

Hepatitis E og graviditet

Ebba Elisabeth Mannheimer¹, Lene Holm Harritshøj² & Terese Lea Katzenstein¹

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V05160356

Hepatitis E-virus (HEV) er globalt set den hyppigste årsag til akut viral hepatitis [1]. Hvert år er HEV årsag til store epidemier med ca. 20 mio. infektioner på verdensplan. Størstedelen af infektionerne forekommer i udviklingslande i Asien, Afrika og Mellemamerika. Opmærksomheden på ikkerejseassocieret HEV-infektion i Europa og USA er stigende [2].

HEV er et lille, ikkekappebærende, enkelstrengt RNA-virus og medlem af Hepeviridaefamilien, som opdeles i fire overordnede genotyper (HEV1-4) med varierende reservoir og geografisk forekomst [3]. HEV1 og HEV2 er humane vira, som primært smitter via kontamineret vand og cirkulerer i områder med dårlige sanitære forhold i Asien, Afrika og Mellemamerika [4]. HEV3 og HEV4 er zoonoser, som har reservoir i bl.a. svin og er årsag til hovedparten af de ikkerejserelaterede tilfælde i den industrialiserede del af verden [3].

Ved en viral hepatitisepidemi i 1978 i Indien blev der på grund af afvigende kliniske og epidemiologiske sygdomsegenskaber for første gang rejst mistanke om et nyt humant hepatitisvirus, som var forskelligt fra hepatitis A (og B). Det tog yderligere ti år, før virusset blev identificeret som HEV [3]. I retrospektive undersøgelser har man senere sandsynliggjort, at HEV har været årsag til omfattende hepatitisepidemier i Asien siden 1950 [1]. HEV fik bogstavet »E«, da den er enterisk og forårsager epidemier [5].

I modsætning til hepatitis A (HAV), som hovedsagelig rammer små børn, er forekomsten af HEV i udviklingslandene hyppigst blandt unge/ynge voksne [3]. Hos mænd og ikkegravide kvinder er sygdommen sædvanligvis asymptomatisk og/eller selvbeholdende

med en dødelighed på < 0,5% (beregnet fra data i [6]). Kort tid efter den initiale beskrivelse af sygdommen, men før genesen til sygdommen var identificeret, blev der rapporteret om øget morbiditet og mortalitet blandt gravide kvinder [3]. Særligt i visse områder i Indien har HEV-infektion hos gravide været årsag til alvorlige forløb med høj risiko for fulminant leversvigt (FLS) og høj mortalitet [7].

I Danmark er der gennem de seneste år årligt diagnosticeret 10-30 tilfælde af HEV; såvel rejse- som ikke-rejserelaterede [8]. Så vidt det vides, er der ikke diagnosticeret HEV hos gravide kvinder i Danmark. I den industrialiserede del af verden er de ikkerejserelaterede HEV-infektioner forårsaget af HEV3 eller HEV4. I Danmark er rapporteret, at antistoffer for HEV findes hos 10-20% af bloddonorerne, og forekomsten har været faldende gennem de seneste to årtier [9]. Den høje seroprævalens og det lave antal symptomatiske tilfælde tyder på mange subkliniske infektioner. I Danmark er HEV3 påvist i mere end 50% af de undersøgte svinebesætninger [10], men der er fortsat mangelfuld viden om smittedynamik og smitekilder [11].

Til trods for at der findes flere forskellige genotyper, er der kun påvist en enkelt serotype for anti-HEV [1]. Der skal bemærkes, at det generelt er vanskeligt at sammenligne HEV-seroprævalensstudier på grund af variabilitet i anvendte assays og store forskelle i disses folksomhed [12].

I løbet af de seneste år er vores opfattelse af HEV-infektion blevet revideret på flere områder. Blandt andet troede man tidligere, at HEV, ligesom HAV, kun kunne ses som en akut infektion, men nyere data viser, at HEV-infektion med HEV3, om end yderst sjældent, kan give kronisk infektion. Kronisk infektion opstår hovedsageligt hos immunsupprimerede patienter såsom transplantationspatienter, patienter i kemoterapi og hiv-smittede patienter [4]. Mens HAV-infektion giver livslang beskyttelse mod fornyet sygdom, er det uafklaret, om man kan få symptomatisk HEV mere end én gang; enkelte tilfælde af symptomatisk reinfektion er dog beskrevet [13].

Ud over symptomatisk behandling er der ingen specifik behandling af akut HEV [4], men der er på nuværende tidspunkt blevet fremstillet en række lovende vacciner. Den mest udviklede vaccine er indtil videre kun godkendt til brug i Kina. De indledende analyser tyder på, at vaccinen har en høj effektivitet, og at den

HOVEDBUDSKABER

- ▶ I visse områder af verden er symptomatisk hepatitis E-virus (HEV)-infektion blandt gravide forbundet med en mortalitet på 15-25% pga. fulminant leversvigt.
- ▶ Det er hovedsageligt HEV-genotype 1, der er associeret med disse komplikationer hos gravide.
- ▶ Hormonelle og immunologiske forandringer under graviditeten er nævnt som mulige medvirkende faktorer.
- ▶ Ved akut hepatitis hos gravide, skal HEV-infektion have in mente, især efter rejse til udviklingslande.

er sikker for både gravide og fostre, men der kræves yderligere kliniske forsøg for at understøtte denne konklusion [4].

Årsagerne til den øgede risiko for fulminant forløb hos gravide har været fokus for flere studier [14-16]. Formålet med denne artikel er at beskrive forekomsten af HEV-infektion blandt gravide og komplikationer her til samt redegøre for den nuværende viden om baggrunden(e) herfor.

HEPATITIS E-VIRUS OG GRAVIDITET

Akut hepatitis, sandsynligvis helt overvejende betinget af HEV, er årsag til op imod 10-25% af alle graviditetsassocierede dødsfald blandt kvinder i udviklingslande i Asien [17]. Særligt i visse områder i Indien, hvor HEV1 forekommer endemisk, har HEV-infektion hos gravide været årsag til alvorlige forløb med høj risiko for FLS. Ifølge en metaanalyse, der er baseret på 47 studier med en totalpopulation på ca. 4.000 personer var der en mortalitet på 15-25% blandt gravide kvinder, der var inficeret med HEV [7]. I et studie fra Indien fandt man, at gravide kvinder, der havde HEV-infektion, havde 2,7 gange større risiko for at få FLS end gravide kvinder, der havde akut viral hepatitis af anden genese [18]. Akut HEV-infektion er særlig alvorlig hos kvinder, der er gravide i tredje trimester [7, 19], hvor mortaliteten er ca. 20% sammenlignet med, at mortaliteten er ca. 2% for kvinder i andre stadier af graviditeten [7].

HEV kan overføres vertikalt fra mor til barn med en transmissionsrate på 50%, hvilket kan have alvorlige konsekvenser for fosteret [20]. I forbindelse med HEV-infektion under graviditeten er der øget risiko for spontan abort, intrauterin død, præmatur fødsel, neonatal ikterus og neonatal død [4]. Risikoen for intrauterin og neonatal død er hhv. 27% og 3,9% [7].

Der er få data om tilstedeværelsen af virus i modermælk som en potentiel rute for transmission. I et nyligt publiceret studie fra Spanien har man for første gang påvist HEV-RNA i modermælk. Betydningen af dette er uafklaret [21].

HVAD ER PATOGENESEN BAG DET ALVORLIGE FORLØB HOS GRAVIDE MED HEPATITIS E-VIRUS?

Mekanismen bag de alvorlige leverskader, som HEV forårsager hos gravide, er ikke endeligt afklaret. Studier tyder på, at forskelle i HEV-genotype/-subgenotype samt hormonelle og immunologiske forandringer under graviditeten kan være medvirkende årsager [4].

ER DER REGIONAL VARIATION I FOREKOMST OG SVÆRHEDSGRAD AF HEPATITIS E-VIRUS UNDER GRAVIDITETER?

Alvorlig leversygdom, der fører til høj mortalitet blandt gravide kvinder i Asien og Afrika, er hovedsageligt forårsaget af HEV1 og HEV2. Der er ikke beskrevet over-



Kvinde med datter i Chennai, Indien.

hyppighed af FLS ved HEV3- og HEV4-infektion under graviditeter og heller ikke ved andre hepatitisvira [22]. Om infektion med HEV1 og muligvis HEV2 også vil føre til høj mortalitet i lande med bedre udbyggede sundhedsvæsener, er uafklaret [23]. Alvorlige infektioner under graviditeten i udviklingslande kan være et resultat af, at HEV1 og HEV2 primært har større virulens evt. kombineret med øget modtagelighed og sårbarhed hos gravide kvinder i udviklingslande, hvor disse genotyper er endemisk forekommende [4].

Majoriteten af de studier, der er blevet lavet, viser som anført høj mortalitet for gravide kvinder med HEV-infektion. Til gengæld er der studier fra for eksempel Egypten, hvor der på samme tid er høj incidens af HEV1 med en seroprævalens på op til 75% [24], men lav mortalitet og få obstetriske komplikationer blandt gravide kvinder. Dette er muligvis betinget af forskellig virulens af de cirkulerende subgenotyper af HEV1 [3]. En anden mulighed er, at befolkningen i Egypten tidligt i barndommen eksponeres for en avirulent genotype, eventuelt fødevarebåren HEV3, som forårsager en subklinisk infektion, der stimulerer et anti-HEV-respons [25]. Måske kan den immunitet, der opstår, resultere i et mindre alvorligt sygdomsbillede ved reeksponering senere i livet og beskytte mod komplikationer i forbindelse med HEV1 hos gravide [25]. Sidstnævnte hypotese understøttes af en undersøgelse af gravide egyptiske kvinder, hvor man fandt en anti-HEV-seroprævalens på ca. 85% [26].

Om end der er rapporteret om høje seroprævalensrater fra flere afrikanske lande, er der kun få studier, hvor man rapporterer om øget morbiditet og mortalitet blandt gravide her [27].

HORMONELLE OG IMMUNOLOGISKE FORANDRINGER UNDER GRAVIDITETEN SOM MEDVIRKENDE ÅRSAG?

Graviditet er karakteriseret ved markante ændringer i hormonniveau og tilsvarende skift i immunstatus. Formålet er at hæmme immunforsvaret og dermed mindske risikoen for at afstøde fosteret [4]. Stigning i østrogen- og progesteronniveauet, særligt i tredje trimester, menes at kunne spille en signifikant rolle i svækkelsen af den cellulære immunitet. Denne forandring omfatter et skift i Th1-Th2-balancen henimod et Th2-respons [16], hvilket kan prædisponere til øget modtagelighed for virusinfektioner under graviditeten [15]. Den kliniske implikation af dette er ikke afklaret. Teoretisk kunne man forestille sig, at ændringen i Th1-Th2-balancen er endnu mere prominent hos gravide med HEV end hos gravide uden HEV, hvilket kunne være en af mekanismerne bag den øgede risiko for FLS og død hos disse kvinder [4, 16].

Graviditetshormoner, mere specifikt østrogen, er påvist at kunne øge den virale replikation [28]. I et studie fra 2015 [28] fandt man, at de betydeligt forøgede østrogenniveauer under en graviditet aktiverede expressionen af østrogenreceptorer.

I celler, der er inficeret med HEV, er expressionen af østrogenreceptorer signifikant lavere end i ikkeinficerede celler. Reduceret aktivering af østrogenreceptorer kan nedsætte produktionen af inflammatoriske mediatorer og cytokiner, hvorved det innate immunforsvar svækkes. Som følge heraf fremmes HEV-replikationen [28].

I et andet nyligt publiceret studie fandt man, at infektion med HEV hos gravide kvinder medførte en utilstrækkelig stimulation af det innate immunforsvar med svækket monocyt-makrofag-funktion sammenlignet med infektion med HEV hos ikkegravide kvinder [14]. Forfatterne foreslog, at denne defekt kunne medvirke til det alvorlige forløb, herunder risikoen for FLS hos gravide med HEV [14].

Yderligere er det blevet foreslået, at ernæringsstatus hos de gravide kan spille en afgørende rolle i immunresponset ved en HEV-infektion. Mangel på mikronæringsstoffer, som ofte ses hos gravide kvinder i Asien [4], kan resultere i en suboptimal eller i nogle tilfælde uhensigtsmæssig immunreaktion [15].

Koagulopati ved FLS er en alvorlig komplikation i forbindelse med akut HEV-infektion hos gravide. Den er relateret til risikoen for spontane blødninger, dissemineret intravaskulær koagulopati og hæmorrhagiske komplikationer, især post partum-blødning [29]. *Geng et al* [30] fandt, at HEV kan interagere med proteiner hos værtcellen, hvilket sandsynligvis fører til en ubalance mellem koagulation og fibrinolyse og kan bidrage til dysregulering af hæmostasen.

Ovennævnte hormonelle og immunologiske forandringer kan dog ikke umiddelbart bidrage til en forstå-

else af den store indflydelse af genotype (og evt. subgenotype) på det kliniske forløb hos gravide.

KONKLUSION

Inden for de seneste år er vores opfattelse af HEV ændret på væsentlige punkter.

Med hensyn til HEV-infektion blandt gravide er der fundet store regionale forskelle på morbiditet og mortalitet. Om end den kraftigt forhøjede dødelighed blandt gravide helt overvejende ses i udviklingslande, hvor HEV1 er endemisk, er der også inden for disse endemiske områder stor forskel i mortalitet. Baggrunden herfor er i vid udstrækning uafklaret.

Studier tyder på, at forskelle i genotyper/subgenotyper samt hormonelle og immunologiske forandringer kan være medvirkende årsager til de alvorlige konsekvenser af akut HEV under en graviditet.

SUMMARY

Ebba Elisabeth Mannheimer, Lene Holm Harritshøj & Terese Lea Katzenstein:

Hepatitis E and pregnancy

Ugeskr Læger 2016;178:V05160356

Hepatitis E virus (HEV) infection among pregnant women is severe, often leading to fulminant hepatic failure and death, with mortality rates up to 15-25%. Studies suggest that differences in genotypes/subgenotypes, hormonal and immunological changes during pregnancy may contribute to the severe consequences for pregnant women with HEV. Although the increased mortality among pregnant women predominantly is seen in developing countries where genotype 1 is endemic, there are also large differences in mortality among pregnant women within these countries. The reason for this is not clear.

KORRESPONDANCE: Terese Lea Katzenstein.

E-mail: terese.katzenstein@regionh.dk

ANTAGET: 4. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. oktober 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
2. Sayed IM, Vercouter AS, Abdelwahab SF et al. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatology* 2015;62:1883-92.
3. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011;161:3-14.
4. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:139-65.
5. 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.
6. Rein DB, Stevens GA, Theaker J et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55:988-97.
7. Jin H, Zhao Y, Zhang X et al. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2016;144:2098-106.
8. Hepatitis E i Danmark: Statens Serum Institut, 2013. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2013/2013_09_hepatitisE.aspx (30. jun 2016).
9. Holm DK, Moessner BK, Engle RE et al. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion (Paris)* 2015;55:1662-7.

10. Breum SO, Hjulsgaard CK, de Deus N et al. Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population. *Vet Microbiol* 2010;146:144-9.
11. Krog JS, Midgley SE, Breum SO et al. Hepatitis E virus: en overset zoonose, der smitter fra svin. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2013;15:28-32.
12. Bendall R, Ellis V, Ijaz S et al. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010;82:799-805.
13. Buffaz C, Scholtes C, Dron AG et al. Hepatitis E in liver transplant recipients in the Rhone-Alpes region in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1037-43.
14. Sehgal R, Patra S, David P et al. Impaired monocyte-macrophage functions and defective toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatology* 2015;62:1683-96.
15. Krmush BL, Labrique A, Li W et al. The association of cytokines and micronutrients with hepatitis E virus infection during pregnancy and the postpartum period in rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94:203-11.
16. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28:1190-9.
17. Gurley ES, Halder AK, Streatfield PK et al. Estimating the burden of maternal and neonatal deaths associated with jaundice in Bangladesh: possible role of hepatitis E infection. *Am J Public Health* 2012;102: 2248-54.
18. Patra S, Kumar A, Trivedi SS et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007;147:28-33.
19. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003;10:61-9.
20. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician* 2015;61:607-8.
21. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D et al. Isolation of Hepatitis E virus from breast milk during acute infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1464.
22. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F et al. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116-38.
23. Lachish T, Erez O, Daudi N et al. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. *J Clin Virol* 2015;73:20-4.
24. Vergheze VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2014;59:689-97.
25. Stoszek SK, Engle RE, Abdel-Hamid M et al. Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:89-94.
26. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:95-101.
27. Kim JH, Nelson KE, Panzner U et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis* 2014;14:308.
28. Bi Y, Yang C, Yu W et al. Pregnancy serum facilitates hepatitis E virus replication in vitro. *J Gen Virol* 2015;96:1055-61.
29. Puri M, Patra S, Singh P et al. Factors influencing occurrence of postpartum haemorrhage in pregnant women with hepatitis E infection and deranged coagulation profile. *Obstet Med* 2011;4:108-12.
30. Geng Y, Yang J, Huang W et al. Virus host protein interaction network analysis reveals that the HEV ORF3 protein may interrupt the blood coagulation process. *PLoS One* 2013;8:e56320.