

VIDENS KAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ner med BMI større end 30 og normal nyrefunktion kan dosisøgning overvejes (**Tabel 4**). Gentamicin bør doseres efter patientens korrigerede vægt (Tabel 4). Der findes ingen studier vedrørende metronidazol og overvægt [19].

Korrespondance: *Søren Salomon*, Langelinie 59, DK-5230 Odense M.
E-mail: salomon@dadlnet.dk

Antaget: 12. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis on colorectal surgery: a systemic review of randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 1998;2:1-110.
- Mittelkötter U. Antimicrobial prophylaxis for abdominal surgery: is there a need for metronidazole? *J Chemother* 2001;13:27-34.
- Fearon KCH, Ljungqvist O, Meyenfeld von M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466-77.
- Dansk Kirurgisk Selskab. Danish Colorectal Group. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2001-2002. Dansk Kolorektal Cancer Database www.kirurgisk-selskab.dk /juli 2006.
- Gotttrup F, Diederich P, Sørensen K et al. Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery. *Am J Surg* 1985;149:317-22.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.
- Frimodt-Møller F. Aminoglykosider til kritisk syge patienter – og andre. *Ugeskr Læger* 2004;49:4496.
- Søgaard P. The epidemiology of antibiotic resistance in three species of the enterobacteriaceae and the relation to consumption of antimicrobial agents in Odense University Hospital. *Dan Med Bull* 1989;36:65-84.
- Emborg H-D, Heuer OE, Larsen PB. DANMAP 2004. www.dfvf.dk /juli 2006.
- Wong PF, Gilliam AD, Kumar S et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD004539.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM et al. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy. 35. edition. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc., 2005.
- Makantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D et al. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther* 2004;26:271-81.
- Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:333-9.
- Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics. Second edition. Pennsylvania: Lea & Fibiger, 1989:78-100.
- Sprandel KA, Schriever CA, Pendland SL et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of intravenous levofloxacin at 750 milligram and various doses of metronidazol in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4597-605.
- Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM et al. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3026-30.
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC et al. Experience with once daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42.
- Madsen H, Brøsen K, Frimodt-Møller N et al. Antibiotika og overvægt. *Ugeskr Læger* 2005;67:2266-9.
- Forse RA, Karam B, MacLean LD et al. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750-7.

Hepatitis E i Danmark

Læge Anja Pedersen & overlæge Erik Christensen

Bispebjerg Hospital, Intern Medicinsk Klinik I

Hepatitis E-virus (HEV)-infektion er en sjælden sygdom i Danmark. Med tiltagende rejseaktivitet til og fra endemiske områder kan vi forvente flere tilfælde af sygdommen i fremtiden. På denne baggrund ønsker vi at orientere om hepatitis E med udgangspunkt i to nyere sygehistorier.

Sygehistorier

I. En 34-årig kvinde med pakistansk baggrund blev indlagt på Kirurgisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, på mistanke om galdesten efter en uge varende hudkløe, ikterus og konstante, trykkende smerter under højre kurvatur samt almen sygdomsfornemmelse. Patienten havde inden indlæggelsen været febril med en temperatur på op til 39 grader. To måneder tidligere havde hun været i Pakistan på besøg i tre uger,

hvor hun var syg enkelte dage med kvalme, opkastninger og diare. Der var ingen misbrugsanamnese, seksuelle kontakter eller medicinforbrug. Patienten var ved indlæggelsen upåvirket og afebril. Biokemisk var der tegn på akut parenkymatøs leverlidelse med aspartat-aminotransferase (ASAT) på 1.867 U/l, basisk fosfatase på 722 U/l, amylase på 213 U/l, bilirubin på 120 µmol/l, faktor II + VII + X: 0,64 og albumin på 35 g/l. Desuden fandtes leukocytter $10,1 \times 10^9/l$ og C-reaktivt protein (CRP) på 21 mg/l. En ultralyd (UL)-skanning af øvre abdomen viste normal leverstørrelse og normale galdeveje uden konkrementer.

Efter overflytning til Intern Medicinsk Klinik I, Bispebjerg Hospital, fik hun foretaget yderligere udredning i form af malariaudstryg, serologi for hepatitis A, B og C, serologi for cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus uden positive fund. Patienten blev udskrevet efter tre dages samlet indlæggelse med faldende leverprøvetal til ambulans opfølgning, hvor hepatitis E blev verificeret ved påvisning af immunglobulin M anti-hepatitis E-virus (HEV). Patienten fik ikke yderligere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

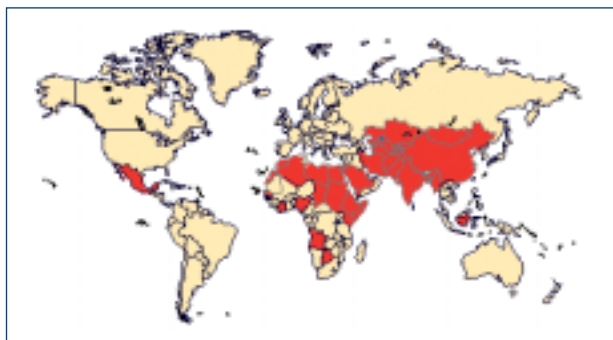
symptomer, og ved kontrol to måneder senere var alle leverprøver normale.

II. En 35-årig mand af pakistansk afstamning, tidligere sund og rask fraset velbehandlet astma, blev indlagt på Intern Medicinsk Klinik I, Bispebjerg Hospital, på mistanke om hepatitis. Patienten var fire uger tidligere vendt hjem efter et fem måneder langt ophold i Pakistan. Han havde under opholdet været velbefindende, men fik ca. ti dage før indlæggelsen kvalme, feber, kulderystelser, diffuse mavesmerter og tiltagende ikterus. Anamnestisk var der ikke holdepunkt for parenteral eller seksuel smitte, men patienten havde opholdt sig på et pakistansk hospital som pårørende. Paraklinisk havde patienten under indlæggelsen stigende leverparametre til maksimalt ASAT på 4.700 U/l, basisk fosfatase på 264 U/l og bilirubin på 172 µmol/l, faldende faktor II +VII + X til 0,30 og albumin til 31,6 g/l. Patienten blev behandlet symptomatisk med K-vitamin og antiemetisk medicin og overflyttet til Hepatologisk Afdeling, Rigshospitalet på grund af den svære leverpåvirkning. Patienten kom sig og blev udskrevet fem dage senere med normal faktor II +VII + X og faldende bilirubin og transaminaser. Ved ambulans kontrol en måned senere blev patientens sygdomsforløb tilskrevet akut HEV-infektion ved påvisning af positiv IgM anti-HEV. Patientens behandling blev afsluttet efter endnu en måned med normaliseret paraklinik.

Hepatitis E

Virologi

I begyndelsen af 1980'erne stod det klart, at der var udbrud af fæko-oral transmitteret hepatitis, hvor der hverken kunne påvises hepatitis A- eller hepatitis B-virus. Allerede i 1983 blev der ført bevis for tilstedeværelsen af et nyt hepatitisvirus, senere benævnt Hepatitis E-virus, idet forskeren *Balayan* overførte virus til sig selv ved indtagelse af en afføringsuspension fra en patient i en vandbåren epidemi af non-A-hepatitis i Centralasien [1]. HEV er et 32-34 nm stort sfærisk virus, der indeholder en enkeltstregen RNA-sekvens på omkring 7,5 kb. Ved undersøgelse af HEV fra forskellige områder i verden



Figur 1. Geografisk udbredelse af endemiske områder for hepatitis E-virus [5]. Gengives med tilladelse fra forfatterne og forlaget Blackwell.

kan de forskellige stammer grupperes i mindst fire større genotyper, men der findes fortsat kun bevis for eksistensen af en serotype [2]. Der er ud over human HEV også isoleret HEV-stammer fra flere dyr, deriblandt svin, der har en tæt genetisk relation til genotype III-humane stammer, som består af en heterogen gruppe med stammer fra sporadiske tilfælde i USA, Europa og Argentina. Desuden er det vist, at både humane og svine-HEV-stammer kan krydse artsbarrieren [3].

Strukturelt har HEV flere fællestræk med calicivirus såsom *Norwalk*-virus, men på RNA-niveau deler HEV dog flere sekvenser med togovirus såsom Rubella-virus. P.t. er HEV klassificeret separat som *Hepatitis E-like viruses* [4].

Epidemiolog

HEV er en hyppig årsag til epidemisk fæko-oral overført hepatitis. Den forekommer både epidemisk og sporadisk i endemiske områder geografisk lokaliseret omkring ækvator (Figur 1) [5]. I endemiske områder forekommer der epidemier med 5-10 års mellemrum, ofte sammenfaldende med perioder med kraftigt regnvejr, der får kloakkerne til at løbe over. Sygdommens vedligeholdelse mellem epidemierne kan tilskrives sporadiske tilfælde, men et dyreservoir er også en mulighed. I nogle endemiske områder forårsager HEV op til 50% af de sporadiske tilfælde af akut hepatitis hos børn og voksne. De sjældne sporadiske tilfælde, der forekommer i ikkeendemiske områder, er ofte importerede tilfælde efter rejser til endemiske områder, men der er også rapporteret om tilfælde uden rejseanamnese, hvor smitekilden er forblevet ukendt. Forklaringen kan være, at HEV muligvis er en zoonose på grund af blandt andet den tætte genetiske overensstemmelse mellem HEV-stammer hos dyr og mennesker netop i disse områder, men det er på nuværende tidspunkt spekulativt.

På baggrund af tidligere epidemier er incidensraten for HEV-infektion estimeret til at være 1-10% med den største incidens blandt voksne i alderen 15-40 år [6]. Dette mønster står i kontrast til den også fæko-oral overførte Hepatitis A-virus (HAV)-infektion, der er karakteriseret ved en høj incidensrate under epidemier med den højeste incidens blandt børn.

HEV overføres langt overvejende fæko-oral og oftest gennem kontamineret drikkevand. Sekundære tilfælde i familier er få, ca. 1-2% (15% ved HAV). Der er rapporteret om parenteral smitte, men denne er dog yderst sjælden grundet den ofte korte viræmiske periode under HEV-infektion. Desuden har der været enkelte tilfælde af vertikal smitte fra mor til barn.

Prævalensen af antistoffer mod HEV (anti-HEV) i endemiske områder ligger ofte under 25% og er lav hos børn (0-9%) [7]. I ikkeendemiske områder er der ved bloddonorscreening fundet en relativt høj seroprævalens af anti-HEV (0,4-3%) set i forhold til de sjældne tilfælde af sygdommen i disse områder. Der forligger endnu ikke nogen fuldstændig forklaring på dette fænomen, men formodentlig skyldes det et asymptomatisk forløb af sygdommen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktaboks

Hepatitis E ses i Danmark som importerede tilfælde fra endemiske områder

Der ses store epidemiske udbrud i endemiske områder

Sygdommen overføres primært fæko-oralt og primært i aldersgruppen 15-40 år

Det kliniske billede er som ved viral hepatitis

Der er lav mortalitet, fraset en mortalitet på 10-20% hos gravide kvinder

Der er ingen udvikling af kronisk hepatitis

Hygiejniske forholdsregler tilrådes som profylakse

Klinisk billede

Efter oral indtagelse når HEV leveren under en kort viræmiske periode. HEV's fulde patogenese er stadig uafklaret. Hepatotoksiciteten kan i de tidlige stadier af infektionen overvejende henføres til direkte cytotoxicitet forbundet med virusreplikationen, mens der i de sene stadier af sygdommen sandsynligvis er tale om overvejende immunologisk medieret celledød. Inkubationstiden for HEV er 15-60 dage. Sygdommen forløber i to faser: en kort prodromalfase, hvor patienten har influenzalignende symptomer, kvalme og feber, og en iktterisk fase med anoreksi, mørkfarvning af urinen, lys afføring, kvalme, opkastninger og abdominalsmerter. Mindre hyppige kliniske fund er kløe og hepatomegali. De fleste HEV-infektioner vil kun give symptomer i prodromalfasen (anikterisk hepatitis) eller være helt asymptomatiske. Paraklinisk er der klassiske tegn på hepatitis med forhøjede transaminaser, forhøjet bilirubin og forhøjet basisk fosfatase. Leverbiopsier fra patienter med hepatitis E viser enten uspecifik inflammation eller kanalikulær galdestase med pseudoglandulært arrangement af hepatocytter omkring galdegangene (kolestatisk form). Almindeligvis normaliseres de forhøjede levertal inden for 1-6 uger, mens protraherede forløb kan vare i op til seks måneder. Der udvikles ikke kronisk hepatitis efter hepatitis E. Behandlingen er symptomatisk, og ved fulminante tilfælde må levertransplantation overvejes. Mortaliteten er 0,2-4%, dog er mortaliteten hos gravide, særligt i tredje trimester, væsentlig forøget (10-20%) af endnu ukendte årsager [3].

Diagnosen stilles ved påvisning af IgM anti-HEV i plasma, hvilket kan registreres fra symptomdebut og forbliver positiv i 2-3 måneder. IgG-responset følger kort efter IgM-responset og kan persistere i flere år. I et studie fandt man, at IgG anti-HEV forblev positiv hos ca. 50% af patienterne efter 14 år [8].

Relevans i Danmark

Hepatitis E bør overvejes som en differentialdiagnostisk mu-

lighed ved tilfælde af hepatitis, hvor der foreligger en rejseanamnese til områder med endemisk forekommende HEV, som det illustreres af ovenstående sygehistorier. Hepatitis E vil således kunne forventes at optræde hos første- og andengenerationsindvandrere, der tager på besøg hos familie i endemiske områder, samt hos rygsækreisende etniske danskere, der rejser til endemiske områder. I et studie fra 2003 har man estimeret, at HEV er årsagen til 7% af tilfældene af akut viral hepatitis hos internationalt rejsende [9]. Derfor vil det i Danmark ofte først være aktuelt at overveje muligheden for HEV efter udelukkelse af mere sandsynlige årsager til akut hepatitis såsom hepatitis A-, hepatitis B- og hepatitis C-virus, Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, toksisk påvirkning eller autoimmunitet. Endnu findes der ingen kommercielt tilgængelig vaccine mod HEV, men en rekombinant vaccine er under fase II/III klinisk afprøvning i Nepal [10]. Gammaglobulin yder ingen beskyttelse mod hepatitis E. Indtil der foreligger en effektiv vaccine, er hygiejnisk opmærksomhed, såsom at indtage rent drikkevand og undgå kontaminerede fødevarer den eneste måde, hvorpå man kan undgå sygdommen som rejsende.

Korrespondance: Erik Christensen, Intern Medicinsk Klinik I, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København N. E-mail: ec05@bbh.hosp.dk

Antaget: 28. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser. 1. reservelæge Otto Clemmesen takkes for oplysninger vedrørende forløbet på Rigshospitalets Hepatologiske Klinik (sygehistorie II).

Litteratur

- 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.
- Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH Jr et al. Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988;69:731-8.
- Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002;4:657-66.
- Pringle CR. Virus taxonomy – 1999. *Arch Virol* 1999;144:421-9.
- Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:9-20.
- Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E: an overview. *Annu Rev Med* 1996;47:257-66.
- Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis* 1995;171:447-50.
- Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R et al. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 1995;172:927-33.
- Khuroo MS. Viral hepatitis in international travellers: risks and prevention. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:143-52.
- Wang L, Zhuang H. Hepatitis E: an overview and recent advances in vaccine research. *World J Gastroenterol* 2004;10:2157-62.