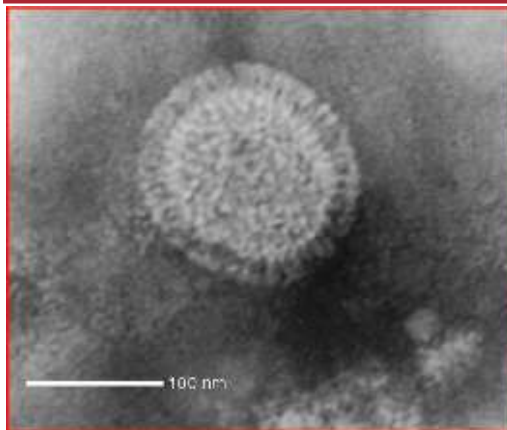


Hepatitis E virus (HEV)

- en ny zoonose?

Solvej Østergaard Breum
Veterinærinstituttet

Hepatitis E virus (HEV)



- Familie *Hepeviridae*
- Sfærisk, ingen kappe
- 32 - 34 nm i diameter
- Genom
 - enkelt-strengt RNA
 - positiv sense
 - 7,2 kb

Akut hepatitis E - humant

- **Inkubationstid:** 15 – 60 dage, gennemsnit 40 dage
- **Symptomer:** Mavesmerter, ledsmerter, kvalme, opkastning, let feber, gulsot, mørk urin og sjældent fulminant hepatitis.
Symptomer forværres med alderen.
Bliver ikke kronisk.
- **Mortalitet:** For alle 0,2 – 4%.
Gravide kvinder 10 - 20%
(hvilket kan betyde død af både moder og forster eller død af baby hurtig efter fødsel)

Udbredelse af akut hepatitis E (humant)

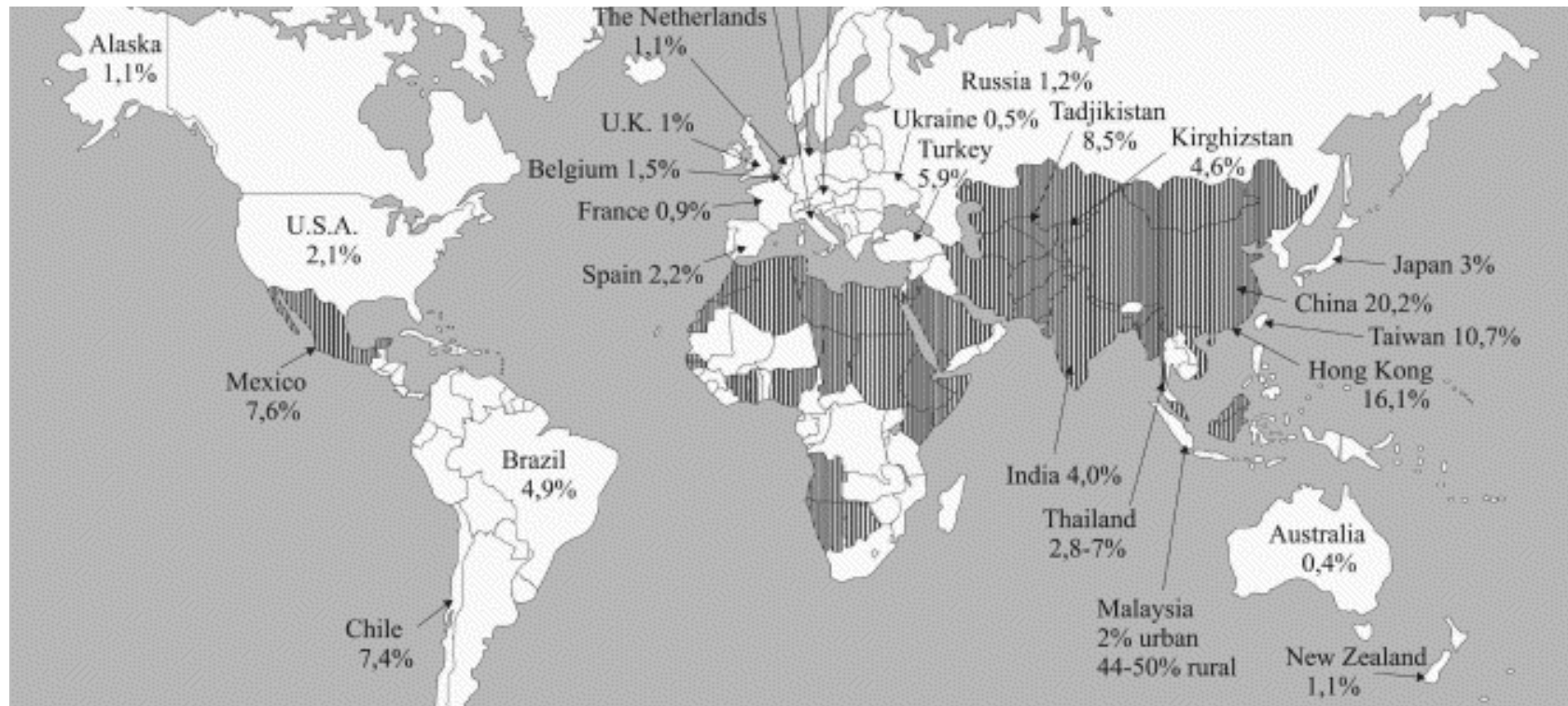
- I **endemiske** områder optræder HEV både **epidemisk** og **sporadisk**
- I nogle endemiske områder forårsager HEV op til 50% af de sporadiske tilfælde af akut hepatitis
- I endemiske områder er HEV epidemier ofte sammenfaldende med perioder med kraftigt regnvejr
 - smitekilden her er kontamineret drikkevand og dermed en **fækal-oral** overførelse af HEV
- I **ikke-endemiske** områder skyldes **sporadiske** tilfælde ofte
 - rejse til endemiske områder
 - øget frekvens af tilfælde uden rejseaktivitet - dyreresevoir (svin)

Seneste vandbårne HEV epidemier:

2004	Sudan	4.000 tilfælde
1991	Indien	79.000 tilfælde
1989	Indien	2.000 tilfælde

Sporadisk infektioner er kendt fra ikke-endemiske lande som:

USA, Taiwan, New Zealand og Europa



Viser endemiske lande med dokumenteret HEV udbrud eller høj frekvens af sporadiske HEV tilfælde

Øvrige resultater er fra seroprævalens studier

Worm et al., 2002

Udbredelse af HEV i Europa

HEV i akut hepatitis patienter i Europa:

Gennemsnit ~6%

HEV seroprævalens hos bloddonor / kontroller:

Gennemsnit ~5%

Hollandsk studium af HEV seroprævalens:

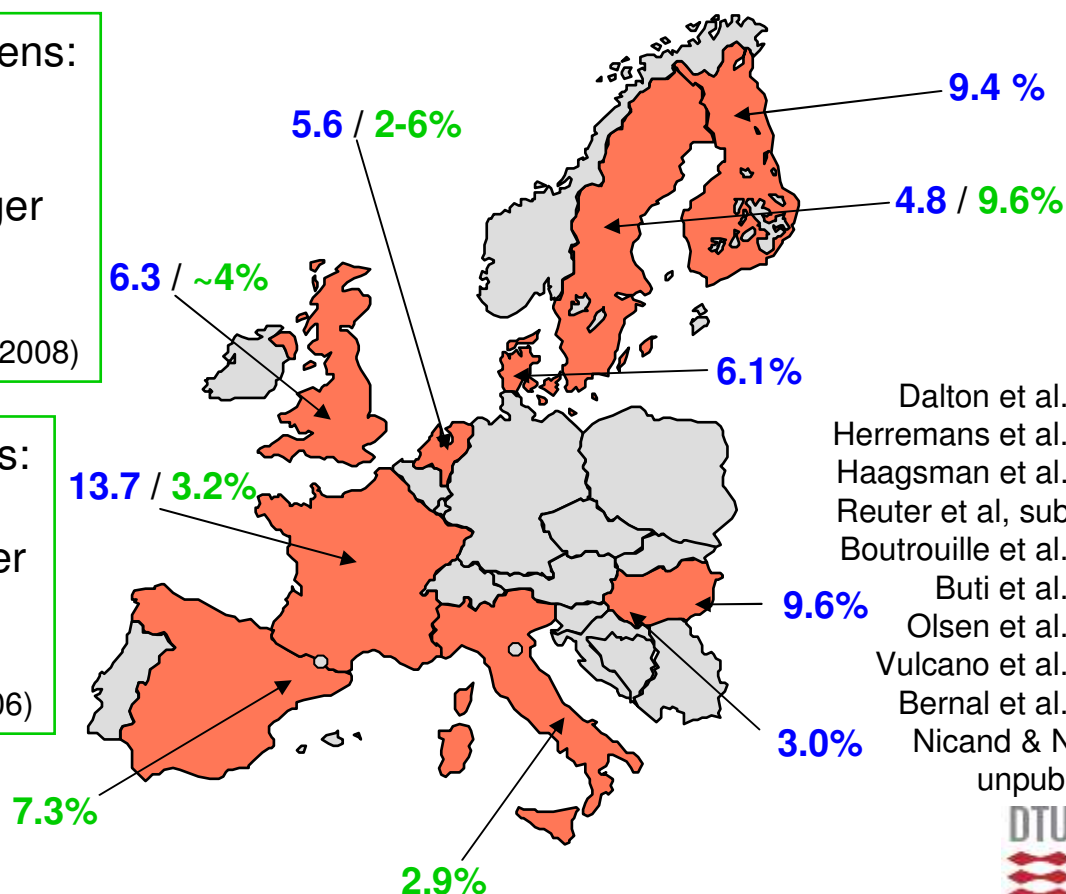
- ~ 11% for svinedyrelæger
- ~ 6% for ikke svinedyrelæger
- ~ 2% generel befolkning

(Bouwknegt et al., 2008)

Svensk studium af HEV seroprævalens:

- ~ 13.0% for svineproducenter
- ~ 9.3% for kontrol gruppen

(Olsen et al., 2006)

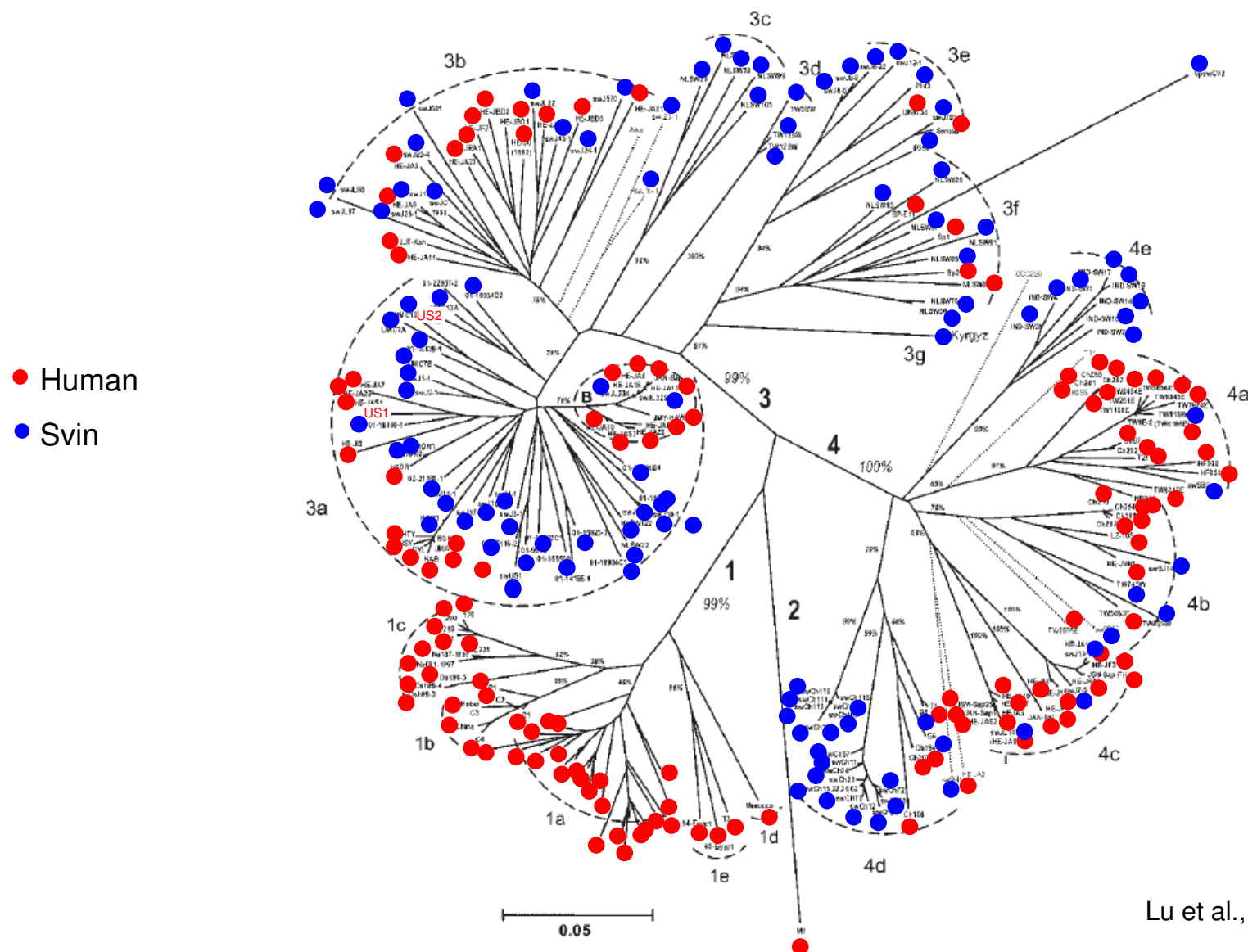


Dalton et al., 2007
 Herremans et al., 2007
 Haagsman et al., 2007
 Reuter et al, submitted
 Boutrouille et al., 2007
 Buti et al., 2006
 Olsen et al., 2006
 Vulcano et al., 2007
 Bernal et al., 1996
 Nicand & Norder, unpublished.

HEV inddeles i 4 genotyper

- **Genotype 1**
er årsag til de fleste infektioner i mennesker i endemiske områder som Asien og Afrika.
- **Genotype 2**
er årsag til infektioner i mennesker i endemiske områder som Mexico og Afrika.
- **Genotype 3**
er vidt udbredt i hele verden og identificeres med øget frekvens fra sporadiske tilfælde i mennesker fra lande i Europa, USA, Argentina, Japan og Australien.
Endvidere er genotype 3 blevet isoleret fra svin i mange af de samme lande.
- **Genotype 4**
findes primært i Asien og er her isoleret fra både mennesker og svin.

Fylogeni af humane og svine HEV sekvenser



HEV i svin

- 1990 Eksperimentielt studium viste at **human HEV** kunne **inficere svin** (Baylayan et al., 1990)
- 1997 HEV blev isoleret i grise fra USA og viste stor **sekvens homologi** til humane HEV sekvenser (Meng et al., 1997)
- 1998 **Svine HEV** isolat blev vist at kunne **inficere aber** (Meng et al., 1998)
- 1998 **Human HEV** isolat (US-2) der har høj genetisk lighed med svine HEV, blev vist at kunne **inficere SPF grise** (Meng et al., 1998)
- Herefter blev **HEV virus fundet i svin fra mange lande** over hele verden ved RNA detektion og/eller anti-HEV dektektion.

Data tyder på at HEV er i stand til at inficere på kryds af artsbarrieren

HEV i svin

- 2003 HEV RNA blev detekteret i 7 ud af 363 (1,9%) pakker med **svinelever** solgt i en **japansk** fødevarebutik (Yazaki et al., 2003)
- 2007 HEV RNA blev detekteret i 14 ud af 127 (11%) pakker med **svinelever** solgt i en **amerikansk** fødevarebutik (Feagins et al., 2007)
- 2007 Virus fra HEV kontamineret **svinelever** blev vist at være **infektiose** i svin (Feagins et al., 2007)

Smittekilder for HEV i mennesker

- Vandbårne HEV infektioner
 - Kendt fra endemiske områder, hvor HEV overføres med kontamineret drikkevand dvs. **fækal-oral** overførelse
- Fødevarebåren HEV infektion
 - 9 ud af 10 patienter med akut hepatitis E fra 2001 til 2002 i Japan havde **indtaget grillet eller underkogt svinelever** 2 – 8 uger før udbrud af sygdom (Yazaki et al., 2003).
 - Et HEV svineleverisolat var **100% identisk** med et HEV isolat fra en 86 årig patient (Yazaki et al., 2003).

HEV i danske svin

Præliminære resultater fra en dansk undersøgelse

- serumprøver fra danske søer og deres afkom for forekomsten af HEV
- fæcesprøver fra grise for forekomst af HEV

Anti-HEV IgG i serum fra danske søer

Anti-HEV status af 71 testet besætninger		Antal besætninger	%
Positive	3 ud af 3	34	
	2 ud af 3	23	
	1 ud af 3	8	
	I alt	65	92
Negative		7	8

Af **213** undersøgte søer var **156** anti-HEV IgG positive dvs. **73%**

Seroprævalens af HEV i søer

Reference	Dette projekt	Seminati et al., 2007	Banks et al., 2004	Banks et al., 2004
Land	Danmark	Spanien	UK	Sverige
% HEV seroprævalens				
Dyr	73	60,8	85,5	58
Besætning	92	97,6		

Detektion af HEV RNA

- Designet et **real time RT-PCR** assay til detektion af HEV RNA
- HEV assayet kan detektere alle 4 HEV genotyper
- HEV assayet kan adskille genotype 3 og 4 fra genotype 1 og 2

Detektion af HEV RNA i serum fra smågrise fra de anti-HEV IgG testet besætninger

HEV status af besætning	Antal grise testet	Antal PCR positive grise	% HEV positive	Antal besæt. testet	Antal PCR positive besæt.	% HEV positive
Anti-IgG positive	44	10	23	22	7	32
Anti-IgG negative	10	1	10	5	1	20

HEV RNA i fæcesprøver fra danske grise

Alder (uger)	Antal grise testet	Antal PCR positive grise	% HEV positive	Antal besæt. testet	Antal PCR positive besætninger	% HEV positive
3 – 8	25	5	20	16	4	25
8 – 12	35	20	57	13	8	62
12 - 22	12	8	67	5	5	100
Total	72	33	46	34	17	50

Prævalens af HEV RNA i fæces fra grise

Reference		Dette projekt	Yu et al., 2008	Fernández-Barredo et al., 2007	Deus et al., 2007	Banks et al., 2004	Huang et al., 2002
Land		Danmark	Korea	Spanien	Spanien	UK	USA
	Alder (uger)	% HEV positive					
	3 – 8	20		41	12,3		34,7
	8 – 12	57	17			22,5	
	12 - 22	67		5			
Total		46	17	17,4	12,3	22,5	34,7
Genotype		3 eller 4	3	3	3	3	3

Opsamling

- Er HEV en zoonose i svin?
 - Der ses en stigning i mængden af data der tyder på det
 - HEV kan inficere på kryds af artsbarrieren
 - Høj sekvens homologi af HEV isolater fra mennesker og svin
 - Patienter har udviklet akut hepatitis der sandsynligvis skyldes indtagelse af HEV kontamineret fødevarer
- HEV i danske svin
 - Foreløbige resultater tyder på at HEV er vidt udbredt i danske svin
- Flere undersøgelser er nødvendige for at afgøre betydning af HEV i danske svin
 - Betydning af HEV som zoonose i Danmark?
 - Betydning af HEV som veterinært patogen?
- Det er dog værd at bemærke at HEV også er identificeret i andre dyr som:
 - Vildsvin, hjorte, køer, får, kameler, heste, hunde, katte og rotter (Mushahwar, 2008).

Projektdeltager

- Veterinærinstituttet DTU - Danmark
 - Lars E. Larsen
 - Charlotte K. Hjulsager
 - Solvej Ø. Breum
- Statens Serum Institut - Danmark
 - Blenda Elisabeth Böttiger
- Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA) – Spanien
 - N. De Deus
 - J. Segalés