

Zoonotiske Aspekter af **Hepatitis E Virus** i Danmark

Jesper Schak Krog, Ph.D

DVHS 2013



DTU Vet
National Veterinary Institute

DTU Food
National Food Institute

Presse



Hepatitis i danske svin: Derfor kan du alligevel spise pølse

Bente Kjær, bekj@tv2.dk 26. september 2013, 09:30

Ingeniøren

Nyheder | Blogs | Debat | Jobfinder | Avisen | Kursusguide | Ingeniøren+

Sektioner: Biotek Byggeri Elektronik Energi & miljø Forskning Fødevarer IT Karriere Produktion Rumfart Transport

Smitsom levervirus fundet i danske svin

DTU-afhandling påviser hepatitis E i svinelever på slagteriet og i køledisken. Gravide, som bliver smittede, har 20 procent risiko for at dø.

Af [Thomas Djursing](#) 27. sep 2013 kl. 05:02



Levervirus kan være farlig for gravide

En levervirus, hepatitis E, der i sjældne tilfælde kan udvikle sig dramatisk hos gravide, er fundet i flere svin på danske slagterier, skriver avisen Ingeniøren.

Ekstra
Bladet

17. sep. 2013

Smitsom levervirus fundet i danske svin

Fund af hepatitisvirus, der kan smitte mennesker, kan forklare, at hver femte dansker har dannet antistoffer

Oversigt

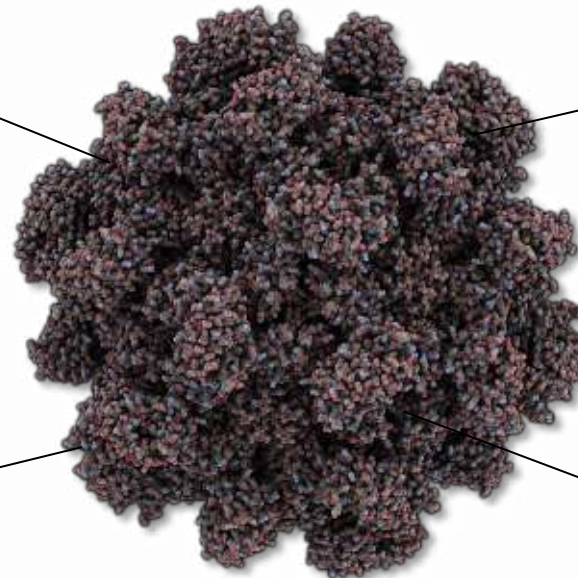
- Introduktion til HEV
 - Mennesker
 - Grise
 - Zoonose
- Potentielle smitteruter
- Resultater:
 - HEV i grise
 - Effekt af maternelle antistoffer
- Konklusion
- Bonus
 - Virus i miljøet
- Tak



Hepatitis E virus (HEV)

Ikke kappeklædt
(Stabil)

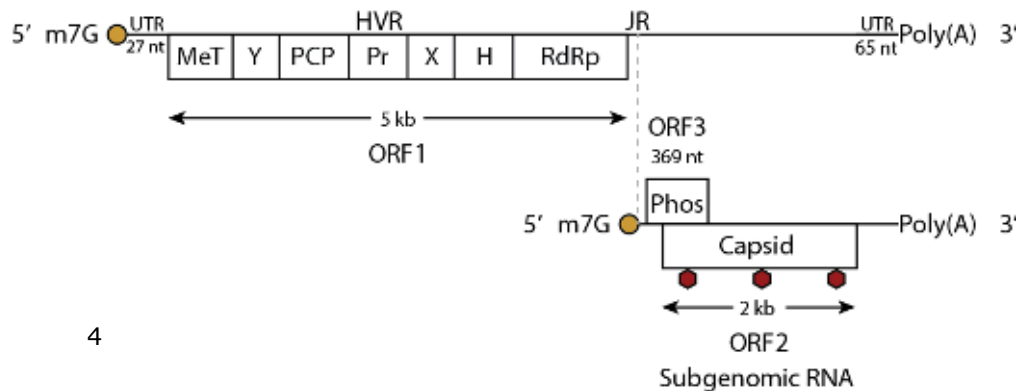
Familie: *Hepeviridae*



Udskilles fækalt

RNA, 7.2 kb

34 nm



HEV - Historie og kliniske manifestationer i mennesker

- Blev isoleret første gang i 1983 (Belayan, 1983)
- Vandbårne epidemier og lokale udbrud i østen (Indien, Pakistan, Kina) samt Afrika (Flygtningelejre)
- HEV forårsager en akut selvbegrænsende infektion
 - Kronisk i immunsupprimerede patienter
- Symptomer
 - De fleste er (antageligt) asymptomatiske
 - Mild (hovedpine, kvalme, mavesmerter m.fl..)(madforgiftning)
 - Fulminant hepatitis (leversvigt, fatal)



Hepatitis E virus i mennesker

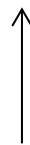


20 %



2 %

Case fatality rate



HEV
Diagnostics

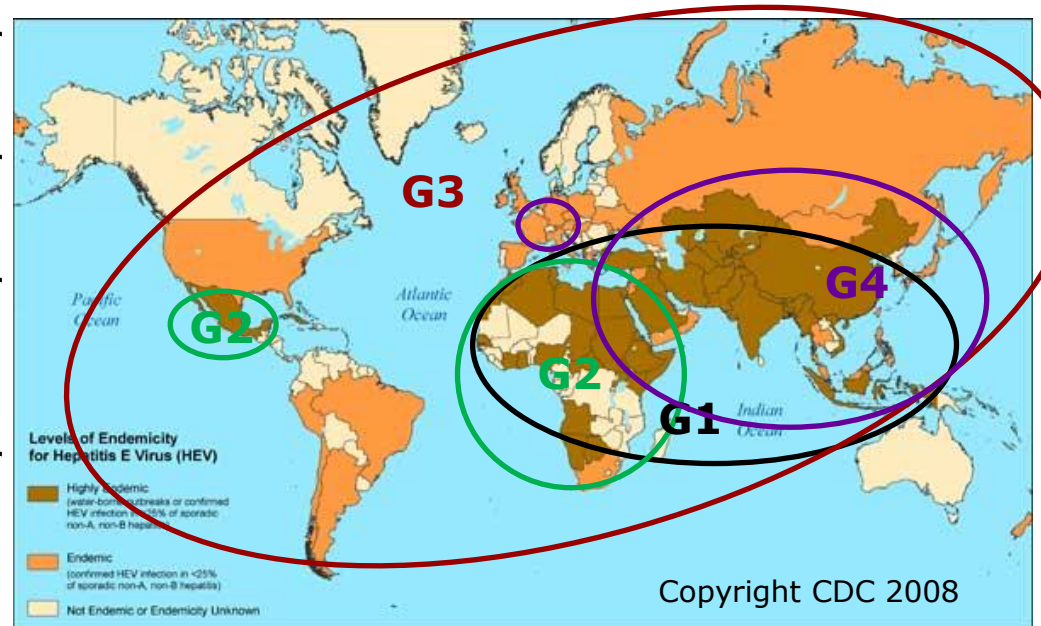


I de seneste år blev der rapporteret om flere tilfælde hvor patienten ikke havde rejst.

HEV blev fundet i grise.

Hepatitis E virus genotyper

- Genotype 1 (**G1**) – Mennesker
- Genotype 2 (**G2**) – Mennesker
- Genotype 3 (**G3**) – Mennesker og grise (andre pattedyr)
- Genotype 4 (**G4**) – Mennesker og grise

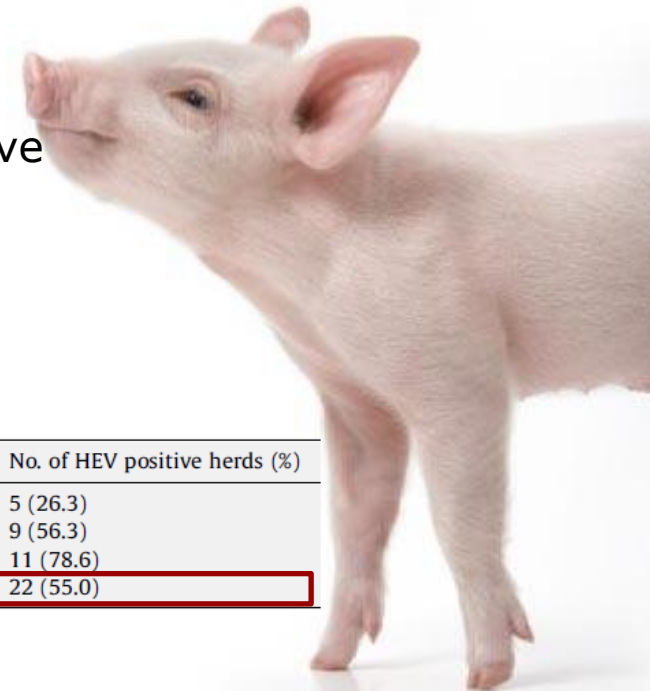


20 %



HEV i grise

- HEV er fundet i grise i det meste af verden (der hvor man har undersøgt)
- Spanien 1985-97: 98% af svinebesætningerne var positive HEV IgG (Casas et al. 2009)
- **49.5%** af 4 – 22 uger gamle danske grise udskiller HEV (RNA) fækalt (Breum et al, 2010)
- ~92% af de danske svinebesætninger er HEV positive
 - Antistof niveau
- Grise inficeret med HEV er asymptomatiske.



Detection of HEV RNA in faeces of Danish pigs.

Age (weeks)	No. of pigs tested	No. of HEV positive pigs (%)	No. of herds tested ^a	No. of HEV positive herds (%)
4–8	32	7 (21.9)	19	5 (26.3)
9–12	33	18 (54.5)	16	9 (56.3)
13–22	32	23 (71.9)	14	11 (78.6)
Total	97	48 (49.5)	40	22 (55.0)

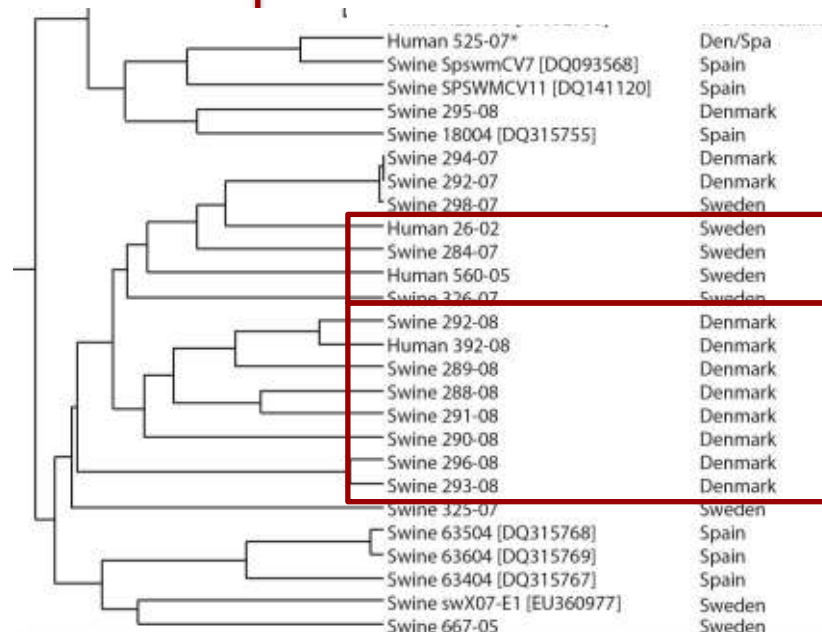
^a Some herds are represented in more the one age group.



Overførelse fra grise til mennesker?

Ikke kun landmænd med svinebesætninger

Age, years	Farmers (1983)		1983		Blood donors	
	No. of persons who were anti-HEV positive/ no. of persons tested	Percentage of persons who were anti-HEV positive (95% CI)	No. of persons who were anti-HEV positive/ no. of persons tested	Percentage of persons who were anti-HEV positive (95% CI)	No. of persons who were anti-HEV positive/ no. of persons tested	Percentage of persons who were anti-HEV positive (95% CI)
<25	1/11	9.1 (0.2-42)	1/11	9.1 (0.2-42)	0/28	0.0 (0-12)
25-29	6/18	33.3 (13-59)	5/22	19.0 (8-45)	1/37	2.7 (0.1-14)
30-34	6/21	28.6 (11-52)	8/25	32.0 (15-54)	3/36	8.3 (2-22)
35-39	12/28	42.9 (24-63)	7/21	28.6 (15-57)	9/67	13.4 (6-24)
40-44	16/34	47.1 (30-65)	9/25	36.0 (18-57)	9/69	13.0 (6-23)
45-49	28/51	54.9 (40-69)	10/22	42.9 (24-68)	17/72	23.6 (14-35)
50-54	21/44	47.7 (33-63)	2/14	14.3 (2-43)	15/62	24.2 (14-37)
55-59	21/32	65.6 (47-81)	8/16	50.0 (26-75)	30/58	51.7 (36-66)
>59	33/47	70.2 (55-83)	5/11	45.5 (17-77)	10/27	37.0 (19-58)
All	144/283	50.3 (45-57)	55/187	31.5 (26-41)	94/458	20.6 (17-25)



PB. Christensen et al. 2008

Har dyrlæger højere risiko for at blive inficeret?

- Amerikansk studie (Meng et al. 2002)
- Serumprøver fra 295 svinedyrelæger og 400 jævnaldrende bloddonorer blev sammenlignet (serologi).
 - 27 % af dyrlæger var HEV positive
 - 18 % af bloddonorer var HEV positive
- Dyrlæger 1.5 gange højere risiko for at blive inficeret med HEV ($p=0,03$)
- Dyrlæger der rapporterede at de havde stukket sig på en kanyle brugt i svin, havde 1,9 gange højere prævalens end bloddonorer



Undersøgelse af transmissionsruter

Undersøgelse af transmissionsruter



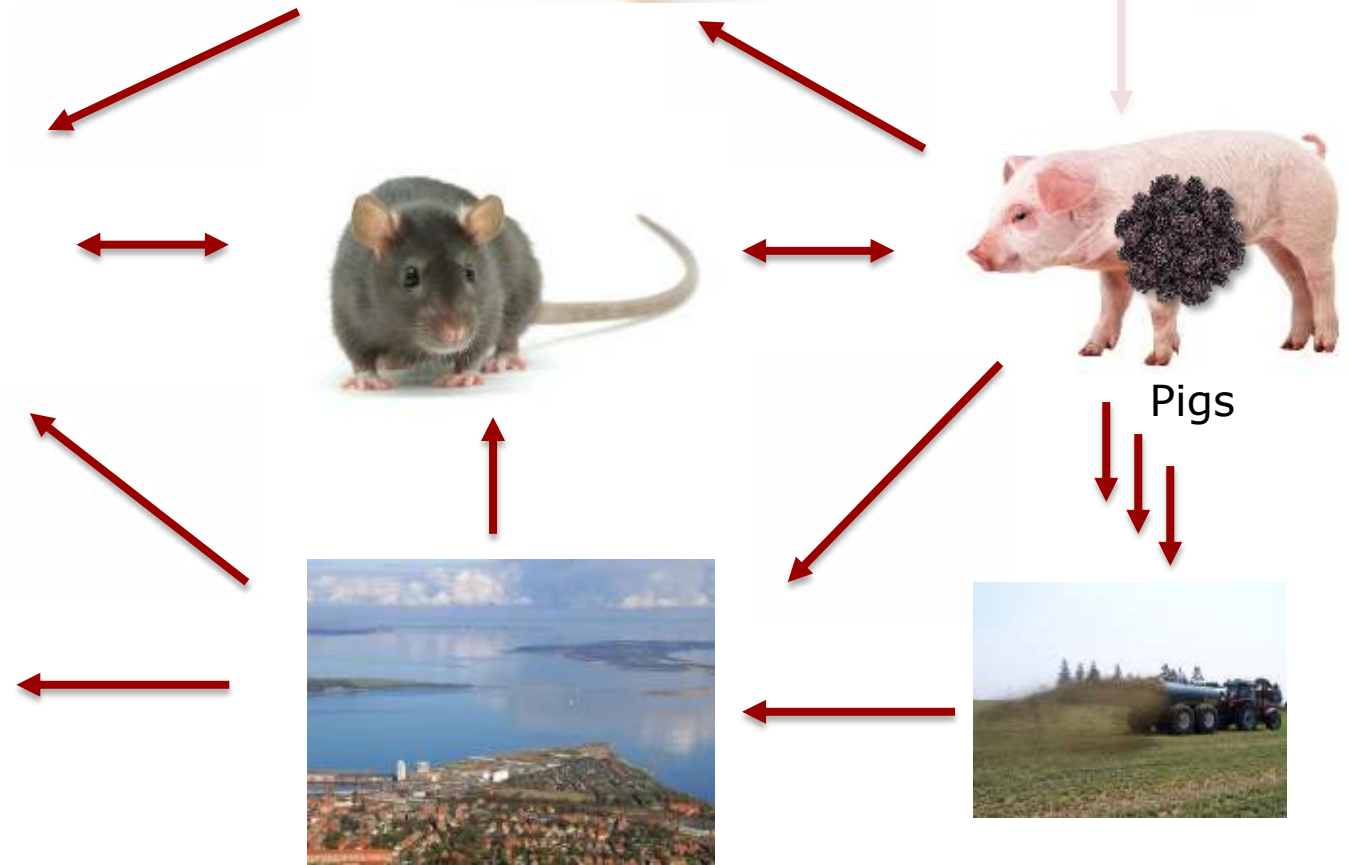
20 %



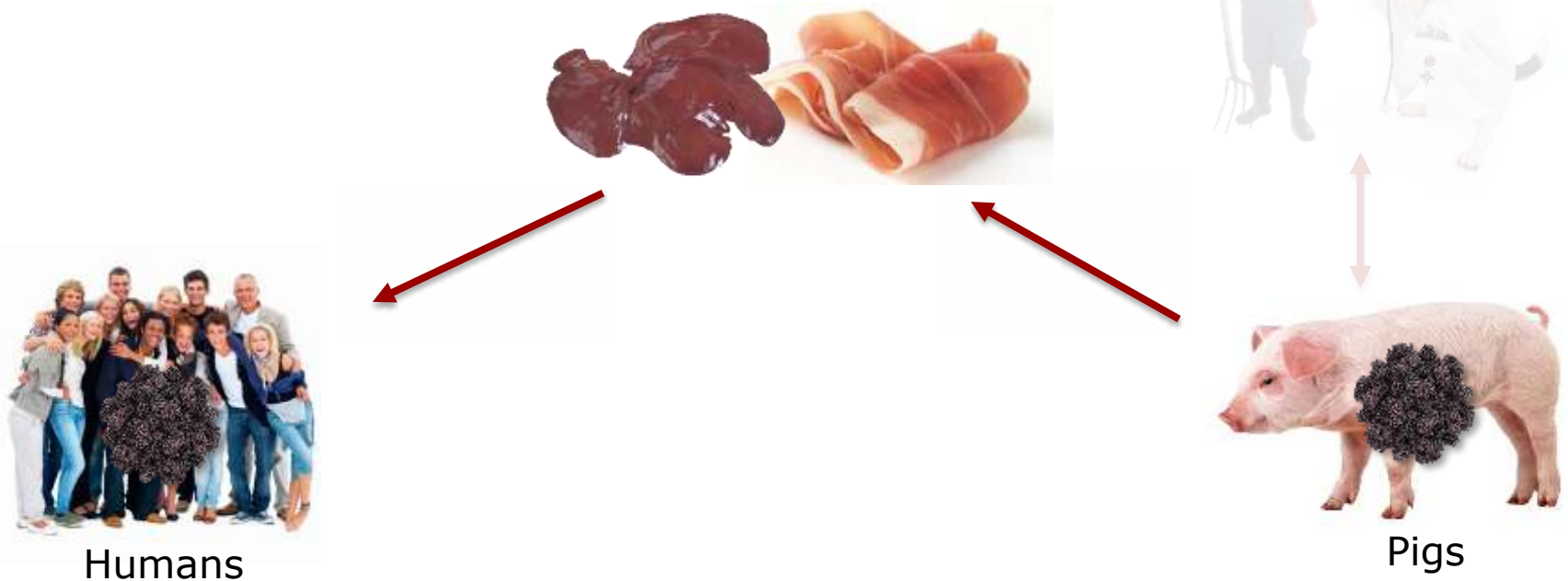
Humans



Pigs



Undersøgelse af transmissionsruter





HEV I GRISE

Et longitudinelt studie

Formål

- Er HEV tilstede ved slagting af svin?
 - Har maternelle antistoffer en indvirkning på HEV forløbet i grise?
- Er HEV tilstede i danske madprodukter indeholdende svin?

Design

- Gødningsprøver og blodprøver

Prøvetagning hver anden uge start efter 1 uge



Uge 20



Prøver tages fra soen 2 uger før farring

Tidslinje



Grise flyttet uge 9-12



De tre grupper

- 67 søer blev testet, alle var positive for anti-HEV Ab's
- Søerne blev grupperet på baggrund af deres antistof **niveau**
- 12 søer blev udvalgt og placeret i tre grupper. (En so ekskluderet)
 - Lavt antistof niveau
 - Middel
 - Højt

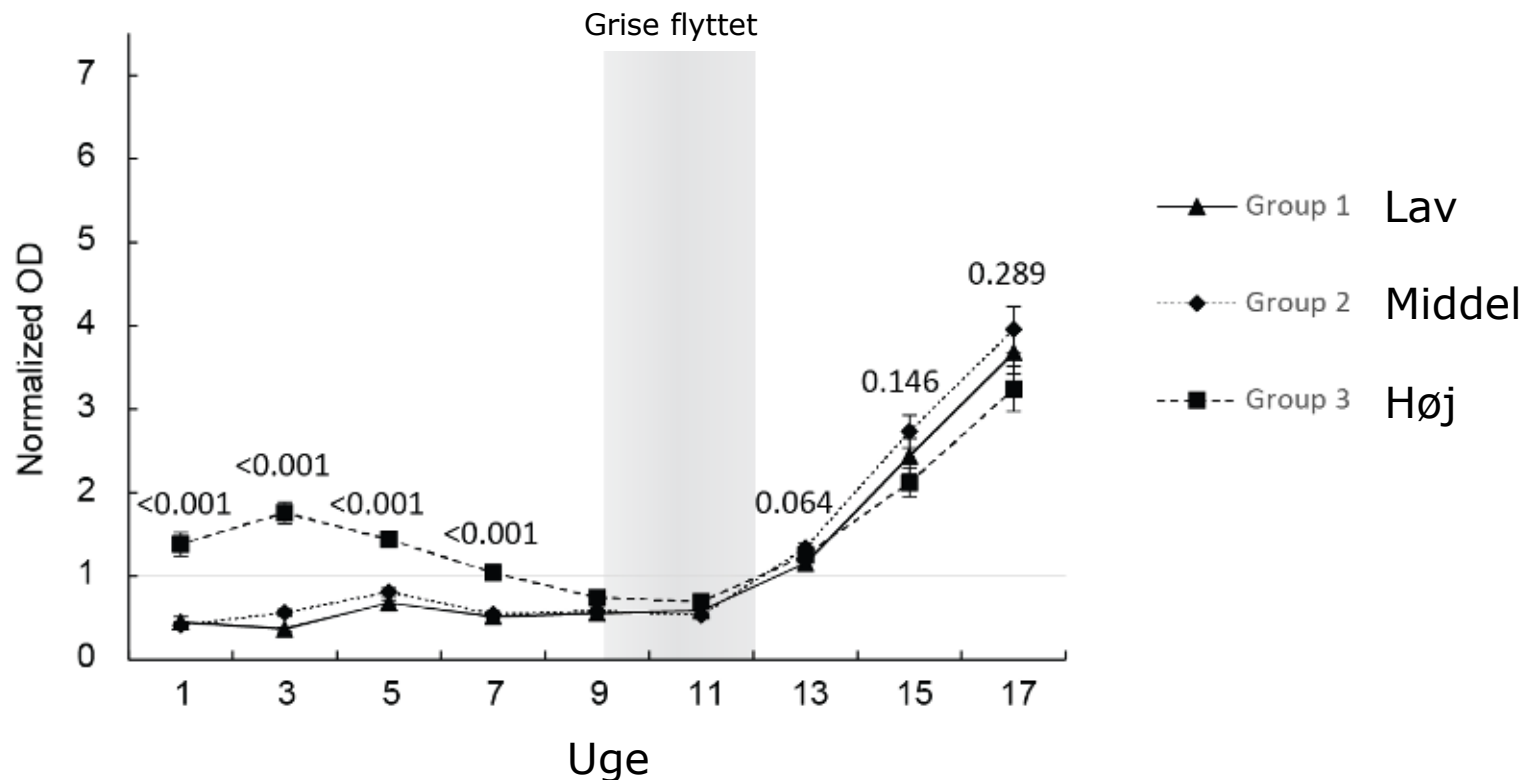
Group	low level Ab (group 1)				Mid level Ab (group 2)			High level Ab (group 3)			
Sow ID	3399	3545	3485	3681	3266	3699	3548	3552	3532	3292	3145
OD (norm.)	1.3	1.4	1.4	1.4	2.5	2.8	2.9	5.8	6.1	6.9	11.6
# Piglets (in study/born)	8/8	15/19	6/10	9/10	10/11	8/10	15/18	8/10	9/10	8/10	8/10
Total # pigs group	38				33			33			

104 smågrise

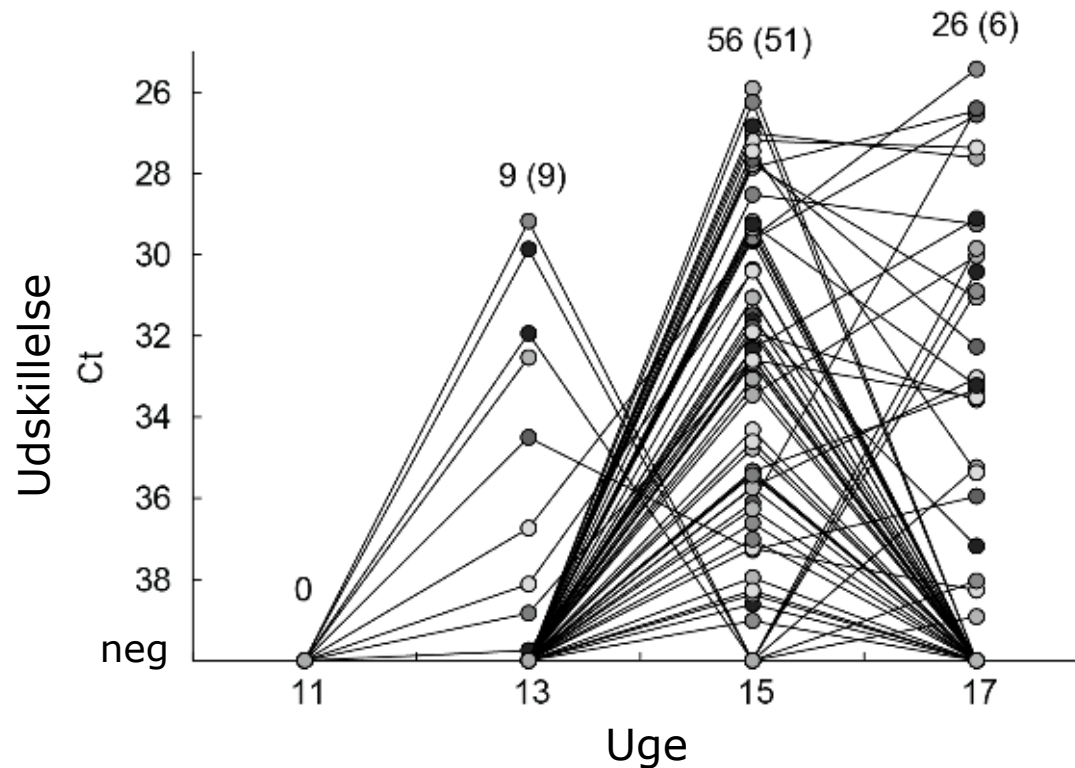


Resultater – Antistof niveau i smågrise

- Smågrise fra søer med højt antistof niveau, havde selv et højere niveau ind til uge 9
- Der var ingen forskel på antistofniveauet efter uge 11

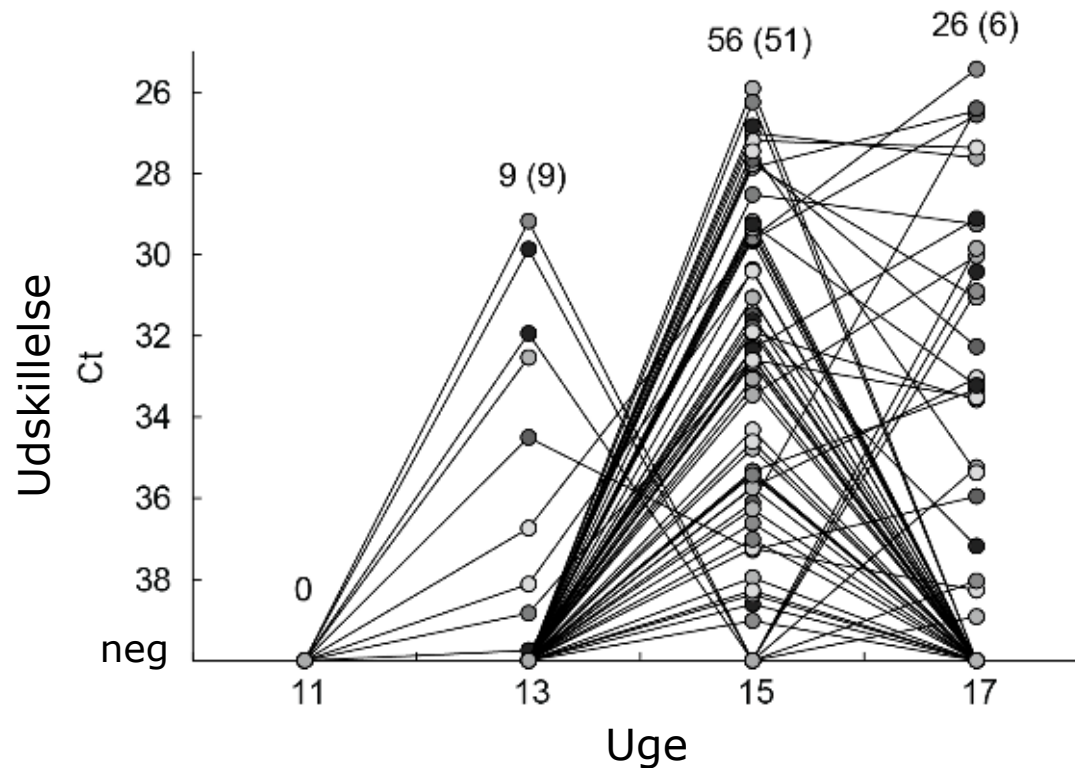


Resultater – HEV udskillelse



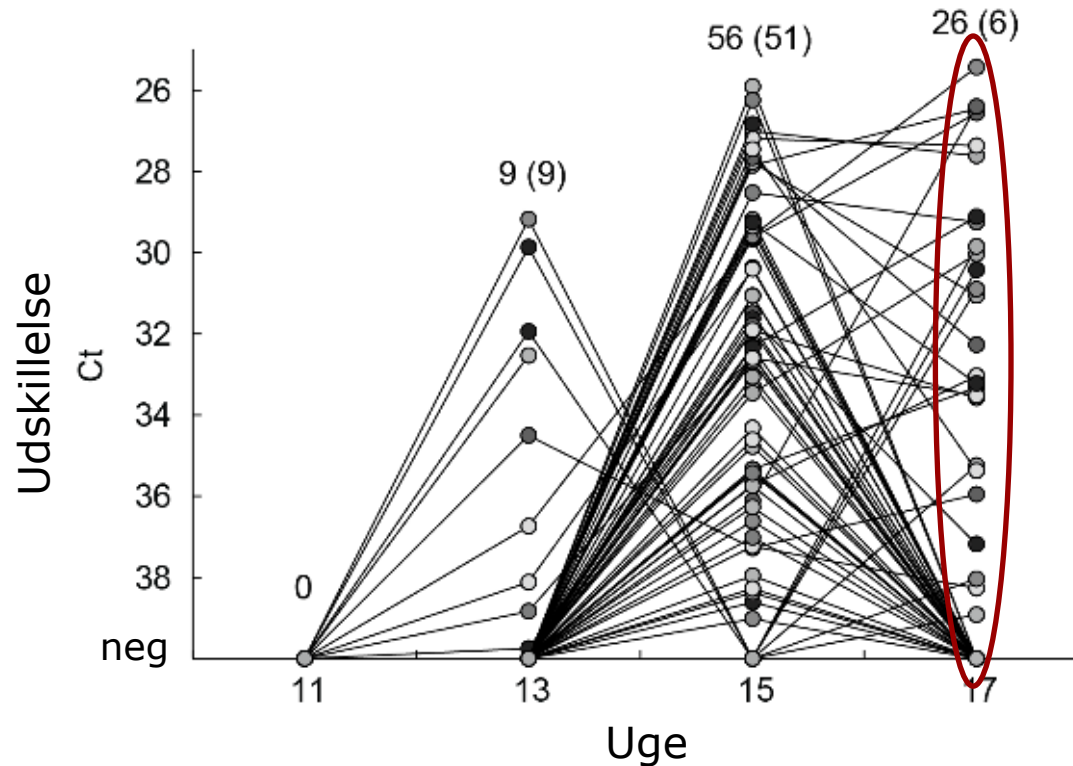
	Lav	Middel	Høj	
	Group 1	Group 2	Group 3	Total
Week 13	2	6	1	9
Week 15	21	17	13	51
Week 17	4	1	1	6
Total shedders	27/38 (73.7%)	24/33 (72.7 %)	15/33 (45.5 %)	66/104 (63.5 %)

Resultater – HEV udskillelse



	Lav	Middel	Høj	
	Group 1	Group 2	Group 3	Total
Week 13	2	6	1	9
Week 15	21	17	13	51
Week 17	4	1	1	6
Total shedders	27/38 (73.7%)	24/33 (72.7 %)	15/33 (45.5 %)	66/104 (63.5 %)

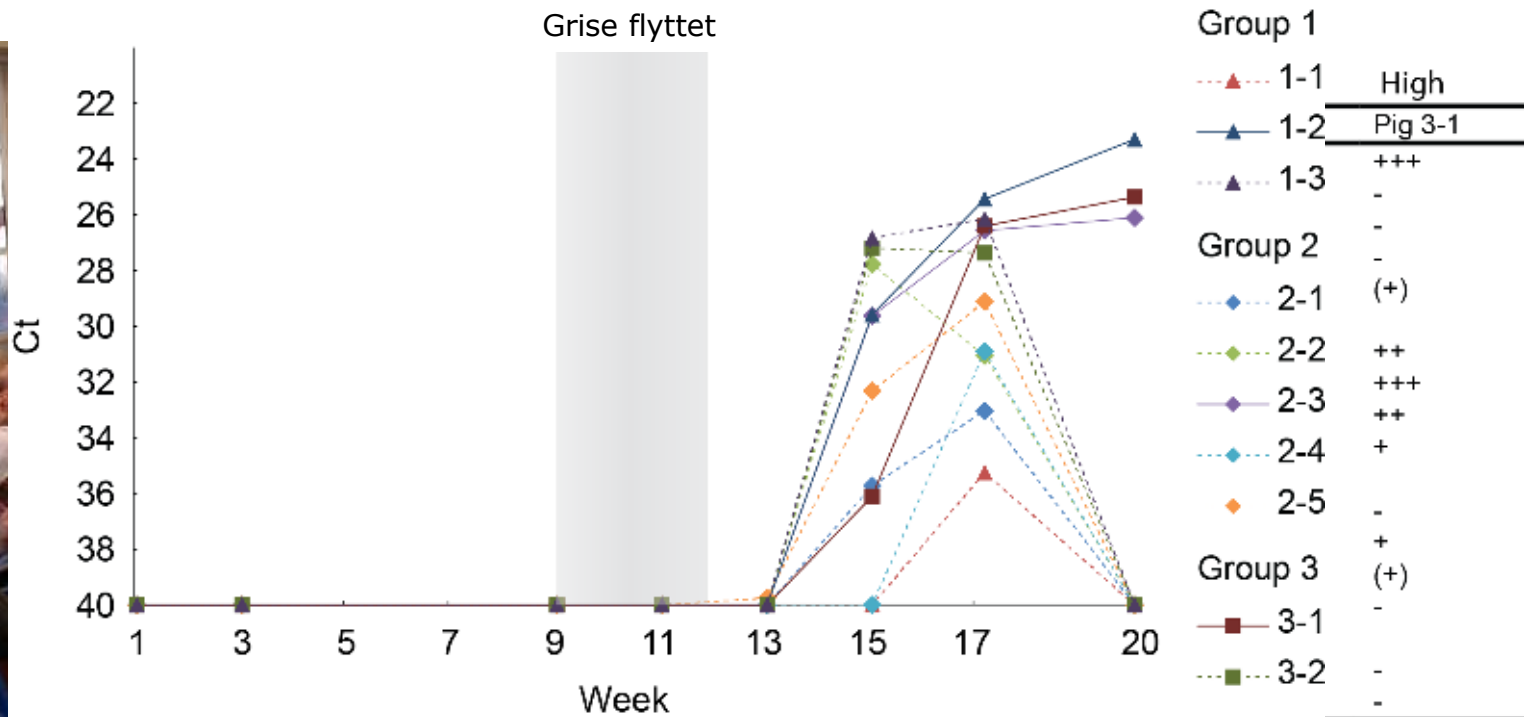
Er HEV til stede ved slagtning?



10 af de grise der var positive i uge 17 blev obduceret

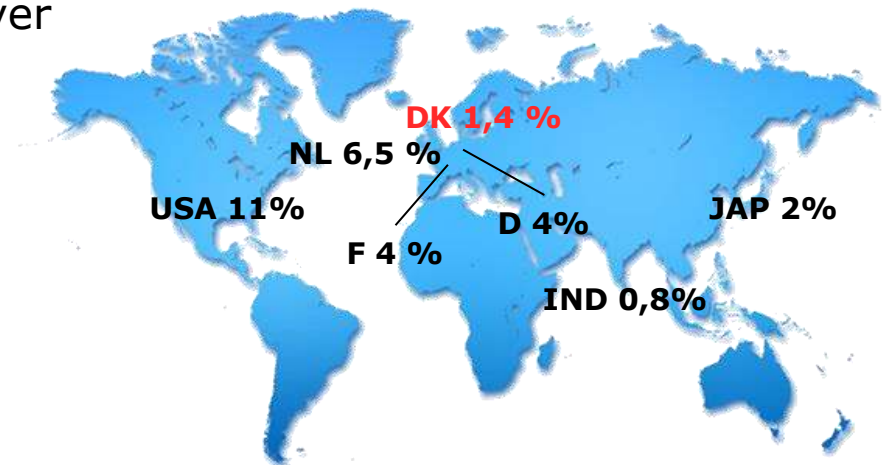
Obducerede grise

- 3 ud af 10 dyr var stadig positiv I fæces
- De samme 3 dyr havde positive vævsprøver
- De øvrige dyr var negative I alle prøver



Svinelever I danske butikker

- Arbejdet blev udført af Camilla Bitsch Larsen (Ba. Studerende)
- 73 fra 5 forskellige slagterier blev indkøbt fra 7 forskellige butikker
- Alle grise var ifølge mærkningen opdrættet I DK
- En positiv prøve 1.4 % ($CI_{95\%}$ of]0 - 4.1%])
- indeholdt **10^9 genom-kopier** pr. g lever



Konklusion

- Højt niveau af maternelle antistoffer:
 - Lavere antal af HEV udskillere
 - Forhindrer ikke HEV infektion
 - Ingen effekt på HEV ved slagtning
 - Ingen effekt på tidspunkt for infektion
- Danske svin kan være positive ved slagtning
- Kun grise positive for HEV i fæces ved slagtning var også positive i væv (men ikke i muskler/kød)
- HEV findes i svinelever købt i butikker



Perspektiver

- Kan vi forhindre at HEV indtræder I fødevare produktionen?
 - Vaccination af søer?
 - Vaccination af grise? – inducere steril immunitet
 - Udryddelse?
 - Teste og fjerne inficerede dyr ved slagting?
- Kan vi undgå menneskelig infektion?
 - Undgå utilstrækkeligt varmebehandlet svinelever
 - Vaccination



Handlinger



Menneskelig påvirkninger



Risk assessment/management

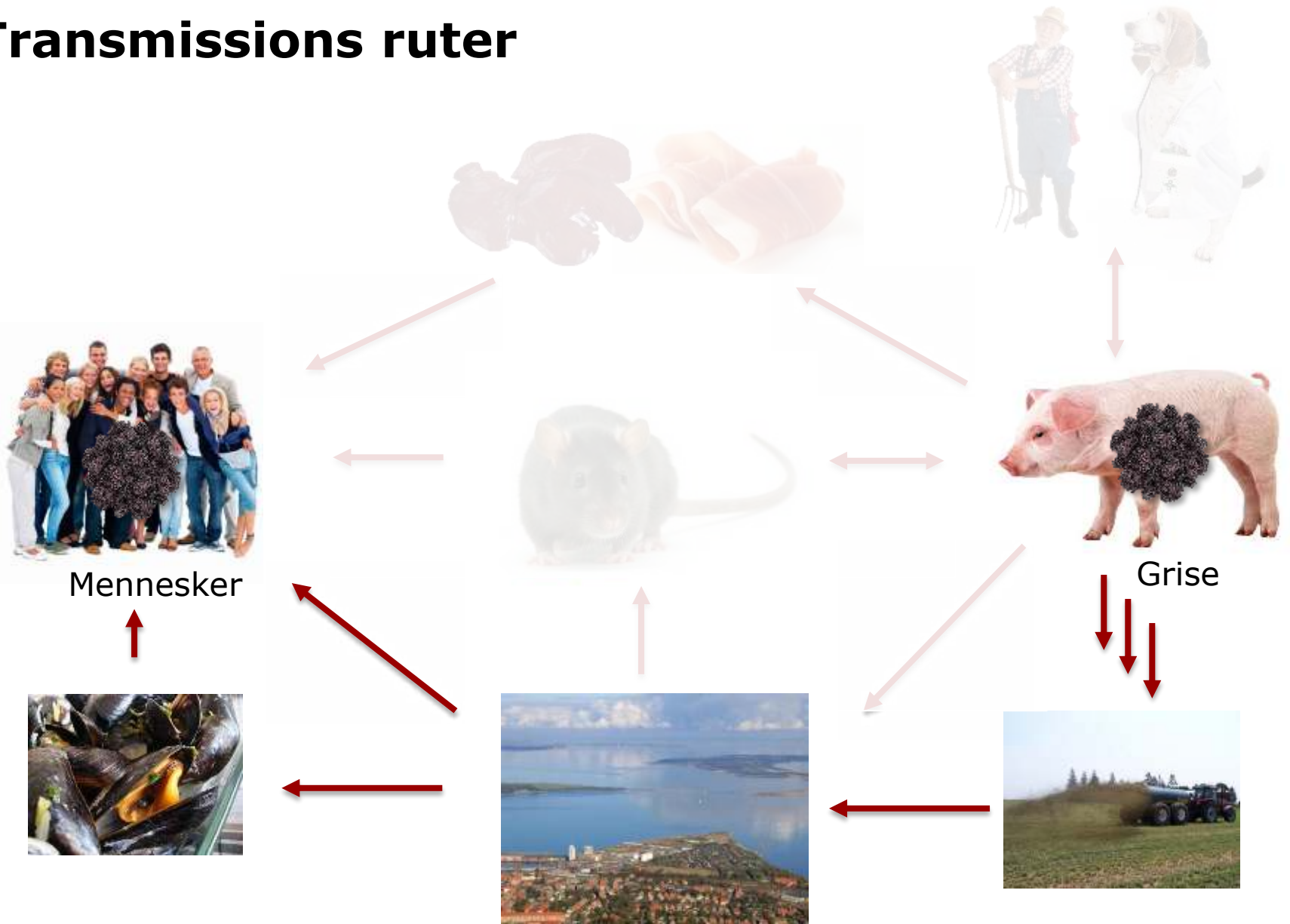
Rådgive offentligheden

International efterspørgelse



VIRUS I MILJØET

Transmissions ruter



Gyllespredning i Danmark

1.5 million



12 million



26 millioner ton gylle

60% af Danmarks areal bruges til landbrug

~1 kg gylle pr m²

Indeholder mikroorganismer



Formål

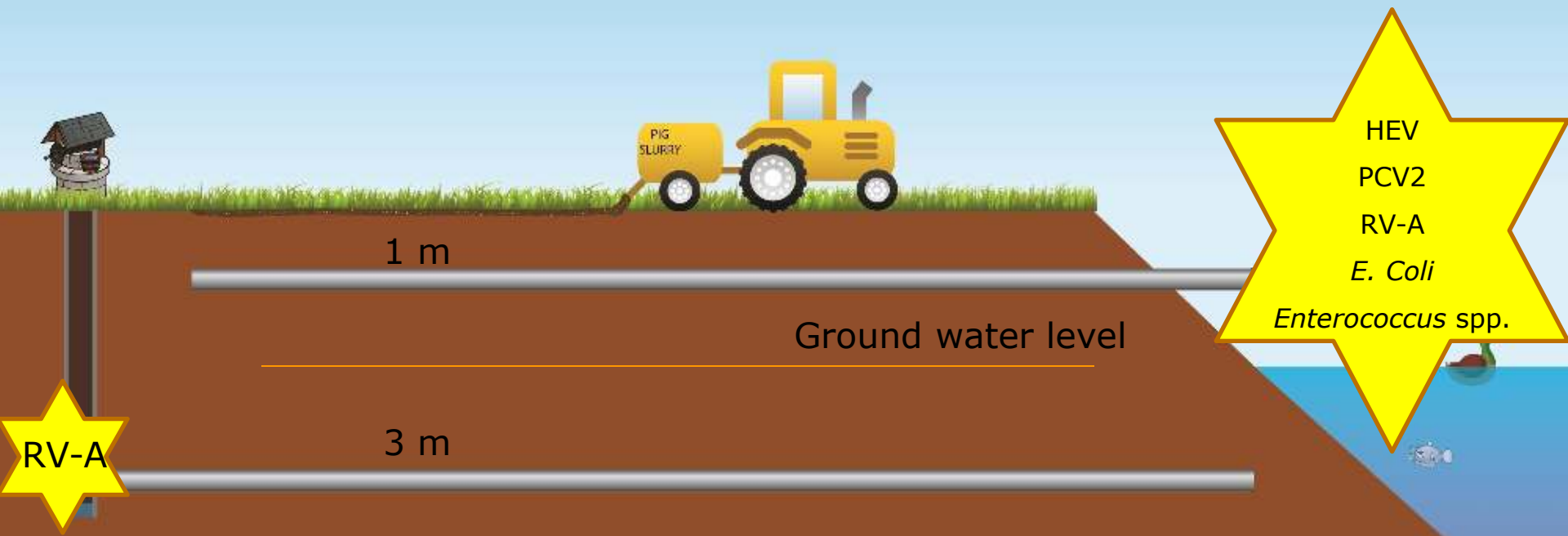
- Migrerer virus ned i drænvandet efter det er spredt på en mark via gyllen?
- Migrerer det til grundvandet?
- Kan virus genfindes i muslinger i fjorde



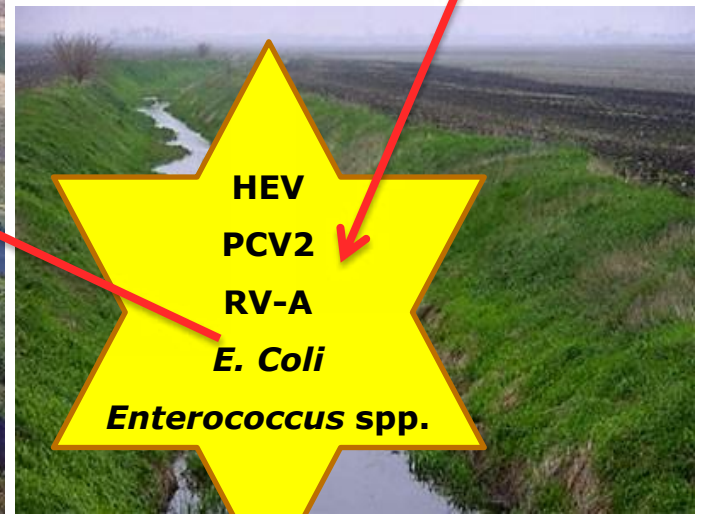
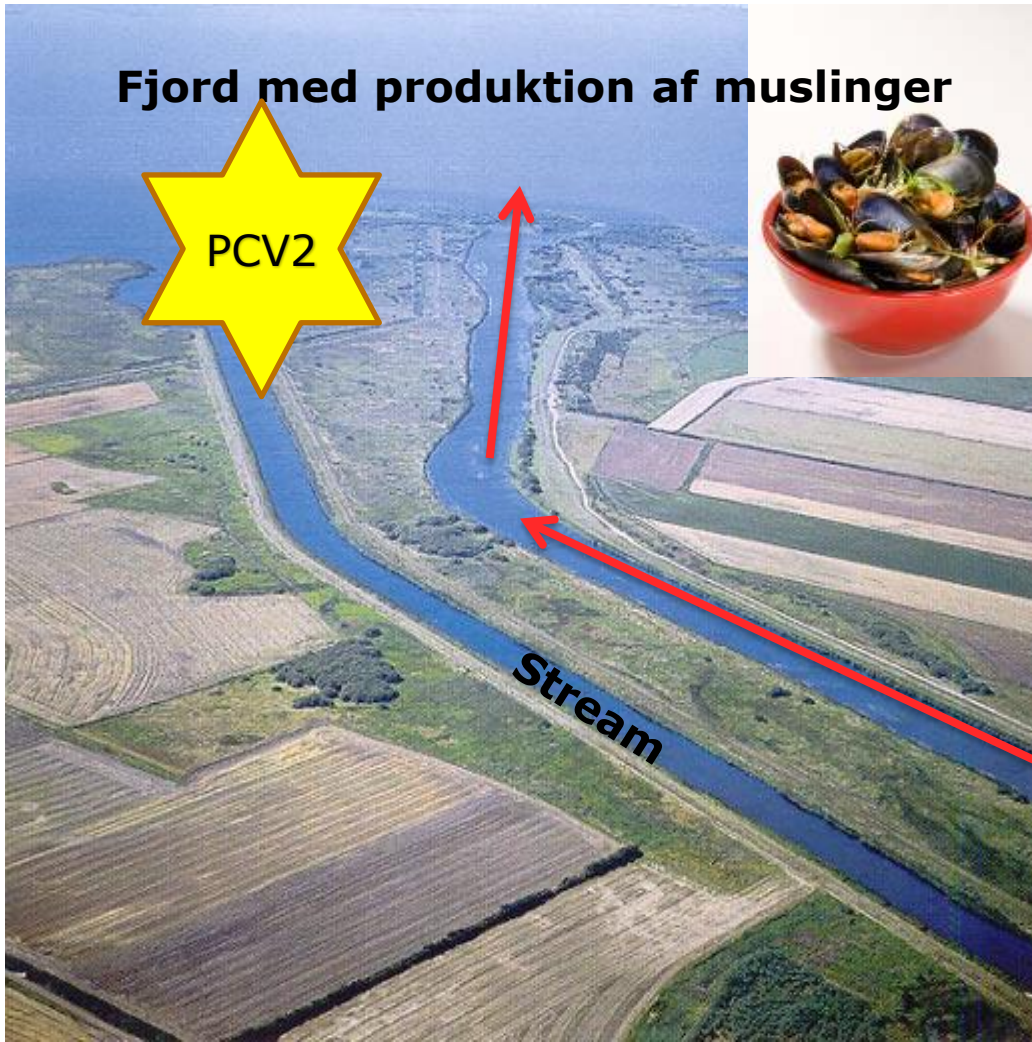
Migration af virus gennem jord

Alle mikroorganismer fundet i gylle blev fundet i drænvand

Rotavirus blev fundet i grundvand



HEV i vandmiljøet





- Ministeriet for fødevarer, landbrug og fiskeri DFFE for finansiering
- Markku Johansen (VSP)
- Birgitta Svensmark (Kjellerup)
- Svend Haugegaard (Kjellerup)
- Lars og Tommy (Svinbesætningsejere)
- Vibeke Møgelmoose (L&F)
- Lene Sørensen (L&F)
- Anita Forslund (KU)
- Vejledere
 - Lars Erik Larsen
 - Solvej Østergaard Breum
 - Anna Charlotte Schultz