspekter, og flere humane infektioner.

8. Epidemiologi

Næsten alle grise i Danmark bliver smittet (Breum et al., 2010) uden at blive klinisk syge. Mindst én ud af tre testede søer havde antistoffer mod HEV i 91,5% af de testede besætninger, og mere end 50% af de testede grise udskilte HEV. I et andet studie fra Danmark testede 65.5% af svin i en besætning positive for HEV RNA mindst én gang, og næsten alle dannede antistoffer (Krog et al., 2019). HEV fundet hos danske svin har været af zoonotisk genotype 3 (Norder et al., 2009).

Antistoffer mod HEV er fundet i en betydelig andel af bloddonorer (20,6-31,6%) (Christensen et al., 2008). Der har været kliniske tilfælde hos mennesker i Danmark, og resultater fra genetiske analyser støtter lokal zoonotisk smitte (Norder et al., 2009, Harritshøj et al., 2020).

9. Eksisterende overvågningsstrategier (eksisterende og mulige fremtidige); early detection, silent spread, risk based surveillance af transmission

HEV betragtes som et nyt patogen (FVST og DTU, 2020). Alle HEV RNA positive prøver fra SSI's diagnostik types. Der er ikke aktiv One Health overvågning af HEV i Danmark, dog er typning af HEV fra forskellige dyr samt evt. fra fødevarerprøver og miljøprøver muligt og kunne bruges mere (Norder et al., 2009, Harritshøj et al., 2016, SSI).

10. Diagnostik

Både direkte påvisning og serologi bruges for både mennesker og dyr. Derudover, i relation til fødevarerkontrol og udbrudseftersporing er analysemetoder til viruspåvisning i forskellige fødevarer typer, vandprøver og miljøprøver vigtige (FVST og DTU, 2020).

På den humane side, laves der direkte påvisning af HEV-RNA i blod og fæces, samt typning af virus. PCR-diagnostik er vigtig i forbindelse med diagnostik af immunsupprimerede, der ikke kan danne antistoffer, og for typning af virus, f.eks. for opsporing af udbrud. Derudover laves serologi (IgM og IgE antistoffer).

11. Muligheder for forebyggelse af infektion hos dyr (af introduktion af agens samt etablering/udvikling af forebyggende vaccinationsstrategier)

HEV bekæmpes ikke specifikt i svinebesætninger på nuværende tidspunkt. Næsten alle grise i Danmark bliver smittet (Breum et al., 2010). Maternelle antistoffer er vigtige for smågrise, og hygiejne kunne have betydning mht. smittepres. Ingen vacciner er tilgængelige på nuværende tidspunkt. Ny viden om betydning af biosikkerhed, desinfektion mm. forventes snart fra BIOPIGEE-projektet.

12. Muligheder for kontrol, inddæmning og bekæmpelse (af spredning) herunder nedslånings- og standstill-strategier baseret på simuleringsmodeller

HEV-infektion er ikke anmeldeligt og bekæmpes ikke aktivt på nuværende tidspunkt. Da praktisk set alle grise bliver smittet hurtigt, er smittepres på besætninger høj, og det nuværende hygiejne-niveau mm. er ikke nok til at stoppe smitten i stalden. Transmission-modeller med fokus på biosikkerhed bliver udviklet i BIOPIGEE-projekt.

13. Muligheder for forebyggelse og behandling (vacciner og pharma) af mennesker

Til forebyggelse af HEV-infektioner hos mennesker, nævnes god hygiejne og rent drikkevand som vigtige med henblik på rejser i udlandet. Håndvask med sæbe er også vigtigt. Derudover, hvis man spiser kød, er det vigtigt kun at spise gennemstegt kød.

Ingen vacciner er tilgængelige på nuværende tidspunkt i EU. Der findes ingen specifik behandling mod akut HEV-infektion; behandling er udelukkende symptombehandling (Kamar et al., 2014).

14. Effekten af fremtidige risikofaktorer – herunder klimaændringer (højere temperaturer og ekstreme nedbørsbegivenheder) og betydningen af ændringer i produktionsforhold, introduktion af eksotiske vektorer, mellem-værter og reservoir-værter samt resultatet af nye rewilding indsatser i naturen

I Danmark er der fundet HEV i drænvand fra marker, der var gødet med svinegylle, og dermed kunne f.eks. ekstreme nedbørsbegivenheder have effekt på spredningen af HEV. Vilde dyr er også relevante for spredningen af HEV, da f.eks. vildsvin kan være reservoir-vært.

Der er en del huller i vores viden omkring mulige reservoir-værter, risikofaktorer for smitte, smittedynamik, og risikoen for smitte mellem dyrearter og fra dyr til mennesker, og derfor kan det være svært at komme med endegyldige prædiktioner af HEV og dennes fremtidige risikofaktorer.

15. Litteratur

BIOPIGEE. <https://onehealthepj.eu/jrp-biopigee/>

Bodewes R, van der Giessen J, Haagmans BL, Osterhaus ADME, Smits SL. Identification of multiple novel viruses in feces of red foxes including a parvovirus and hepevirus. *J Virol.* 2013;87:7758–64 10.1128/JVI.00568-13

Breum SO, Hjulsager CK, de Deus N, Segales J, Larsen LE. Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population. *Vet. Microbiol.* 2010;146(1-2):144-149.

Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(8):1026-1031.

de Deus N, Casas M, Peralta B, Nofrarias M, Pina S, Martin M, et al. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm. *Vet. Microbiol.* 2008;132(1-2):19-28.

Doceul V, Bagdassarian E, Demange A and Pavio N, 2016. Zoonotic hepatitis E virus: classification, animal reservoirs and transmission routes. *Viruses*, 8, 270.

Drexler JF, Seelen A, Corman VM, Fumie Tateno A, Cottontail V, Melim Zerbinati R, et al. Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family *Hepeviridae*. *J Virol.* 2012;86:9134–47 . 10.1128/JVI.00800-12

EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernandez Escamez PS, Herman L, Koutsoumanis K, Lindqvist R, Nørrung B, Robertson L, Ru G, Sanaa M, Simmons M, Skandamis P, Snary E, Speybroeck N, Ter Kuile B, Threlfall J, Wahlström H, Di Bartolo I, Johne R, Pavio N, Rutjes S, van der Poel W, Vasickova P, Hempten M, Messens W, Rizzi V, Latronico F and Girones R, 2017. Scientific Opinion on the public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal* 2017;15(7):4886, 89 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4886>

FVST og DTU, 2020. RISIKOPROFIL FOR FØDEVAREBÅRNE VIRUS.

<https://www.foedevarestyrelsen.dk/SiteCollectionDocuments/Foder-%20og%20foedevaresikkerhed/Mikrozooser/Risikoprofil%20.pdf>

Harritshøj, L. H., Holm, D. K., Saekmose, S. G., Jensen, B. A., Hogema, B. M., Fischer, T. K., Midgley, S. E., Krog, J. S., Erikstrup, C., & Ullum, H. (2016). Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion*, 56(9), 2225–2232. <https://doi.org/10.1111/trf.13700>

Harritshøj, L. H., Hother, C. E., Sengeløv, H., Daugaard, G., Sørensen, S. S., Jacobsen, S., Perch, M., Holm, D. K., Saekmose, S. G., Aagaard, B., Erikstrup, C., Hogema, B. M., Lundgren, J. D., & Ullum, H. (2020). Epidemiology of hepatitis E virus infection in a cohort of 4023 immunocompromised patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.014>

Holm, D. K., Moessner, B. K., Engle, R. E., Zaaijer, H. L., Georgsen, J., Purcell, R. H., & Christensen, P. B. (2015). Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion*, 55(7), 1662–1667. <https://doi.org/10.1111/trf.13028>

Ivanova, A., Tefanova, V., Reshetnjak, I., Kuznetsova, T., Geller, J., Lundkvist, Å., Janson, M., Neare, K., Velström, K., Jokelainen, P., Lassen, B., Hütt, P., Saar, T., Viltrop, A., & Golovljova, I. (2015). Hepatitis E Virus in Domestic Pigs,

- Wild Boars, Pig Farm Workers, and Hunters in Estonia. *Food and environmental virology*, 7(4), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s12560-015-9210-8>
- Jin, H., Zhao, Y., Zhang, X., Wang, B., & Liu, P. (2016). Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and infection*, 144(10), 2098–2106. <https://doi.org/10.1017/S0950268816000418>
- Johne R, Plenge-Bönig A, Hess M, Ulrich RG, Reetz J, Schielke A. Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol*. 2010;91:750–8. 10.1099/vir.0.016584-0
- Kamar, N., Dalton, H. R., Abravanel, F., & Izopet, J. (2014). Hepatitis E virus infection. *Clinical microbiology reviews*, 27(1), 116–138. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
- Kantala, T., Kinnunen, P. M., Oristo, S., Jokelainen, P., Vapalahti, O., & Maunula, L. (2017). Hepatitis E Virus Antibodies in Finnish Veterinarians. *Zoonoses and public health*, 64(3), 232–238. <https://doi.org/10.1111/zph.12312>
- Krog, J. S., Breum, S. Ø., Jensen, T. H., & Larsen, L. E. (2013a). Hepatitis E virus variant in farmed mink, Denmark. *Emerging infectious diseases*, 19(12), 2028–2030. <https://doi.org/10.3201/eid1912.130614>
- Krog, J.S., Forslund, A., Larsen, L.E. et al. Leaching of viruses and other microorganisms naturally occurring in pig slurry to tile drains on a well-structured loamy field in Denmark. *Hydrogeol J* 25, 1045–1062 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10040-016-1530-8>
- Krog, J. S., Larsen, L. E., & Breum, S. Ø. (2019). Tracing Hepatitis E Virus in Pigs From Birth to Slaughter. *Frontiers in veterinary science*, 6, 50. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00050>
- Krog, J. S., Midgley, S., Breum, S. Ø., & Larsen, L. E. (2013b). Hepatitis E virus: En overset zoonose, der smitter fra svin. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 15, 28-32.
- Lin, J., Norder, H., Uhlhorn, H., Belák, S., & Widén, F. (2014). Novel hepatitis E like virus found in Swedish moose. *The Journal of general virology*, 95(Pt 3), 557–570. <https://doi.org/10.1099/vir.0.059238-0>
- Loikkanen, E., Oristo, S., Hämäläinen, N., Jokelainen, P., Kantala, T., Sukura, A., & Maunula, L. (2020). Antibodies Against Hepatitis E Virus (HEV) in European Moose and White-Tailed Deer in Finland. *Food and environmental virology*, 12(4), 333–341. <https://doi.org/10.1007/s12560-020-09442-0>
- Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. 2006;16:5–36. 10.1002/rmv.482
- Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, Tsareva TS, Bruna JD, Royer RL, et al. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch. Virol*. 1998;143(7):1405-1415.
- Midgley, S., Vestergaard, H. T., Dalgaard, C., Enggaard, L., & Fischer, T. K. (2014). Hepatitis E virus genotype 4, Denmark, 2012. *Emerging infectious diseases*, 20(1), 156–157. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130600>
- Mulder, A. C., Kroneman, A., Franz, E., Vennema, H., Tulen, A. D., Takkinen, J., Hofhuis, A., Adlhoch, C., & Members of HEVnet (2019). HEVnet: a One Health, collaborative, interdisciplinary network and sequence data repository for enhanced hepatitis E virus molecular typing, characterisation and epidemiological investigations. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 24(10), 1800407. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800407>
- Mrzljak, A., Balen, I., Barbic, L., Ilic, M., & Vilibic-Cavlek, T. (2021). Hepatitis E virus in professionally exposed: A reason for concern?. *World journal of hepatology*, 13(7), 723–730. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i7.723>
- Norder H, Sundqvist L, Magnusson L, Ostergaard Breum S, Lofdahl M, Larsen LE, et al. Endemic hepatitis E in two Nordic countries. *Euro Surveill*. 2009;14(19).
- Primadharsini, P. P., Nagashima, S., & Okamoto, H. (2021). Mechanism of Cross-Species Transmission, Adaptive Evolution and Pathogenesis of Hepatitis E Virus. *Viruses*, 13(5), 909. <https://doi.org/10.3390/v13050909>
- Raj VS, Smits SL, Pas SD, Provacia LB, Moorman-Roest H, Osterhaus AD, et al. Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1369–70. 10.3201/eid1808.111659
- Sacristán, C., Madslie, K., Sacristán, I., Klevar, S., & das Neves, C. G. (2021). Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Moose (*Alces alces*), Reindeer (*Rangifer tarandus*), Red Deer (*Cervus elaphus*), Roe Deer (*Capreolus capreolus*), and Muskoxen (*Ovibos moschatus*) from Norway. *Viruses*, 13(2), 224. <https://doi.org/10.3390/v13020224>
- SSI. Hepatitis E. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/h/hepatitis-e>
- van Tong, H., Hoan, N. X., Wang, B., Wedemeyer, H., Bock, C. T., & Velavan, T. P. (2016). Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance. *EBioMedicine*, 11, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.039>
- Wang, L., Liu, L., & Wang, L. (2018). An overview: Rabbit hepatitis E virus (HEV) and rabbit providing an animal model for HEV study. *Reviews in medical virology*, 28(1), 10.1002/rmv.1961. <https://doi.org/10.1002/rmv.1961>

WHO, 2014. Waterborne Outbreaks of Hepatitis E: Recognition, Investigation and Control.

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129448/9789241507608_eng.pdf;jsessionid=A6911E3337874155C6CFDB9AB940C29B?sequence=1

Zhang Y, Gong W, Zeng H and Wang L, 2016. Genetic evolution of hepatitis E virus. In: Wang Y (ed.). Hepatitis E Virus. Springer, New York. pp. 73–88.