

# Livsmedelsburen hepatit E

Riskvärderingsrapport



---

Denna titel kan laddas ner från: [www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/](http://www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/).

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2019.

Författare:

Jakob Ottoson.

Rekommenderad citering:

Livsmedelsverket. Ottoson, J. 2019. L 2019 nr 09 del 2: Livsmedelsburen hepatit E.

Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2019 nr 09 del 2

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

# Förord

Denna rapport utgör ett vetenskapligt underlag om hepatit E-virus förekomst i livsmedel och sannolikheten för smittspridning till människa. Rapporten har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor och besvarar både allmänna samt specifika frågeställningar. Den kommer bland annat att användas i översynen av Livsmedelsverkets Råd till gravida och ammande. Rapporten är uppdelad i faroidentifiering, farokarakterisering, exponeringsuppskattning och riskkarakterisering, där de specifika frågeställningarna besvaras.

Ansvarig för rapportens innehåll är Jakob Ottoson, mikrobiolog och riskvärderare på Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Rapporten har granskats av professor Heléne Norden, avdelningen för Klinisk mikrobiologi/Institutionen för biomedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Göteborgs Universitet, Magnus Simonsson, virolog, Biologiavdelningen och Roland Lindqvist, Teamchef, Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Per Bergman,

Avdelningschef, Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Livsmedelsverket



# Innehåll

Förord .....	3
Sammanfattning .....	7
Summary .....	8
Risk assessment report – foodborne hepatitis E.....	8
Bakgrund .....	9
Övergripande frågeställning.....	9
Specifika frågor som ska besvaras.....	9
Metod.....	10
Faroidentifiering.....	11
Epidemiologi.....	11
Riskfaktorer .....	12
Diagnostik.....	13
Farokarakterisering .....	16
Förekomst i befolkningen.....	17
Riskgrupper .....	18
Behandling.....	18
Exponeringsuppskattning.....	19
Förekomst i tamgris och vildsvin.....	19
Förekomst i andra djurslag.....	20
Förekomst i livsmedel .....	21
Dricksvatten.....	24
Inaktiverande processer.....	25
Riskkaraktärisering .....	29
Svar på specifik frågeställning .....	29
Osäkerhet .....	34
Referenser .....	35
Bilaga 1. HEV förekomst hos djur .....	45



# Sammanfattning

Hepatit E-virus (HEV) finns över hela världen och är en av de vanligaste orsakerna till hepatit (leverinflammation) orsakad av virus. Infektion med HEV-genotyp 1 och 2 (HEV1 och 2) ger akut hepatit (gulsot) som är övergående, men leversvikt med hög dödlighet hos gravida kvinnor förekommer. Smittspridningen är fekal-oral, ofta via vattenburna utbrott i framförallt Asien. Infektion med HEV3 och 4 är ofta symtomlös men kan resultera i akut infektion, särskilt hos patienter med underliggande leversjukdom eller med högt alkoholintag. HEV3 kan även leda till kronisk sjukdom - skrumplever och problem i andra delar av kroppen – hos personer med nedsatt immunförsvar. I Europa förekommer i huvudsak HEV3 och smittspridningen sker via livsmedel. Under den senaste tioårsperioden har det skett en ökning i antalet rapporterade hepatit E-fall inom EU, inklusive Sverige. Till stor del beror denna ökning på en ökad medvetenhet hos läkare där hepatit E tidigare har feldiagnostiserats - det vill säga misstagits för andra virala hepatiter eller drogrelaterad hepatit - och en fortsatt ökning väntas.

Tamgris och vildsvin är huvudvärdar för HEV3 och konsumtion av produkter från gris den viktigaste exponeringsvägen för viruset i Europa. HEV har dessutom påvisats hos hjortdjur i flera länder, inklusive Sverige. Däremot syns inte det överlapp mellan stammar från vildsvin och hjort i Sverige som i övriga Europa. I Sverige uppskattas 2 – 3 % av grisarna vara infekterade med HEV3 vid tiden för slakt. Lever är det organ som innehåller högst virushalter, men viss exponering kan ske från andra styckningsdelar genom blod eller fekal förorening från slakt. Korv med lever är ett risklivsmedel som oftare är HEV positivt än lever, men med lägre virushalter eftersom det i produktionen sker en utspädning med annat kött samt leverar som inte är infekterade. Korv har dessutom kommit fram som ett risklivsmedel i flera studier även i avsaknad av tillsatt lever. Detta kan bero på att vissa producenter använder sig av mellangärdet som kan innehålla delar av lever. En annan möjlighet är att korven stoppas i skinn av gristarm med viruspartiklar kvar. Spridning av gödsel och andra exponeringsvägar såsom via vatten eller bevattnade vegetabilier är också möjliga även om de inte har kunnat spåras till några utbrott. Den största källan till exponering på populationsnivå är med stor sannolikhet inte värmebehandlad korv om man ser till antalet portioner som kan leda till exponering för höga virushalter. Utöver fläskprodukter står troligtvis musslor och ostron, som koncentrerar virus när de filtrerar vatten, för den största exponeringen.

Värme är det säkraste sättet att inaktivera HEV, men det krävs högre temperaturer under längre tid för att uppnå samma reduktion som för bakterier och parasiter. Upphettnings till 70 °C i fem minuter inaktiverar 99,9 % - 99,99 % av HEV (3 – 4 log<sub>10</sub>-reduktion). Andra processer såsom tillsats av konserveringsmedel, rimning, fermentering, kallrökning och frysning har en ytterst begränsad inaktiverande effekt på HEV. Däremot har behandling under högt tryck en potential att inaktivera HEV i livsmedel såsom ostron och lever, men processen behöver valideras med naturligt infekterat material. Fler desinfektionsmedel kan användas för att rengöra ytor; bland annat etanol, natriumhypoklorit, kvartärt ammonium och väteperoxid. Vid produktion av dricksvatten fungerar såväl fritt klor som UV-ljus som effektiva barriärer mot HEV.

# Summary

## Risk assessment report – foodborne hepatitis E

Hepatitis E virus (HEV) is endemic worldwide and is the most common cause of viral hepatitis. Infection with HEV genotype 1 and 2 (HEV1 and 2) can give acute (but transient) hepatitis (jaundice). However; fulminant liver failure with high mortality in pregnant women occurs. HEV1 and 2 are transmitted fecally-orally and often causes waterborne outbreaks in tropical and sub-tropical regions. Infection with HEV3 and 4 is usually asymptomatic but can result in acute infection, especially in patients with underlying liver disease or people with a high alcohol intake. HEV3 can also cause chronic disease - cirrhosis and problems in other parts of the body - in people with an impaired immune system. In Europe HEV3 predominantly occurs and is foodborne. Over the last ten years, there has been an increase in the number of reported hepatitis E cases within the EU, including Sweden. To a large extent, this increase is due to increased awareness amongst physicians - who previously used to misdiagnose hepatitis E for other viral hepatitises or drug-related hepatitis - and a continued increase is to be expected.

Pigs and wild boars are the main reservoirs of HEV3 and consumption of pig products the most important transmission route for the virus in Europe. HEV has further been detected in deer in several countries, including Sweden. However, HEV3 has not been isolated from Swedish ungulates yet. In Sweden, 2 - 3% of the pigs are infected with HEV at the time of slaughter. Liver is the organ containing the highest viral concentrations, but some exposure may occur from muscles (meat) via remaining blood or fecal contamination from slaughter. Liver sausages are risk products which are more often HEV positive than liver but with lower HEV concentrations, since an infected liver is diluted with other meat as well as non-infected livers in the production. Sausages have been identified as risk-products in epidemiological studies even in the absence of added liver. This may be due to some manufacturers using the diaphragm, which may contain parts of the liver, in their products. Another possibility is that the sausage casing is made from pig intestine with virus particles still attached to it. Spread of pig manure leading to exposure via water or irrigated vegetables is also plausible even if that so far hasn't been traced to any hepatitis E outbreaks. By looking at the number of servings that can lead to high virus concentrations, consumption of sausages is likely the largest source of exposure at the population level. In addition to pork products, consumption of clams and oysters is a likely exposure pathway.

Heat is the safest way to inactivate HEV, but higher temperatures for longer periods are required to achieve the same reduction as for bacteria and parasites. Heating to 70 °C for five minutes inactivates 99.9 % - 99.99 % of HEV (3-4 log<sub>10</sub> reduction). Other processes such as adding preservatives, curing, fermentation, cold smoking and freezing have a limited effect on HEV and cannot be considered barriers to infection. However; hydrostatic pressure processing has the potential to inactivate HEV in foods such as oysters and liver, but the process needs to be validated using naturally infected material. Several disinfectants can be used to clean surfaces; for example ethanol, sodium hypochlorite, quaternary ammonium compounds and hydrogen peroxide. During drinking water treatment, both free chlorine and UV light are effective barriers to HEV.

---

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.



# Bakgrund

Hepatit E virus (HEV) är en förhållandevis ”ny” livsmedelsburen fara och EFSA har konstaterat att hepatit E är ett växande problem i EU. Sett över en tioårsperiod har drygt 21 000 infektioner av hepatit E rapporterats och antalet sjuka ser ut att öka för varje år (EFSA, 2017). I Sverige rapporterades ca 10 fall per år fram till 2012 men sen dess har antalet fall ökat och 2017 rapporterades 43 sjuka (Folkhälsomyndigheten, 2018). Hepatit E är ett zoonotiskt virus som smittar mellan djur och människor. Den huvudsakliga smittkällan är tamgris. Vildsvin kan också bära på smittan. Livsmedelsverkets har varken råd eller information om hur man kan minska risken att få hepatit E via livsmedel.

## Övergripande frågeställning

Avdelningen för Hållbara matvanor behöver hjälp med att ta fram en riskvärdering för hepatit E. Underlaget ska ligga till grund för riskhantering av hepatit E. Riskhanteringen ska omfatta både konsumenterna generellt och identifierade riskgrupper.

## Specifika frågor som ska besvaras

1. Hur vanligt är hepatit E i svenska och utländska tamgrisar och vildsvin?
  - a. Har viruset påträffats i andra livsmedelsproducerande djur i Sverige och utomlands? I så fall vilka?
2. Hur vanligt är hepatit E virus i kött och andra ätbara delar av tamgris och vildsvin? Jämför gärna Sverige med andra länder inom EU.
3. Vilka andra livsmedel har hepatit E virus påvisats i och hur vanligt är viruset i dessa? Rangordna, om möjligt dessa.
4. Kan hepatit E spridas via dricksvatten?
5. Kan människor smittas av hepatit E via kontakt med icke livsmedelproducerande djur, till exempel sällskapsdjur?
6. Ta fram och sammanställ data för avdödning/haltreducerande åtgärder för hepatit E virus med följande behandlingar:
  - a. Värmebehandling vid tillagning
  - b. Frysning
  - c. Saltning (till exempel gravning, rimning eller annat)
  - d. Torkning
  - e. Kall- och varmrökning
  - f. Konserveringsmedel
  - g. Desinfektion av ytor och redskap
  - h. Handtvätt
  - i. Andra haltreducerande åtgärder, om sådan finns
7. Vilka risker innebär exponering av hepatit E för icke riskgrupper i befolkningen?
8. Vilka risker innebär exponering av hepatit E under graviditet?
9. Finns det några andra särskilda riskgrupper, i så fall vilka?

# Metod

EFSA sammanställde under 2017 litteraturen med avseende på livsmedelsburen hepatit E (EFSA, 2017), ett underlag som kompletterades med en litteraturundersökning 2018-06-11 ”(hepatitis e (title) AND publication date (2017-01-01 to present))” vilken resulterade i 477 träffar, varav 51 var relevanta baserat på titel, 37 efter att ha läst abstract. Några utav delfrågorna (6a, g och h) har till del besvarats inom ramen för andra underlag (Nyberg, 2017, Egervärn & Nyberg, 2017, Beckman Sundh & Toljander, 2017) och refereras till här. Vidare har deltaganden i möten<sup>1</sup> och information från personliga kontakter från dessa möten varit till stor hjälp vid framtagandet av denna rapport.

---

<sup>1</sup> One Health Sweden scientific meeting “Human versus animal health – different aspects on three challenging pathogens”, Villa Aske 18-03-21 - 22; FSA, RIVM, Bfr Thematic workshop “Hepatitis E virus workshop in policy and science”. Schiphol 18-03-26 - 27; EFSA Network on Microbiological Risk Assessment meeting, Parma 18-04-24 – 25.

# Faroidentifiering

Hepatit E-virus (HEV) finns endemiskt över hela världen och är en av de vanligaste orsakerna till viral hepatit (Hoofnagle *et al.*, 2012). Världshälsoorganisationen (WHO) uppskattar att 20 miljoner infekteras årligen av HEV, vilket leder till 3,3 miljoner symtomatiska fall och 44 000 dödsfall (WHO, 2019). Infektion med HEV1 och 2 ger akut hepatit, vilken ofta uttrycker sig som gulsot, som är övergående, men leversvikt med hög mortalitet hos gravida kvinnor förekommer. Smittspridningen är fekal-oral och transmissionsvägen ofta via vattenburna utbrott i tropiska och sub-tropiska regioner. Infektion med HEV3 och 4 är oftast subklinisk men kan resultera i akut infektion, särskilt hos patienter med underliggande leversjukdom, samt ge kronisk sjukdom - skrumplever och problem i andra delar av kroppen – hos personer med nedsatt immunförsvar (van der Eijk *et al.*, 2017). I Europa förekommer i huvudsak HEV3 och smittspridningen sker via livsmedel (Ruggeri *et al.*, 2013).

HEV är ett ikosaedriskt<sup>2</sup>, cirka 30 nm stort, icke höljeförsett<sup>3</sup>, enkelsträngat RNA-virus med en arvs massa på cirka 7,2 kilobaser indelad i tre läsramar (open reading frames, ORF)<sup>4</sup>. ORF1 kodar för icke-strukturella proteiner som är nödvändiga för virusets replikation och ORF2 kodar för virusets skal (kapsidproteiner). Funktionen för ORF3 är inte helt fastslagen men har troligtvis betydelse för virusets utträde från sin värdcell (Hoofnagle *et al.*, 2012) samt inflammatorisk respons (Norder *et al.*, 2018). Ursprungligen klassificerades viruset inom familjen *Caliciviridae* men är idag omklassificerat till en ny (egen) familj *Hepeviridae*, släkte *Orthohepevirus* och art *Orthohepevirus A* (Forni *et al.*, 2018) (tabell 1). *Orthohepevirus A* är indelat i åtta genotyper (1-8). HEV1 och 2 infekterar bara människa, HEV3 och 4 har gris som huvudvärd men kan infektera människor och fler andra arter, HEV5 och 6 har isolerats från vildsvin i Japan medan HEV7 och 8 har isolerats från kameldjur (tabell 1). HEV3 är vidare indelat i tre klader<sup>5</sup> och tio subgenotyper; klad I omfattar HEV3abchij, klad II HEV3efg och klad III HEV3ra. Dessutom finns flera oklassificerade stammar, bland annat från älg i Sverige (Forni *et al.*, 2018). Alla genotyper tillhör troligtvis en och samma serotyp (van der Eijk *et al.*, 2017).

## Epidemiologi

Underlaget fokuserar på HEV3, men andra genotyper tas upp där så är relevant. HEV1 finns i Asien och Nordafrika; HEV2, i Mexiko och södra Afrika; HEV4, nästan uteslutande i Japan och Kina även om enstaka isoleringar från Europa (Italien) har gjorts medan HEV3 har en närmast global spridning. Tamgris och vildsvin är de viktigaste reservoarerna för HEV3 och 4. I industrialiserade länder är de flesta humanfall sporadiska och genotypen hos patienter densamma som finns hos tamgrispopulationen. Smittspridning av HEV3 har också påvisats från hjortdjur (Brayne *et al.*, 2017). I Europa är HEV3c, e och f vanligast hos såväl människor som tamgris (EFSA, 2017). Hos svenska grisar påvisades framför allt HEV3f, men på en gård cirkulerade HEV3e (Widen *et al.*, 2011). Resultaten från Widen *et al.* (2011) visade på nära släktskap mellan HEV-stammar från grisar från samma gård samt med vildsvin från samma län. HEV-stammar från människor visade släktskap med

---

<sup>2</sup> En ikosaeder är en geometrisk figur uppbyggd av 20 lika stora trianglar

<sup>3</sup> I blod har virus med hölje, som kommer från värdcellen, påvisats. I andra miljöer är dock viruset naket (Nagashima *et al.*, 2017)

<sup>4</sup> En öppen läsram är en del av ett genom som kan översättas till proteiner. Den börjar med ett startkodon och avslutas med ett stoppkodon.

<sup>5</sup> En klad är sammanhängande grupp av stammar som visar fylogenetiskt släktskap i en genetisk analys

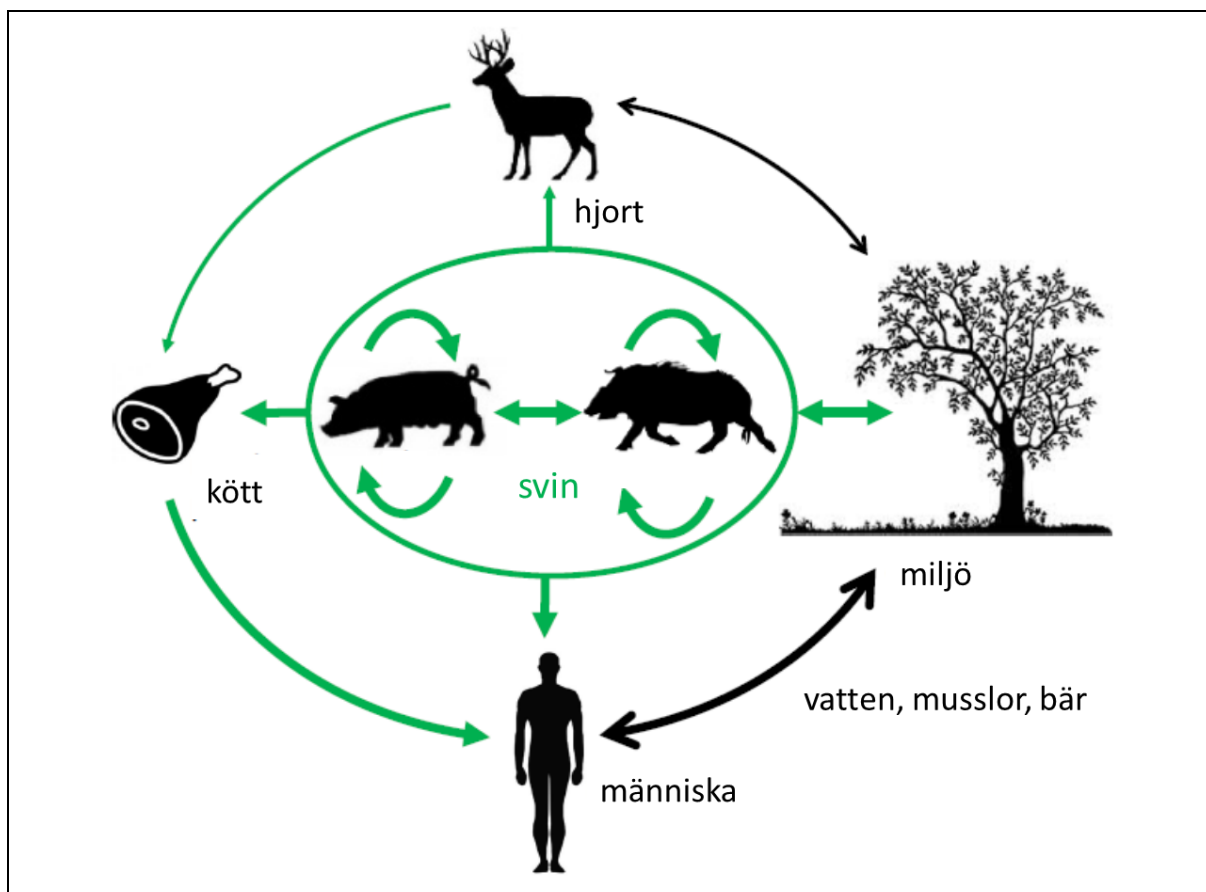
stammar från grisar och vildsvin från samma län. En specifik gren bland HEV3 är 3ra (rabbit) som framförallt påvisas hos kaniner men som även enstaka humanfall i Frankrike har legat närmast fylogenetiskt (Kaiser *et al.*, 2018). Ett humanfall orsakat av HEV7 hos en transplantationspatient som frekvent drack kamelmjök och åt kamelkött finns beskrivet. HEV7 är vanligt förekommande bland dromedarer i mellanöstern medan HEV8 påvisades hos kameler i Kina (Spahr *et al.*, 2018). I september 2018 kom dessutom den första rapporten om ett humanfall hos en transplantationspatient från Hongkong orsakat av *Orthohepevirus C*, HEV C1, som vanligtvis förekommer hos råtta, (Anon, 2018)(tabell 1). Eftersom evolutionen av *Orthohepevirus A* är nära förknippad med domesticeringen av olika djur finns anledning att anta fortsatta fynd av nya stammar och genotyper av HEV. Till exempel har man påvisat anti-HEV antikroppar hos bland annat får, hästar, katter och hundar men inte lyckats isolera HEV eller HEV RNA från dessa djurslag (Forni *et al.*, 2018).

Tabell 1. Klassificering av hepeviridae, baserad på (Spahr *et al.*, 2018)

Familj	Genus	Art	Genotyp	Värdar
<i>Hepeviridae</i>	<i>Orthohepevirus</i>	<i>Orthohepevirus A</i>	HEV-1	Människa
			HEV-2	Människa
			HEV-3	Gris, vildsvin, människa, kanin, hjorddjur
			HEV-4	Gris, vildsvin, människa, get, ko
			HEV-5	Vildsvin
			HEV-6	Vildsvin
			HEV-7	Dromedar, människa
			HEV-8	Kamel
		<i>Orthohepevirus B</i>	Avian HEV (I-IV)	Fjäderfä
		<i>Orthohepevirus C</i>	HEV C1	Råtta, asiatisk näbbmus, människa
	HEV C2		Räv, iller, mink	
		<i>Orthohepevirus D</i>	Bat HEV	Fladdermöss
		<i>Pisichepevirus</i>	<i>Pisichepevirus A</i>	Fish HEV

## Risikfaktorer

Epidemiologin för HEV3 är komplex eftersom det finns flera källor och infektionsvägar (figur 1). Konsumtion av produkter från gris är den viktigaste infektionsvägen hos människor, men även miljöspridning via förorenat vatten, tvåskaliga blötdjur och bevattnade vegetabilier samt blodtransfusioner har betydelse. Det är troligt att infektionsvägarna varierar mellan och inom länder samt över tid (Dalton & Izopet, 2018, Mansuy *et al.*, 2015). I en tysk fall-kontrollstudie var konsumtion av grislever, fläskkött, frankfurters (skållad och kallrökt korv), leverkorv, råa vegetabilier och kontakt med avloppsvatten förknippat med en ökad risk. Flest fall (ca 40 %) kunde attribueras till leverkorv och frankfurters (Faber *et al.*, 2018a). Även i Nederländerna har konsumtion av korv (salami) och kontakt med smutsigt vatten förknippats med en ökad exponering (Mooij *et al.*, 2018) samt direktkontakt med gris i Italien (Mughini-Gras *et al.*, 2017). Livsmedelsburna Hepatit E-utbrott har framför allt orsakats av leverkorv, andra korvar, vildsvins- och fläskkött, men i de allra flesta fall har källan inte gått att spåra (EFSA, 2017).

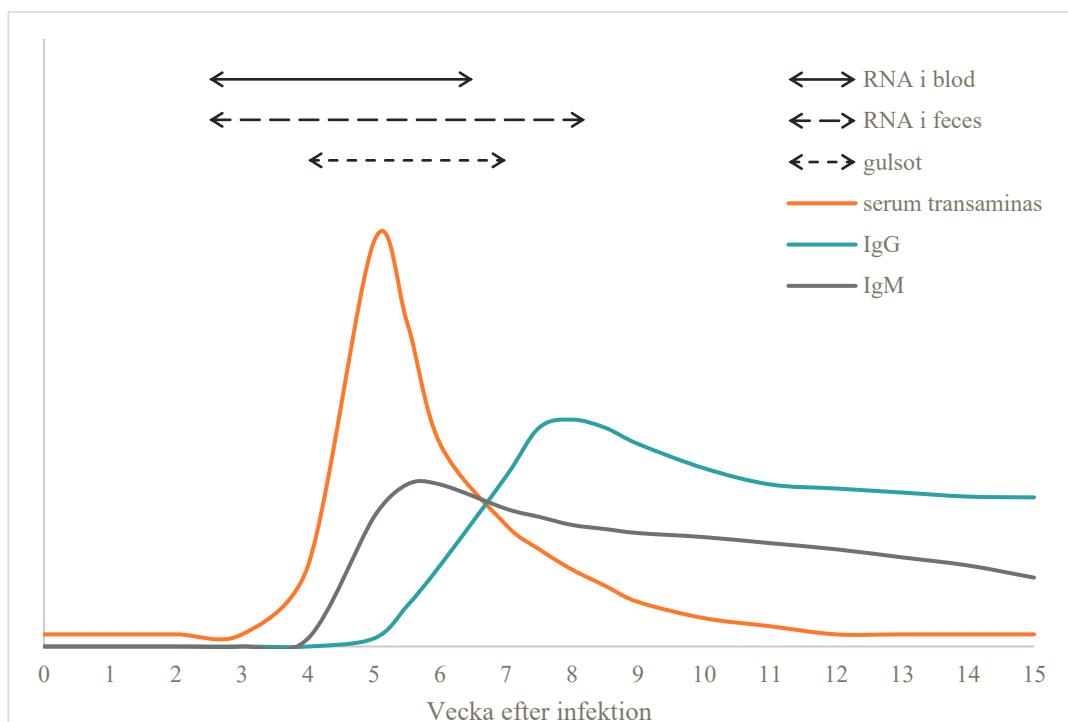


Figur 1. Spridningsvägar för HEV3 och exponering för människa. Gröna pilar indikerar påvisad spridning, medan de svarta är misstänkta (men högst troliga vägar). Tjockleken och riktningen på pilen ger en indikation på bidraget till spridningsvägen (Pavio *et al.*, 2017).

## Diagnostik

Infektion med HEV fastställs med serologiska eller molekylärbiologiska metoder, det vill säga påvisande av anti-HEV antikroppar eller HEV RNA med hjälp av RT-PCR<sup>6</sup>. Antikroppssvaret mot HEV-infektion är normalt; specifikt IgM kan detekteras vid uppkomsten av symtom, och kan finnas kvar i detekterbara halter i månader, medan IgG når en topp kort därefter och kan detekteras i flera år (figur 2). Varaktigheten av IgG varierar men specifikt anti HEV IgG har påvisats i upp till 12 år efter en akut infektion. Årligen serokonverterar 1 - 4 % tillbaka och sekundära infektioner har skett vilket innebär att skyddet inte alltid är livslångt (Dalton *et al.*, 2008). Eftersom detektion av antikroppar visar på tidigare exponering av viruset baseras förekomststudier företrädesvis på detektion av HEV RNA i blod, lever, galla eller feces. HEV utsöndras dock i blod bara under en begränsad tid (figur 2) och ett negativt blodprov utesluter inte infektion (Dalton *et al.*, 2008). Vidare finns även friska individer som inte utvecklar antikroppar och som har förlängd viremi (Norder *et al.*, 2018). I underlaget kommer förekomststudier på djur inte att behandla seroprevalens utan endast metoder som visar andelen av ett djurslag i en region som visar pågående infektion och utsöndring av HEV.

<sup>6</sup> Reverse transcriptase polymerase chain reaction; eftersom HEV-genomet är enkelsträngat RNA måste en komplementär DNA-sträng först skrivas (med hjälp av enzymet reverse transcriptase) innan en vanlig PCR-analys kan genomföras.



Figur 2. Schematisk beskrivning av HEV-infektion som visar tidpunkten för påvisandet av leverinflammation genom mätning av transaminaser, virusdetektion i blod och feces samt serologiskt (antikropp) svar (Dalton *et al.*, 2008).

För att kunna mäta inaktiveringen av HEV i olika processer (värme, frysning, rimning etc.) behövs metoder för att mäta virusets infektivitet. Detta kan göras genom infektion i djur eller cellkultur. Flera djurarter är mottagliga för experimentell infektion. Viremi och utsöndring med feces har till exempel påvisats i vissa gnagare och schimpanser efter infektion med HEV-stammar från såväl människor som grisar. Dock verkar råttor och möss relativt okänsliga för infektion med HEV1-4. Ökenråttor, sorkar och kaniner är exempel på möjliga smådjursmodeller, men ingen har än så länge standardiserats eller använts för livsmedel (Cook *et al.*, 2017). Som naturlig värd för HEV3 har gris använts i infektionsförsök med livsmedel (Barnaud *et al.*, 2012, Bouwknegt *et al.*, 2007) (se vidare under exponeringsuppskattning). Dock har de flesta försök att infektera genom oral exponering misslyckats och intravenös inokulering verkar vara mest effektivt (EFSA, 2017). Även om djurmodeller är användbara för att mäta HEV infektivitet finns begränsningar; till exempel är mängden virus som behövs för att infektera djuret inte känt. Vidare är djurförsök kostsamma, tidsödande och etiskt ifrågasatta vilket begränsar antalet prov som kan analyseras (Cook *et al.*, 2017).

En mer framkomlig väg är att odla virus i cellkultur. Dessvärre har det visat sig att HEV, liksom fler andra humana tarmvirus, är svårödlad på laboratorium. Även om fler studier har visat att det går att propagera virus på olika cellinjer är tillväxten långsam och endast måttliga halter uppnås (EFSA, 2017). Det idag bästa systemet är troligtvis det som utvecklats av Johne *et al.* (2016) som ger möjlighet att uppmäta en reduktion motsvarande cirka fyra  $\log_{10}$  av HEV3-stammen 47832c på cellinjen A548/D3. Då HEV inte förstör cellen synbart, måste verifiering av infektion ske antingen genom RT-PCR eller infärgning med fluorescerande antikroppar (Johne *et al.*, 2014).

Eftersom HEV, som beskrivet ovan, är svårödlat på laboratorium och djurmodeller har begränsningar finns få studier på olika processers inaktiverande förmåga; och till idag endast värmeinaktivering (Feagins *et al.*, 2008, Barnaud *et al.*, 2012, Johne *et al.*, 2016). Därför baseras inaktiveringen i exponeringsuppskattningen till stor del på resultat från modellvirus som delar egenskaper med HEV, såsom Hepatit A virus (HAV) och murint norovirus (MNV) (tabell 2). Beroende på vilken mekanism som till störst del står för avskiljningen (storlek, laddning) eller inaktiveringen (förstörelse av genom eller kapsid) kan olika modellvirus i varierande grad vara lämpade för att få en uppskattning av reduktionen av HEV i olika processer (Bertrand *et al.*, 2012, Wigginton & Kohn, 2012, Wigginton *et al.*, 2012, Emmoth *et al.*, 2017, Ottoson *et al.*, 2016).

Tabell 2. Egenskaper hos HEV samt olika modellvirus (Emmoth *et al.*, 2017)

Virus	Form	Familj	Storlek (nm)	Isoelektrisk punkt (pI)	Arvs massa	
					Typ	Storlek (kb)
MNV <sup>a</sup>	Icosaedrisk	<i>Caliciviridae</i>	27-40	5,5-6 <sup>e</sup>	+ssRNA	7,6
FCV <sup>b</sup>	Icosaedrisk	<i>Caliciviridae</i>	27-40	5,5-6 <sup>e</sup>	+ssRNA	7,7
MS2 <sup>c</sup>	Icosaedrisk/sfärisk	<i>Leviviridae</i>	26	2,2-4	+ssRNA	3,6
φX174 <sup>d</sup>	Icosaedrisk	<i>Microviridae</i>	~30	2,6-7,4	Cirkulärt +ssDNA	4-6
HAV	Icosaedrisk	<i>Picornaviridae</i>	27-32	2,8	+ssRNA	7,5
HEV	Icosaedrisk	<i>Hepeviridae</i>	27-34	Okänt	+ssRNA	7,2

+ss = positiv sense enkelsträngat; ds = dubbelsträngat RNA eller DNA. +ssRNA fungerar som mRNA och kan direct skrivas till ett protein av värdcellens ribosomer; <sup>a</sup> Murint norovirus-1, <sup>b</sup> Felint calicivirus, <sup>c</sup> Enterobacteria fag MS2, <sup>d</sup> Enterobacteria fag φX174, <sup>e</sup> pI för humant norovirus

# Farokaraktärisering

Hepatit E klassas enligt smittskyddslagen som allmänfarlig sjukdom som ska smittspåras. Misstänkta livsmedelsburna fall ska anmälas till kommunen och Folkhälsomyndigheten (Folkhälsomyndigheten, 2018). Inkubationstiden är i regel mellan två och sex veckor. Symtomen är till en början influensaliknande, feber och huvudvärk, men kan därefter utvecklas med magsmärtor och kräkningar före tecken på akut hepatit<sup>7</sup> som oftast uttrycker sig som gulsot. Hepatit E är i regel självläkande och går över på 4 - 6 veckor (van der Eijk *et al.*, 2017). I allmänhet är dödligheten låg, 0,2 – 1 % av symtomatiska fall, men i samband med vattenburna utbrott i områden med HEV1 har en mortalitet på över 20 % hos gravida kvinnor, på grund av leversvikt, rapporterats (Perez-Gracia *et al.*, 2017, Wedemeyer *et al.*, 2013). I ett utbrott från Kashmir uppvisade 9-20 % av gravida kvinnor klinisk sjukdom jämfört med 2-3 % av icke-gravida kvinnor och män. Vidare utvecklade 22 % av fallen bland de gravida leversvikt medan inga av de icke-gravida och 2,8 % av männen gjorde det (Aggarwal, 2011). Varför gravida kvinnor i högre utsträckning drabbas av leversvikt är ännu inte klarlagt, men det kan bero på ett förändrat immunsvaret under graviditeten eller att hormonella faktorer påverkar virusets replikation vilket ger höga virushalter i levern (Wedemeyer *et al.*, 2013, Perez-Gracia *et al.*, 2017). Gravida kvinnor med leversvikt kan överföra viruset vertikalt till fostret vilket kan leda till spontan abort. Bland överlevande barn är morbiditeten, framför allt gulsot, och mortaliteten hög (Vercouter & Meuleman, 2018, Aggarwal, 2011).

Till skillnad från de humanspecifika genotyperna orsakar HEV3 och 4 oftast sporadiska fall. Även om de flesta HEV3- och 4-infektionerna är subkliniska kan de resultera i symtomatisk akut infektion, särskilt hos personer med underliggande leversjukdom, med relativt hög mortalitet (Kamar *et al.*, 2014) och alkoholister. Akut infektion har också rapporterats vara vanligare hos äldre män än övriga populationen (van der Eijk *et al.*, 2017, Aggarwal, 2011). I patienter med nedsatt immunförsvar (se riskgrupper nedan) kan kronisk hepatit utvecklas. En kronisk infektion som inte behandlas leder till en snabb nedbrytning av levern (fibros) vilket i längden ger skrumplever (levercirros) (van der Eijk *et al.*, 2017, Lenggenhager & Weber, 2018). I förlängningen kan en kronisk infektion bli systemisk och ge problem utanför levern (Pischke *et al.*, 2017). Exempel på dessa är neurologiska sjukdomar såsom Guillain-Barré syndrom (Zheng *et al.*, 2018) och hjärnhinneinflammation (Zhou *et al.*, 2017) samt icke-neurologiska såsom njurbesvär och blodrelaterade sjukdomar (van der Eijk *et al.*, 2017). Extra-hepatiska symtom har också påvisats efter akuta fall (Kamar *et al.*, 2014). Gravida utgör inte någon särskild riskgrupp för HEV3, dock kan gravida, liksom vem som helst, infekteras av viruset. Två beskrivna fall har rapporterats; ingen av dem behövde sjukhusvård och mödrar och barn klarade sig bra (Vercouter & Meuleman, 2018).

Det finns inga bevis för att olika subgenotyper av HEV3 skulle vara mer infektiösa än andra, utan faktorer kopplade till värden har större betydelse för sjukdomsförloppet än stammen (Smith *et al.*, 2015). Undantaget är HEV3ra som har lägre patogenicitet än de andra kladerna. Av 919 franska patienter från 2015-16 var fem infekterade med stammar som var närmast besläktade med HEV3ra.

---

<sup>7</sup> Definitionen på akut hepatit är en infektion som går över inom 6 mån. För hepatit E diskuteras om inte 3 mån är en bättre definition för akut hepatit då det är ytterst sällsynt att infektioner som inte är kroniska läker innan dess (van der Eijk *et al.*, 2017).



Fyra av dessa fem humanfall var hos personer med nedsatt immunförsvar (Abravanel *et al.*, 2017). Enligt Burt *et al.*, (2016) utgör inte kaniner en källa till hepatit E i Nederländerna.

Eftersom diagnostiken med avseende på haltbestämning är begränsad till RT-qPCR finns inget etablerat dos-responsförhållande, men ett tröskelvärde på  $10^5$  RNA-kopior har använts i en riskvärdering från Schweiz (Muller *et al.*, 2017). Detta baserades på ett utbrott av leverkorv där halten bestämdes till  $4,7 \log_{10}$  RNA-kopior/g (Renou *et al.*, 2014) och ett  $ID_{50}$  motsvarande  $10^{5,5}$  RNA-kopior (Muller *et al.*, 2017). Konsekvensen av en infektion varierar mellan individer, men på populationsnivå har en hälsobörda motsvarande 0,46 DALY/fall<sup>8</sup> tagits fram för Nederländerna. Denna siffra baserar sig till stor del på data avseende hepatit A (Havelaar *et al.*, 2012). I Muller *et al.* (2017) bedömdes konsekvenserna utifrån antalet fall som gav mild hepatit (utan behov av sjukhusvård; 0,058 DALY/fall) medan allvarlig hepatit som kräver sjukhusvård uppskattades till 0,353 DALY/fall (Muller *et al.*, 2017).

## Förekomst i befolkningen

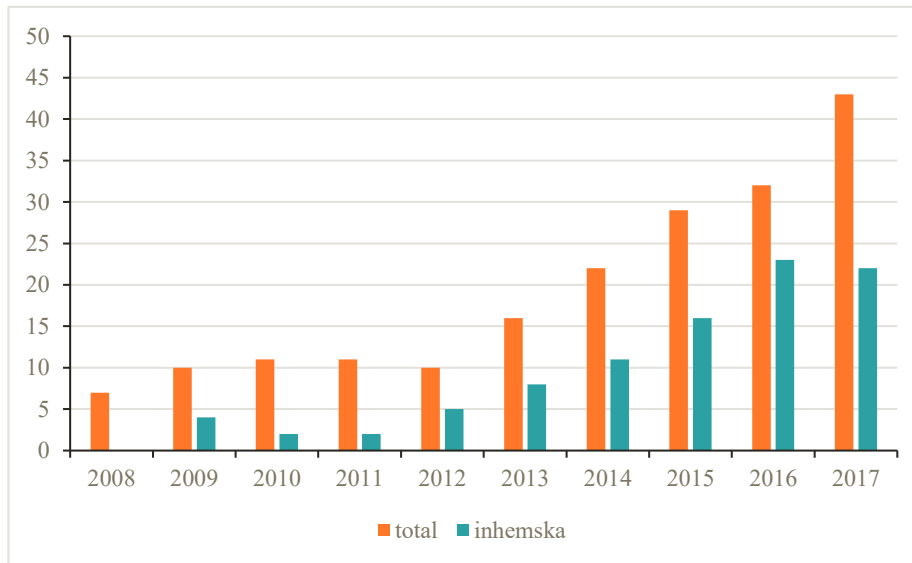
Även om de studier som gjorts på seroprevalens (IgG) i Sverige inte är jämförbara med varandra kan man ana en trend mot ökad exponering för HEV; från 5 % (18/349) i kontrollgruppen till en undersökning av prevalensen hos dialyspatienter (Sylvan *et al.*, 1998), 9 % (10/108) i kontrollgruppen till grisbönder (Olsen *et al.*, 2006) medan den senaste undersökningen bland svenska bloddonatorer visade på en seroprevalens på 16 % (81/500) (Norder *et al.*, 2016). I Norge var seroprevalensen hos bloddonatorer 14 % (Lange *et al.*, 2017) och i Danmark 20 % (Moor *et al.*, 2018).

För att få ett mått på antalet infektioner behöver man dock studera förekomsten av virus. Det vanligaste är att screena blod från donatorer med RT-PCR. I den studie som har gjorts i Sverige var 12/95 835 (1:8 000) positiva (Baylis *et al.*, 2012). Eftersom RNA kan påvisas i blod i cirka fyra veckor (figur 2) innebär det en årlig incidens på 0,16 %. Med en rapporterad incidens på 0,4/100 000 invånare under 2017 (Folkhälsomyndigheten, 2018) betyder det att 1:400 infektioner rapporteras som fall. Dock har en uppgång av positiva bloddonatorer skett i såväl Skottland som hela Storbritannien sedan 2011 (Thom *et al.*, 2018, Tedder *et al.*, 2017). Underlag för att göra motsvarande bedömning finns inte i Sverige.

I Sverige rapporterades cirka 10 fall per år fram till 2012 men sedan dess har antalet ökat och 2017 rapporterades 43 sjuka (figur 3). Ökningen kan förklaras av att fler inhemska fall diagnosticeras. De som smittas i Sverige är ofta äldre, framför allt män över 50 år (Folkhälsomyndigheten, 2018). Hepatit E är inte anmälningspliktig på EU-nivå, men de flesta länderna har, liksom Sverige, nationell rapportering. Det mönster som finns i Sverige med avseende på ökning av fall, framförallt bland äldre män, förekommer också i Europa. Totalt har en tiofaldig ökning av rapporterade fall skett inom EU/EEA mellan 2005 (517) och 2015 (5 617). Mer än 95 % orsakas av HEV3 medan andelen reserelaterade fall, som ofta orsakas av HEV1, utanför EU är lågt (1,5 %). De flesta fallen (80 %) rapporteras från Frankrike, Tyskland och Storbritannien (EFSA, 2017).

---

<sup>8</sup> Disability Adjusted Lifeyears (DALY) är ett kvantitativt mått på sjukdomsburden i en population som är lika med summan av antalet förlorade år på grund av för tidig död och antalet år som levs med funktionsnedsättning.



Figur 3. Rapporterade fall av hepatit E uppdelat på totala och konfirmerat smittade i Sverige under de senaste 10 åren (Folkhälsomyndigheten, 2018). Under 2017 var smittland okänt i sex fall.

## Riskgrupper

För HEV1 har utvärderingar efter utbrott, visat på flest symtomatiska fall hos personer mellan 10 – 40 år, medan yngre barn och äldre klarar sig bättre. Fler män än kvinnor insjuknar vilket troligtvis beror på ökad exponering (större intag av vatten). Dock är andelen som får leversvikt högst hos gravida kvinnor (Aggarwal, 2011). En ökad dödlighet bland yngre barn har dock påvisats efter utbrott i Egypten (Verghese & Robinson, 2014). Infektion med HEV3 och 4 kan ge akut hepatit liknande den som orsakas av de mer virulenta HEV1 och 2 med en överrepresentation hos personer med underliggande leversjukdom samt alkoholister. Dödlig utgång i akut hepatit E orsakad av HEV3 är vanligare hos personer med underliggande leversjukdom (Kamar *et al.*, 2014). HEV3 kan också orsaka kronisk infektion (> 6 månader) hos personer med nedsatt immunförsvar (van der Eijk *et al.*, 2017). Kroniska infektioner påvisas framför allt hos transplantations- (solid organ transplant patients), stamcells- och blodcancerpatienter (leukemi och myelom) under cellgiftsbehandling (Aggarwal, 2011).

## Behandling

Akut hepatit E brukar inte behandlas utan immunkompetenta personer gör sig av med viruset på egen hand (van der Eijk *et al.*, 2017). Det finns ingen specifik behandlingsrekommendation för kronisk hepatit E, det vanligaste är att minska immunsuppresseringen. Detta kan dock leda till att organet hos en transplantationspatient avvisas (Kamar & Pischke, 2018). Det har visat sig att antiviralen Ribavirin (en guanosinanalogue) ger bra resultat för behandling av hepatit E, med minskande virustitrar hos 80 - 85 % av behandlade patienter i olika studier (Dalton & Kamar, 2016). I de fall Ribavirin inte ger önskad effekt kan det ha berott på mutation av viruset (De Winter *et al.*, 2018). Peg-interferon alfa höjer T-celldatalet hos den behandlade patienten vilket i stort sett ger samma funktion som minskad immunsuppressering (van der Eijk *et al.*, 2017). Det finns ett framtaget vaccin gentemot HEV1 som är godkänt i Kina. Eftersom alla *Orthohepevirus A* antas utgöra en och samma serotyp kan vaccinet potentiellt även ge skydd mot andra genotyper (Zhu *et al.*, 2010). För djur finns inget godkänt vaccin på marknaden, men utveckling pågår (Nan *et al.*, 2018).

# Exponeringsuppskattning

## Förekomst i tamgris och vildsvin

Den allmänna tesen är att HEV3 har *Suidae* (svindjur) som naturlig värd. I Europa innebär det att viruset framförallt finns hos och sprids från tamgris (*Sus scrofa* subsp. *domestica*) och vildsvin (*Sus scrofa*) (figur 1). Vanligen infekteras kultingarna vid två till fyra månaders ålder då skyddet från moderns antikroppar har försvunnit. Infektionen är i nästan alla fall asymtomatisk även om förhöjda halter serumtransaminaser (AST och ALT) och mildare lesioner i levern har påvisats efter experimentell infektion (Bouwknegt *et al.*, 2009, Pavio *et al.*, 2017). Hos gris sker replikation av HEV främst i levern, men även i andra delar såsom tjocktarm, tunntarm, mjälte och vissa lymfknotor (Williams *et al.*, 2001). Hos kontaktinfekterade grisar (via kontakt med redan infekterade grisar) startade utsöndringen i feces ungefär efter en vecka och pågick i 3 – 4 veckor, medan antalet dagar med viremi (virus i blod) i genomsnitt var 10 (Bouwknegt *et al.*, 2009). I intravenöst inokulerade grisar kunde HEV RNA detekteras i blod (serum) två veckor efter infektion, men inte 20 dagar post-infektion (Williams *et al.*, 2001).

Förekomsten av HEV3 hos tamgris, vildsvin och hjortdjur från europeiska studier har sammanställts av EFSA (2017) och finns som tabell i bilaga 1. De flesta undersökningarna är dock regionala och kan inte användas för att bedöma prevalensen på nationell nivå. Vidare skiljer sig metodernas känslighet åt, vilket organ eller kroppsvätska som har provtagits samt ålder på den provtagna populationen vilket ytterligare begränsar möjligheterna att göra jämförelser mellan studier eller dra slutsatser över förekomsten i olika länder (EFSA, 2017). Enligt den svenska studien över HEV förekomst hos gris och vildsvin, vilken inte ingick i EFSA:s sammanställning, var förekomsten (HEV RNA i feces) 30 % (71/240) hos griskultingar 2-4 månader gamla (Widen *et al.*, 2011). Dock hinner de flesta grisar bli fria från viruset vid tiden för slakt, men inga data på förekomsten vid slakt finns från Sverige. I en longitudinell studie från Finland var förekomsten (HEV RNA i feces) som högst på kultingar vid 2-3 månader, 35 %, vid 3-4 månader 21 %, för att sjunka till 2,9 % vid tiden för slakt (5 mån och äldre) (Kantala, 2017). I Danmark utsöndrade flest grisar i ålderskategorin 13 – 22 veckor HEV RNA i feces, 72 % (Breum *et al.*, 2010).

HEV sprids fekalt – oralt och studier från olika gårdar i Europa har uppmätt  $R_0$ -värden mellan 2 - 8,4, det vill säga att en infekterad gris smittar 2 - 8 andra grisar (Berto *et al.*, 2012, Bouwknegt *et al.*, 2008). Det innebär att graden av biosäkerhet och typ av uppfödningssystem som används påverkar förekomsten (EFSA, 2017) och att vissa gårdsspecifika förhållanden är gynnsamma för smittspridning vilket ökar risken att grisar är infekterade vid tiden för slakt. Rose *et al.* (2011) visade att en seroprevalens inom gården på > 25 % gav signifikant högre risk att påvisa HEV RNA i lever på grisar vid slakt. Vidare levererade gårdar med produktion från spädgris till gödgris mer sällan positiva grisar till slakt än de gårdar som bara håller gödgrisar i Frankrike (Rose *et al.*, 2011). Andra riskfaktorer för att detektera HEV-positiva levrar hos gris är tidig slakt, brist på hygienåtgärder och dricksvatten från ytvatten (Walachowski *et al.*, 2014).

I en studie från Frankrike kunde man visa att co-infektion med porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) signifikant påverkade förloppet för hepatit E hos gris med ett försenat immunsvaret och förlängd utsöndring av HEV. Medan infektionen pågick i snitt 10 dagar hos HEV-infekterade grisar utsöndrade alla HEV+PRRSV-infekterade grisar virus efter 49 dagar då försöket avslutades. Även perioden med viremi förlängdes signifikant, vilket påverkar möjligheten för viruset att spridas till muskler (Salines *et al.*, 2015). PRRSV förekommer över hela Europa med undantag för Sverige, Norge, Finland och Schweiz (Stadejek *et al.*, 2013).

Cirka 70 % av den svenska konsumtionen av fläsk är inhemskt producerad. Den största införseln kommer från Tyskland följt av Danmark, Polen, Nederländerna och Finland. En betydande andel (12 %) av införseln av korv kommer dock från Italien (Jordbruksverket, 2017). Förekomsten av HEV3 i alla dessa länder (utom Finland) är troligtvis något högre än hos svenska grisar vid tiden för slakt i och med att PRRSV inte förekommer i Sverige (SVA, 2018). EFSA (2017) gör uppskattningen att färre än 10 % av grisarna på europeisk nivå är viremiska vid slakt. I avsaknad av plasmaprover är den bästa uppskattningen på sannolikheten för viremi vid slakt att utgå från förekomsten i lever som i europeiska länder ligger på mellan 3 – 11 % (tabell 3).

Hos svenska vildsvin var förekomsten (HEV RNA i blod) 8 % (13/159); 15 % (8/64) hos kultingar och 5 % (5/95) hos dem över ett år (Widen *et al.*, 2011), vilket är jämförbart med förekomsten i många andra europeiska länder även om regionala skillnader förekommer (bilaga 1)(EFSA, 2017, Thiry *et al.*, 2017, Risalde *et al.*, 2017).

## Förekomst i andra djurslag

Hjortdjur har visat sig känsliga för infektion och det finns humanfall beskrivet från Japan där HEV3 från hjortkött som konsumerades rått infekterade sju personer (Tei *et al.*, 2003). En avhandling med data på svenska hjortdjur visade hög förekomst på älg (29 %), lägre på andra hjortdjur, men inte några genotyper som påvisats hos människa (Lin, 2015, Roth *et al.*, 2016). Den HEV genotyp som isolerats från svenska älgar skiljer sig för mycket genetiskt för att klassificeras som *Orthohepevirus A*, men ligger närmare *Orthohepevirus A* än *Orthohepevirus B* och är fortfarande oklassificerad (Forni *et al.*, 2018). I Tyskland och Belgien har man däremot påvisat HEV3 hos hjort vilket bedöms som en spill effekt från vildsvinsstammen, eftersom såväl förekomst som halter i lever är lägre än hos vildsvin (tabell 3) (Anheyer-Behmenburg *et al.*, 2017, Thiry *et al.*, 2017). I Litauen var förekomsten 13 % (HEV3 RNA i feces) hos rådjur (Spancerniene *et al.*, 2018) och i Italien kunde samma subgenotyp som hos vildsvin påvisas hos kronhjort (Di Bartolo *et al.*, 2017). Att motsvarande överlapp inte har påvisats i Sverige kan bero på få provtagna hjortar (Lin, 2015, Roth *et al.*, 2016). Det finns inga data på förekomsten i Sverige av den genotyp, HEV3ra, som framförallt påvisas hos kaniner. I Frankrike var en av 20 (5 %) kaninlever positiv och halten 8,7 log<sub>10</sub> RNA-kopior/g. Andra studier därifrån har visat på förekomster om 7 % (gallprover från kaniner avsedda för livsmedel) samt 23 % (leverprover från vilda kaniner). I Italien kunde inte HEV RNA påvisas i något prov från serum eller feces hos seropositiva sällskapskaniner eller kaniner avsedda för livsmedel (EFSA, 2017).

I Kina har HEV4 påvisats hos många andra djur såsom kor och getter, med hög sekvenshomologi med både humana och porcina stammar (Long *et al.*, 2017) och utsöndring av HEV RNA i mjölk från kor rapporterades av Huang *et al.* (2016). Ett svar på denna artikel, efter provtagning av 400 mjölkfilter från 400 oberoende gårdar, visade att kor i Tyskland inte utsöndrar HEV (Baechelein & Becher, 2017). I Belgien (Flandern) påvisades inte heller HEV hos kor trots att ett stort antal mjölk-

och fecesprov analyserades för såväl anti HEV-antikroppar som HEV RNA. Fler än 10 % av gårdarna i Flandern, varav en fjärdedel även hade grisar, provtogs och slutsatsen var att förekomsten i kor är 0 % (99,99 % konfidensintervall 0 – 2,3 %) (Vercouter *et al.*, 2018). Till skillnad mot i Kina hålls dock grisar och kor i regel skilda från varandra på europeiska gårdar.

## Förekomst i livsmedel

I lever sker en replikation av HEV och höga halter RNA-kopior ( $> 7 \log_{10}/g$ ) har påvisats i flera studier i såväl gris som vildsvin (tabell 3). Virus utsöndras i tarmen via gallan men HEV kan även replikera i tarmen vilket innebär att det även i feces påvisas höga halter RNA-kopior ( $7 \log_{10}/g$ ) (Bouwknegt *et al.*, 2011). Under viremi påvisas också HEV i blod men under kortare tid och i lägre halter; i serumprover är halterna i regel runt  $3 \log_{10}/ml$  (Salines *et al.*, 2015, Grierson *et al.*, 2015). HEV kan alltså finnas i lever eller produkter med lever, på kött via fekal förorening i samband med slakt, kvarvarande fekal förorening från tarmen om den används som korvskinn eller i kött från blod om grisen är viremisk vid slakt eftersom en viss del blod finns kvar i musklerna även efter blödning (2 – 9 ml blod per kg muskel, Warriss, 2010). Vidare används grisblod i en del produkter såsom blodkorv och blodplasma från gris används som bindemedel, framför allt som köttlim (EFSA, 2017).

Förekomsten av HEV3 i olika köttprodukter från relevanta djurslag och länder finns presenterade i tabell 3. Sedan denna genomgång av Pavio *et al.* (2017) samt EFSA (2017) har nya data från Frankrike (Feurer *et al.*, 2018) och Schweiz (Moor *et al.*, 2018, Giannini *et al.*, 2018) publicerats. I den franska studien som omfattade 1 034 skinkprover var inget positivt. I lever detekterades däremot HEV RNA i 29 av 1034 prover (3 %). I de flesta av proverna var halterna mellan 5-6  $\log_{10}$  RNA-kopior/g men i ett prov var halten  $> 8 \log_{10}/g$  (Feurer *et al.*, 2018). I Schweiz påvisades HEV RNA från 12 av 102 (12 %) mortadella di fegato (med lever), 0/18 salami utan lever (Giannini *et al.*, 2018), 7/37 leverkorvar (19 %), 3/22 (14 %) färskkorvar med lever, men inte i någon färskkorv på viltkött utan lever (Moor *et al.*, 2018). Halterna låg mellan 1,7 – 5,7  $\log_{10}$  RNA-kopior/g (tabell 3).

I förekomststudier på fläskkött har endast sporadiska fynd gjorts (tabell 3). I Tjeckien var ett av 40 köttprover (3 %) och Italien två av 33 (6 %) positiva. Analysen gjordes på en kubikcentimeter av tungan (di Bartolo *et al.*, 2012). Efter experimentell infektion, där grisar smittades intravenöst eller genom kontakt med redan infekterade grisar, påvisades HEV RNA i skinka, kotlett och karré i upp till 30 dagar efter infektion från såväl intravenöst som kontaktinfekterade grisar (Bouwknegt *et al.*, 2009). Hos vildsvin och hjortdjur i Tyskland detekterades HEV RNA i musklerna hos 30/254 (12 %) muskelprover från vildsvin och i 6/183 från hjortdjur (3 %). Halterna var lägre i muskelprover jämfört med leverprover, samt lägre i hjortdjur jämfört med vildsvin (Anheyer-Behmenburg *et al.*, 2017; tabell 3).

Tabell 3. Förekomst och halter (min – max eller median) av HEV3 i lever, kött och köttprodukter (urval från (Pavio *et al.*, 2017) kompletterat med data från (Moor *et al.*, 2018, Feurer *et al.*, 2018) och (Giannini *et al.*, 2018))

Djur	Organ/produkt	Land	Förekomst	Halt [log <sub>10</sub> RNA-kopior/g]
Gris	Lever	Frankrike	157/4788 (3 %)	3,9 – 8,2
		Italien	2/33 (6 %)	
		Kanada	36/345 (10 %)	1,3 – 7,0
		Nederländerna	15/141 (11 %)	
		Spanien	1/39 (3 %)	
		Storbritannien	1/40 (3 %)	
		Tjeckien	2/40 (5 %)	
		Tyskland	8/200 (4 %)	
	Kött (muskel)	Frankrike	0/1034 (0 %)	
		Italien	2/33 (6 %)	
		Kanada	0/642 (0 %)	
		Spanien	0/39 (< 3 %)	
		Tjeckien	1/40 (3 %)	
		Tyskland	11/50 (22 %)	
	Korv och andra produkter med lever	Frankrike	90/464 (19 %)	1,6 – 6,3
		Italien	11/68 (16 %)	3,4 – 5,3
		Schweiz	22/157 (14 %)	1,7 – 5,7
		Tyskland	11/50 (22 %)	
	Korv utan lever	Schweiz	0/33 (< 3 %)	
		Tyskland	14/70 (20 %)	
Korv ospecificerat	Italien	0/128 (< 0,7 %)		
	Kanada	0/35 (< 3 %)		
	Spanien	6/93 (6 %)		
	Storbritannien	6/63 (10 %)		
	Tjeckien	0/92 (< 1 %)		
Vildsvin	Lever	Belgien	4/61 (7 %)	1,6 – 8,1
		Frankrike	12/371 (3 %)	
		Italien	62/536 (12 %)	
		Nederländerna	2/102 (2 %)	7,3
		Tjeckien	50/437 (11 %)	
		Tyskland	113/528 (21 %)	
	Kött (muskel)	Nederländerna	0/64 (< 2 %)	3,6
		Tyskland	30/254 (12 %)	
	Korv utan lever	Tyskland	1/10 (10 %)	
Kronhjort	Lever	Belgien	1/29 (3 %)	1,1 – 3,1
		Frankrike	2/62 (3 %)	
		Tyskland	2/83 (2 %)	
	Kött (muskel)	Tyskland	2/83 (2 %)	2,7
Dovhjort	Lever	Tyskland	0/22 (< 5 %)	
	Kött (muskel)	Tyskland	0/22 (< 5 %)	
Rådjur	Lever	Belgien	0/27 (< 4 %)	3,3
		Italien	0/30 (< 3 %)	
		Tyskland	5/78 (6 %)	
	Kött (muskel)	Tyskland	4/78 (5 %)	2,7

Tvåskaliga blötdjur såsom ostron och musslor är förknippade med en risk för spridning av enteriska virus. Blåmusslor och ostron filtrerar cirka 40 liter vatten per dag och då virus binder specifikt till hepatopankreas (musslans matsmältningsorgan) sker en anrikning av virus där, men virus kan även finnas i andra delar av musslan (Grodzki *et al.*, 2014). Hepatopankreas utgör mellan 10 och 20 % av totalvikten musselkött, (Persson, S., Livsmedelsverket, pers. komm.). Ostron som konsumeras råa är den vanligaste vektorn och globalt sett är de flesta utbrotten orsakade av norovirus eller hepatit A-virus (HAV) (Beckman Sundh & Toljander, 2017). Ett hepatit E-utbrott, från ett kryssningsfartyg, har dock kunnat kopplas till konsumtion av musslor (Said *et al.*, 2009).

Förekomsten av HEV i olika studier presenteras i tabell 4. HEV RNA påvisades inte i Finland (blåmusslor importerade från Danmark, n = 51), däremot i tre av 51 prover från Spanien i halter mellan 120 – 350 RNA-kopior/g (Diez-Valcarce *et al.*, 2012). Liknande förekomst och halter rapporterades även från södra Italien (La Rosa *et al.*, 2018) och Skottland (O'Hara *et al.*, 2018), medan såväl högre förekomst (15 %) som halter (1,8 – 4,9 log<sub>10</sub> RNA-kopior/g hepatopankreas) påvisades i ett odlingsområde utanför nordvästra Spanien (Galicien) med relativt hög grisuppfödning (Mesquita *et al.*, 2016) (tabell 4). Förmågan att anrika virus från utsläpp visades även i en skotsk studie där 92 % (36/39) av proverna i närheten av ett slakteri var positiva i halter över 100 000 RNA-kopior/g hepatopankreas. Dessa musslor var dock plockade strandnära och inte ifrån en reglerad odling (Crossan *et al.*, 2012).

Import av tvåskaliga blötdjur från länder där HEV1 förekommer epidemiskt skulle potentiellt vara en exponeringsväg för de humanspecifika stammar som kan ge allvarliga symtom hos gravida. Till exempel påvisades HEV1 RNA i lättkokta musslor i Indien (Tomar, 1998). HEV har även påvisats i musslor och ostron från Japan (HEV3), Kina (HEV4) och Korea (HEV3) (EFSA, 2017), dock inte HEV1. Zuckerman, (2003) avråder gravida kvinnor från att äta råa eller lättkokta skaldjur i länder där HEV1 förekommer epidemiskt.

Vegetabilier kan kontamineras med HEV via förorenat bevattningsvatten eller naturgödsel (Kokkinos *et al.*, 2017, Brassard *et al.*, 2012). Dock har inte något hepatit E-fall än så länge kunnat knytas till konsumtion av vegetabilier. HEV-förekomsten i olika studier på vegetabilier presenteras i tabell 4. I en av de större undersökningar som gjorts var 6 av 911 prover (0,7 %) positiva i Italien; två från ruccola, två från spenat och två blandsallater. Inga haltbestämningar gjordes (Terio *et al.*, 2017). Metodens utbyte är dock i regel lågt med en angiven detektionsnivå på nära 5 log<sub>10</sub> RNA-kopior/g i försöken av Randazzo *et al.* (2018) i vilken inget av 36 sallatsprover var positiva. I försöken av Kokkinos *et al.* (2012) gjordes en uppskattning av halten motsvarande en RNA-kopia/g sallat (tabell 4), men ingen bestämning av utbytet. Vidare påvisades HEV i ett av 20 prov (5 %) från bevattningsvatten i en halt motsvarande två RNA-kopior/l (Kokkinos *et al.*, 2012).

Importerade bär har orsakat många utbrott av såväl vinterkräksjuka (norovirus på hallon) som hepatit A (HAV på jordgubbar). I en europeisk studie över förekomsten i produktionskedjan var ett av 38 prov (3 %) från frysta hallon positivt för HEV men inget av de som togs på färska hallon (n = 64) eller bevattningsvatten (n = 56) (Maunula *et al.*, 2013). I en experimentell studie av Brassard *et al.* (2012) kunde HEV detekteras på jordgubbar från ett fält en timme efter bevattning utan att viruset hade påvisats i bevattningsvattnet. Uppföljande provtagning från samma fält ett dygn efter bevattningen var dock negativ (Brassard *et al.*, 2012).

Tabell 4. Förekomst och halter (median eller min – max log<sub>10</sub> RNA-kopior/g) av HEV i tvåskaliga blötdjur och vegetabilier. I de fall metodens utbyte preciserades angavs detta

Livsmedel	Land	Förekomst	Halt [log <sub>10</sub> RNA-kopior/g]	Utbyte <sup>a</sup>	Referens	
Blåmussla	Finland <sup>b</sup>	0/51 (< 2 %)		0,5 - 79	Diez-Valcarce <i>et al.</i> , 2012	
	Spanien	3/51 (6 %)	2,1 – 2,5			
Blåmussla	Skottland	8/270 (3 %)	1,8		O'Hara <i>et al.</i> , 2018	
Ostron		1/40 (2 %)				
Blåmussla	Italien	8/298 (3 %)	1,5 – 2,0		La Rosa <i>et al.</i> , 2018	
Blåmussla	Storbritannien	41/48 (85 %)	3,7 – 5,2 <sup>c</sup>		Crossan <i>et al.</i> , 2012	
Blåmussla	Spanien	12/81 (15 %)	1,8 – 4,9		Mesquita <i>et al.</i> , 2016	
Huvutsallat	Grekland, Polen, Serbien	4/125 (3 %)	0		Kokkinos <i>et al.</i> , 2012	
Sallat	Spanien	0/36 (< 3 %)		1,3 %	Randazzo <i>et al.</i> , 2018	
Sallatsmixer	Italien	2/619 (0,3 %)		> 1 %	Terio <i>et al.</i> , 2017	
Morot		0/53 (< 2 %)				
Machesallat		0/40 (< 3 %)				
Ruccola		2/104 (2 %)				
Spenat		2/10 (20 %)				
Isbergssallat		0/18 (< 6 %)				
Romansallat		0/67 (< 2 %)				
Hallon (frysta)		Polen, Serbien, Tjeckien	1/38 (3 %)			1,1
Hallon (färska)			0/64 (< 2 %)			

<sup>a</sup> Metodens utbyte (andel av intern kontroll som påvisas) där den har angivits; <sup>b</sup> Blåmusslor importerade från Danmark; <sup>c</sup> Denna studie var från vilda musslor som plockades nära stranden, det vill säga inte från reglerade områden

## Dricksvatten

De viktigaste orsakerna till fekal förorening av vatten är utsläpp från avloppsvatten samt spridning av naturgödsel. Med avseende på HEV3 är sannolikt den senare den starkast bidragande orsaken till spridning i miljön. I Sverige slaktas omkring 2,5 miljoner grisar årligen. En stor del av dessa utsöndrar virus i höga halter under några veckor som hamnar i gödseln. I en italiensk studie var 18 av 24 (75 %) gödselprover positiva för HEV. Den högsta halten som uppmättes var 3 log<sub>10</sub> RNA-kopior/g (La Rosa *et al.*, 2017)<sup>9</sup>. Väl i miljön, såsom i ytvatten efter avrinning, är överlevnaden för HEV god med mindre än en log<sub>10</sub>-reduktion under en tvåveckorsperiod vid normala temperaturer (Johnes *et al.*, 2016, Bertrand *et al.*, 2012, Schielke *et al.*, 2011). EFSA har sammanställt olika förekomststudier av HEV i ytvatten. I Europa var två av 12 flodvattenprover i Nederländerna samt ett av 27 i Italien positiva. I ytvatten från Slovenien och Serbien var två av 60 prover positiva för HEV RNA i respektive land (EFSA, 2017). Halterna i de positiva proverna bestämdes till 2 respektive 100 RNA-kopior/l i Nederländerna (Rutjes *et al.*, 2009) samt 96 RNA-kopior/l i Serbien (Lazic *et al.*, 2015).

<sup>9</sup> Detta värde är cirka 100 gånger lägre än uppmätta *E. coli*-halter i gödsel vilket innebär att om dricksvattnet lever upp till de mikrobiologiska gränsvärden som finns (< 1 *E. coli*/100 ml) bör inte exponering för höga halter vara möjliga via kommunal dricksvattenförsörjning förutsatt att HEV och *E. coli* reduceras i miljön på ett likartat sätt.



I ett ytvattenverk avskiljs 90 – 99 % ( $1 - 2 \log_{10}$ ) av viruspartiklarna genom behandling med flockulering, sedimentering och snabbfiltrering. Dock är den viktigaste barriären den efterföljande desinfektionen som vanligen sker genom klorering eller UV-ljus (Ottoson *et al.*, 2016). Båda dessa metoder är effektiva för att inaktivera HEV och under normal drift uppgår reduktionen till minst  $4 \log_{10}$  (Girones *et al.*, 2014, Guerrero-Latorre *et al.*, 2016, Hijnen *et al.*, 2006, Ottoson *et al.*, 2016).

Dricksvatten producerat från grundvatten kan vara mer känsligt för förorening med tarmvirus då det i regel inte har något desinfektionssteg. Majoriteten av utredda svenska vattenburna utbrott är orsakade av norovirus från grundvatten med vinterkräksjuka som följd (Guzman-Herrador *et al.*, 2015). Även HEV kan spridas via grundvatten i griståta områden, eller där gödsel sprids. Eftersom de till storlek och troligtvis även laddning<sup>10</sup> är lika norovirus innebär det att de kan röra sig i marken på ett liknande sätt. Krog *et al.* (2017) detekterade HEV i dränvattnet en meter under ett fält som hade gödslats med grigödsel, dock inte i grundvattnet på tre meters djup. På detta djup återfanns endast rotavirus, som är oladdat vid neutralt pH och därmed inte binder till positivt laddade sand- eller jordpartiklar i samma utsträckning som andra, negativt laddade, tarmvirus (tabell 2). För att det ska ske en större exponering via vatten krävs det en relativt snabb transport från gödsel till vattentäkt, vilket innebär att skillnaden i tålighet i miljön mellan HEV och *E. coli* inte har betydelse för bedömningen av säkerheten.

Sannolikheten för att HEV ska finnas i tillräckligt höga halter för att orsaka infektion i ett dricksvatten som lever upp till gränsvärdet ( $< 1 E. coli/100 \text{ ml}$ ) är därför mycket låg. En större exponering från vatten är mer trolig via bad och rekreation i ett avlopps- eller gödselpåverkat ytvatten, vilket har framkommit som en riskfaktor för HEV seropositivitet i Nederländerna (Mooij *et al.*, 2018).

## Inaktiverande processer

*Värmeinaktivering:* I djurmodeller har ett antal försök utförts där grisar i olika grupper fått leverhomogenat, som har behandlats med värme olika länge och på olika sätt, intravenöst för att sedan se om de serokonverterar. I studierna från Feagins *et al.* (2008) serokonverterade 4 av 5 grisar som fick infekterad lever som hade behandlats vid 56 °C under en timme. Däremot visade inte någon av grisarna som fick lever som var stekt i fem minuter till en kärntemperatur på 71 °C eller kokt i vatten under 5 minuter något tecken på infektion. I försöken av Barnaud *et al.* (2012) kunde infektiösa virus påvisas genom infektion i gris efter upphettning till 62 °C i 120 minuter, vid 68 °C i 20 minuter och 71 °C i 10 minuter. Endast i den grupp som fick lever upphettad 71 °C i 20 minuter undgick alla grisar infektion. Minskade virushalter bestämdes med RT-qPCR och var  $< 3 \log_{10}$  RNA-kopior/g. Detta ger dock en underskattning av inaktiveringen eftersom RNA fortfarande kan vara intakt utan att viruset är infektiöst då ytproteinerna (kapsiden) kan ha denaturerats (Barnaud *et al.*, 2012). Genom att tillsätta RNase före detektion med RT-qPCR kan RNA i celler med trasig kapsid brytas ner och därmed ger den efterföljande bestämningen ett bättre mått på den verkliga inaktiveringen. Med denna metod har Schielke *et al.* (2011) bestämt reduktionen för HEV3 i värmebehandlade leverhomogenat från infekterade vildsvin (tabell 5).

---

<sup>10</sup> Vid en isoelektrisk punkt under  $pI 7$  är viruset negativt laddat i vatten vilket gör att de binder lättare till partiklar än ett oladdat virus (tabell 2).

Tabell 5. Inaktivering av HEV3 med cellkultur och genom kapsidintegritet mätt som RNA-kopior efter RNase-behandling

Virus	Matris	Metod	Temp. [°C]	Tid [min]	Inaktivering [log <sub>10</sub> ]	Referens
HEV3	Homogenat av lever	RNase PCR	56	15	0,62	(Schielke <i>et al.</i> , 2011)
			56	30	4	
			56	60	3	
			60	60	3,2	
			95	1	3,7	
HEV3	Cellsuspension	Cellkultur	50	1	1	(Johne <i>et al.</i> , 2016)
			55	1	1	
			60	1	1,3	
			65	1	2,5	
			70	1	2,8	
			75	1	3,3	
			80, 85, 90	1	> 3,5	
HEV3	Spikad fläskfärs <sup>a</sup>	Cellkultur	63	1	< 2	(Imagawa <i>et al.</i> , 2018)
			63	5	< 2	
			65	1	< 2	
			65	5	> 2	
			70	1	< 2	
			70	5	> 2	

<sup>a</sup> Eftersom halten i fläskfärs angavs till 186 infektiösa enheter per gram (10<sup>2,27</sup>) och det inte går att utläsa hur stor andel av provet som analyserades efter behandling anges 2 log<sub>10</sub>-reduktion som en konservativ cut-off

Resultaten från två studier på detektion av infektiösa partiklar med hjälp av odling i cellkultur finns presenterade i tabell 5. Efter en minut värmebehandling av HEV i cellsuspension var log<sub>10</sub>-inaktiveringen 1,0 i 55 °C, 1,3 i 60 °C, 2,5 i 65 °C samt 2,8 i 70 °C. För att uppnå en reduktion motsvarande fyra log<sub>10</sub> i 70 °C krävdes 120 sekunder (Johne *et al.*, 2016) (tabell 5). Det sker dock en snabbare avdödning av virus i cellsuspension jämfört med i livsmedel såsom kött då vätska ger en högre konduktivitet (effektivare värmeöverföring) än fastare livsmedel (Bertrand *et al.*, 2012). Vid tillsats av HEV till fläskfärs kunde infektiösa virus i cellkultur påvisas efter en minut vid upp till 70 °C. Efter fem minuter kunde infektiösa HEV bara påvisas från färs som hölls vid 63 °C (tabell 5)(Imagawa *et al.*, 2018). Ett system för att detektera infektiösa HEV i cellkultur kan på sikt ge bra information om olika processers förmåga att inaktivera HEV. Det behöver dock utvecklas bättre metoder för att eluera HEV från livsmedlet innan detektion för att nå de detektionsnivåer som ger tillräckligt bra information om inaktiveringen (Schielke *et al.*, 2011).

I avvaktan på ett stabilt system för detektion av HEV i cellkultur är troligtvis det idag bästa sättet uppskatta HEV-inaktiveringen baserat på avdödningen på modellvirus. En kombination av data från MNV och HAV bör ringa in värmekänsligheten för HEV ganska väl (Emerson *et al.*, 2005). I en meta-analys över virusinaktivering i komplexa matriser, såsom livsmedel, bedömdes tiden för en log<sub>10</sub>-reduktion för HAV och MNV vara 2 min vid 50 °C, 1 min vid 75 °C samt 30 sekunder vid 100 °C (Bertrand *et al.*, 2012). Vid lägre temperaturer brukar dock tiden till den första log<sub>10</sub>-reduktionen underskattas då en stor del av den uppmätta reduktionen beror på adhesion och aggregation (Gassilloud & Gantzer 2005), medan en log-linjär avdödning utan utplaning är mer förväntad vid högre temperaturer. I fallet med HEV sker detta troligtvis någonstans över 70 °C (Johne *et al.*, 2016).

Frågor om värmeinaktivering av virus i bär har tidigare besvarats av Nyberg (2017) som bedömde att en fyra log<sub>10</sub>-reduktion av norovirus i bär uppnås efter 1 min vid 100 °C, 4 min vid 75 °C, 8 min vid 70 °C samt 16 min vid 65 °C. Detta ger även ett bra mått på reduktionen av HEV. För musslor gjorde EFSA (2017) bedömningen att rekommendationen om tillagning vid 90 °C i 90 sekunder är tillräcklig

för att inaktivera HEV till ofarliga nivåer. Tiden för att uppnå samma effekt för andra temperaturer finns presenterade i tabell 6 i Beckman Sundh & Toljander (2017).

*Rimning:* Rimning är en process där man tillsätter kombinationer av salt (inklusive nitrat eller nitrit) och socker för att dra ut vätska ur livsmedlet genom osmos. Det primära syftet är att sänka vattenaktiviteten för att begränsa tillväxten av bakterier och mögel. Baert *et al.* (2009) sammanställde litteraturen med avseende på effekten av vattenaktivitet på enteriska virus. De flesta försök handlade dock om relativ luftfuktighet och olika ytor. Konklusionen var att HAV och norovirus troligtvis är torktåliga då det vid flera tillfällen har påvisats spridning av dessa via miljön i olika utbrott (Baert *et al.*, 2009).

Det finns inga data på effekten av hög salthalt på inaktiveringen av HEV utan det inaktiveringsförsök som finns beskrivet med avseende på salthalt i litteraturen var utfört på ett enterovirus, Enteric Cytophatic Human Orphan (ECHO) virus. Det skedde ingen inaktivering av ECHO-virus vid 20 % NaCl vid vare sig 4 °C eller 20 °C (Straube *et al.*, 2011). Sannolikt påverkar inte låg vattenaktivitet HEV infektivitet eftersom viruset utanför sin värd inte har någon metabolisk aktivitet. I den efterföljande torkprocessen av livsmedlet kan dock en viss inaktivering av HEV ske beroende på vid vilken temperatur och under hur lång tid den sker. Det handlar sannolikt om mindre än en  $\log_{10}$ -reduktion baserat på inaktivering av modellvirus (Bertrand *et al.*, 2012) samt odling i cellkultur (Johns *et al.*, 2016).

*Frysning* sänker den biologiska och kemiska aktiviteten vilket leder till en längre överlevnad för organismer som inte påverkas av att cytoplasman fryser eller att membranen förstörs under en frysningcykel. Eftersom HEV är ett icke höljeförsett virus påverkas det sannolikt inte av frysning. Det finns inga data på inaktiveringen av HEV efter frysning. Bland modellvirus påvisades det vare sig någon reduktion av MNV på djupfrysade grönsaker efter 6 månader eller HAV på djupfrysade bär efter 90 dagar (Baert *et al.*, 2009).

*Fermentering* genom att tillsätta, eller utnyttja på livsmedlet befintliga, mjölksyrabakterier som får tillväxa är ett vanligt sätt att tillverka till exempel korv såsom medwurst och salami. Under jäsningsprocessen bildas mjölksyra och pH sjunker till runt pH 5. Det finns inga publicerade studier som mätt virusinaktivering under dessa förhållanden, men vid tillverkningen av surkål, där pH sjönk till 3,5 under fermenteringsfasen (7 dagar vid 19 °C) följt av 83 dagar vid 4 °C, ledde till mellan 0,8 – 1,5  $\log_{10}$ -reduktion av MNV baserat på analys i cellkultur (Gagne *et al.*, 2015). Baert *et al.* (2009) anser att fermentering av livsmedel inte ger ett tillräckligt lågt pH för att ha en effekt på norovirus eller HAV och högst sannolikt påverkar inte fermentering av korv HEV-halterna nämnvärt.

*Konservering* genom tillsatser av till exempel nitrit, kaliumsorbat, natrium benzoat med flera hämmar bakteriell tillväxt men har troligtvis ingen effekt på tarmvirus. Subils *et al.* (2012) kunde se en viss effekt av kaliumsorbat, natriumbenzoat och natriumpropionat på bakteriofager som kodar för shiga-toxinproduktion. Det handlade dock om mindre än 50 % reduktion (0,3  $\log_{10}$ ) av virus titern vid koncentrationer högre än vad som vanligen används inom livsmedelsindustrin (5 mg/ml) (Subils *et al.*, 2012).

*Högtrycksbehandling (hydrostatic pressure processing, HPP)* har inte studerats specifikt för HEV men däremot för flera modellvirus vid tryck mellan 300 – 600 MPa i en till 30 min (EFSA, 2017, Emmoth *et al.*, 2017). Mer än 6  $\log_{10}$ -reduktion har uppmätts för MNV i syntetiskt medium, > 4  $\log_{10}$  på jordgubbar samt > 3  $\log_{10}$  av HAV på ostron (EFSA, 2017). I studierna från Emmoth *et al.* (2017) gav

behandling under 400 MPa i 10 minuter 3,4 log<sub>10</sub>-reduktion av MNV på lever. På lufttorkad skinka krävdes dock 600 MPa för att få en effekt med 2,9 log<sub>10</sub>-reduktion efter 10 minuter. Anledningen till denna skillnad kan vara lägre vattenhalt<sup>11</sup>, högre salt- eller fetthalt i skinka jämfört med lever. Effekten av HPP bör valideras med HEV i naturligt infekterad lever där viruspartiklarna finns inuti produkten och inte tillsatta på ytan (Emmoth *et al.*, 2017).

*Handtvätt* kan minska risken att en infekterad människa sprider HEV vidare eller korskontaminerar livsmedel som inte ska tillagas innan förtäring. Effekten har inte studerats specifikt för HEV men det underlag som tagits fram med avseende på reduktion av norovirus bör ge en indikation om hur väl handtvätt reducerar HEV. MNV reducerades med mellan 0,6 – 1,6 log<sub>10</sub> efter handtvätt med bara vatten från fingertoppar. En annan undersökning visade på 1,8 log<sub>10</sub>-reduktion av händer efter tvätt med tvål och vatten (Egervärn & Nyberg, 2017).

*Desinfektion av ytor:* Det finns inga studier på effekten av olika desinfektionsmedel på HEV annat än för dricksvattenrening (se ovan). Etanol kan inaktivera MNV men koncentrationer > 60 % och tider mellan 30 – 60 sekunder är nödvändiga för desinfektion av händer (Kampf, 2018). På olika ytor har flertalet desinfektionsmedel visat sig vara aktiva gentemot HAV och MNV såsom kvartära ammoniumföreningar, natriumhypoklorit och flytande väteperoxid (EFSA, 2017). I studierna från Jean *et al.* (2003) fastslogs att natriumhypoklorit (12 %) var effektivast mot HAV men att även kvartärt ammonium (10 %), med eller utan glutaraldehyd (5 %) hade effekt. På ytor av plast och metall kunde 2 log<sub>10</sub>-reduktion uppnås efter behandling under en minut med dessa ämnen. Dodecylbensen sulfonsyra (2,9 %), fosforsyra (16 %), jod (2 %) och klordioxid (2 %) bedömdes inte ha tillräckligt god effekt i lösning och studerades därför inte för inaktivering av ytor (Jean *et al.*, 2003). Li *et al.* (2011) kunde påvisa 2 log<sub>10</sub>-reduktion av MNV på rostfritt stål efter behandling med väteperoxid (1 %) efter 5 minuter. Vid en högre koncentration (2,1 %) och 10 minuter kontakttid var reduktionen 3 log<sub>10</sub> (Li *et al.*, 2011).

---

<sup>11</sup> En verkningsmekanism för inaktivering av virus med HPP är att vatten tränger in mellan proteinerna i kapsiden och löser upp vätebindningarna (Emmoth, 2017)

# Riskkaraktärisering

Under de senaste tio åren har det skett en ökning i antalet rapporterade fall av hepatit E inom EU (EFSA, 2017) inklusive Sverige (Folkhälsomyndigheten, 2018). I Tyskland sker en ökning av antalet rapporterade fall trots en vikande seroprevalens i befolkningen (Faber *et al.*, 2018b). Till stor del beror denna ökning på en ökad medvetenhet hos läkare där hepatit E tidigare har feldiagnosticerats - det vill säga misstagits för andra virala hepatiter eller drogrelaterad hepatit - och en fortsatt ökning väntas (Faber *et al.*, 2018b). En fortsatt ökning är troligtvis också att vänta i Sverige, där trenden dessutom är en ökad seroprevalens, det vill säga ökad exponering.

*Suidae* (tamgris och vildsvin) är huvudvärd för HEV3 och konsumtion av produkter från gris den viktigaste exponeringsvägen för viruset i Europa (Pavio *et al.*, 2017). HEV3 har dessutom påvisats hos hjorddjur i flera europeiska länder, men än så länge inte i Sverige (Lin, 2015). Lever är det organ som innehåller högst virushalter, men viss exponering sker också från andra styckningsdelar genom blod eller fekal förorening från slakt. Korv med lever är ett risklivsmedel som oftare är HEV-positivt än lever, men med lägre virushalter (tabell 3) eftersom det sker en utspädning med annat kött samt leverar som inte är HEV positiva i produktionen. Korv har dessutom kommit fram som ett risklivsmedel i fler studier även i avsaknad av tillsatt lever (EFSA, 2017). Detta kan bero på att vissa producenter använder sig av diafragman (mellangärdet), vilket är en förhållandevis billig styckningsdel, som kan innehålla delar av lever<sup>12</sup>. En annan möjlighet är att korven stoppats i skinn av gristarm med viruspartiklar kvar. Spridning av gödsel och andra exponeringsvägar såsom via vatten eller bevattnade vegetabilier är också möjliga (Van der Poel, 2014) även om de inte har kunnat spåras till några utbrott (EFSA, 2017). Den största källan till exponering på populationsnivå är med stor sannolikhet icke värmebehandlad korv om man ser till antalet portioner som kan leda till en exponering på  $10^4$  -  $10^5$  viruspartiklar samt konsumtion.

## Svar på specifik frågeställning

*1. Hur vanligt är hepatit E i svenska och utländska tamgrisar och vildsvin?*

*a. Har viruset påträffats i andra livsmedelsproducerande djur i Sverige och utomlands? I så fall vilka?*

*Svar:* En sammanställning av publicerade data på förekomst i tamgris, vildsvin och hjorddjur i Europa finns i Bilaga 1. Från Sverige finns en förekomststudie publicerad; 30 % av griskultingarna (2 – 4 månader) var infekterade samt 8 % av vildsvinen (Widen *et al.*, 2011). Inget underlag på förekomst hos gris vid slakt i Sverige finns, men baserat på finska studier ligger den troligtvis på cirka 3 % (RNA i feces). Detta innebär att det fortfarande kan finnas virus i lever, men i mindre utsträckning i blod hos samtliga positiva (Williams *et al.*, 2001). Baserat på detektion av HEV RNA i lever (tabell 3) är förekomsten i andra länder i Europa liknande den i Sverige. Dock är studierna sällan jämförbara med varandra.

*a. I andra delar av världen, fr.a. Asien, finns ett HEV4 överlapp mellan tamgris, getter och kor (Long *et al.*, 2017); detta överlapp har inte setts för HEV3 i Europa. Däremot har HEV3 påvisats hos*

---

<sup>12</sup> Puolanne, E (2010) Cooked sausages. In Handbook of meat and processing. Ed. Toldra, F. Wiley, New York. Citerad av Mooij *et al.*, 2018.

hjorddjur i stora delar av Europa och Japan (EFSA, 2017). I Sverige har HEV påvisats hos såväl älgar som andra hjorddjur, men än så länge inte någon typ som har påvisats hos människa (Lin, 2015; Roth *et al.*, 2016).

*2. Hur vanligt är hepatit E virus i kött och andra ätbara delar av tamgris och vildsvin? Jämför gärna Sverige med andra länder inom EU.*

*Svar:* En sammanställning av förekomsten i olika köttprodukter från relevanta länder finns i tabell 3. Inga data på förekomsten i svenskt kött finns, men baserat på svar 1 kan man uppskatta att cirka 3 % av de grisar som slaktas är infekterade med HEV-positiva leverar, vilket är i paritet med studier från ett flertal länder. I andra ätbara delar av djuret är sannolikt virushalterna för låga för att kunna orsaka infektion, med undantag för den ytkontaminering som kan ske vid slakt.

HEV RNA har endast påvisats i ett fåtal prover från muskler och inte alls i något av drygt tusen prover på skinka från Frankrike (Feurer *et al.*, 2018). Studien från Salines *et al.* (2015) som visade på högre förekomst i blod, och alltså muskler, vid slakt hos grisar som är co-infekterade med PRRSV indikerar att kött från länder där detta virus finns mer sannolikt kan innehålla HEV än kött från till exempel Sverige (se exponeringsuppskattning). Andelen blod som finns kvar efter blödning är 2 – 9 ml/kg muskel (Warriss, 2010) vilket innebär halter motsvarande 0 – 1 log<sub>10</sub> RNA-kopior/g kött om halten i blod antas vara 10<sup>3</sup>/ml (Salines *et al.*, 2015, Grierson *et al.*, 2015).

Vanligast påvisas HEV i korv med lever (tabell 3). Halterna är dock högre i ren lever eftersom det inte sker någon utspädning (se ovan), men i korv kan de dock vara så pass höga att en portion om 100 g ger en exponering motsvarande 10<sup>5</sup> viruspartiklar. Dessutom kan delar av lever finnas i korv utan tillsatt lever om mellangärdet används som råvara (se ovan), vilket rapporteras vara en sannolik exponeringsväg baserat på epidemiologiska studier från bland annat Nederländerna (Mooij *et al.*, 2018), Tyskland (Faber *et al.*, 2018a) och Storbritannien (Said *et al.*, 2017).

*3. Vilka andra livsmedel har hepatit E virus påvisats i och hur vanligt är viruset i dessa? Rangordna, om möjligt dessa.*

*Svar:* HEV har påvisats i skaldjur, vegetabilier och ytvatten (se exponeringsuppskattning). Eftersom det sker en anrikning av viruset i tvåskaliga blötdjur (musslor och ostron) är sannolikheten för exponering för höga halter störst från dessa. Ett utbrott av HEV3 kopplat till konsumtion av musslor har beskrivits i litteraturen (Said *et al.*, 2009). Vidare kan importerade skaldjur från områden där HEV1 finns epidemiskt utgöra en särskild risk för gravida (Tomar, 1998, Zuckerman, 2003). Bär har varit förknippade med flera utbrott av virus och HEV har påvisats på frysta hallon (Maunula *et al.*, 2013). Dock har inte några utbrott eller fall av hepatit E kunnat kopplas till vegetabilier i Europa (EFSA, 2017). Det finns inte något bra underlag för att göra en riskrankning mellan andra livsmedel, men följande rankning görs baserat på de data som tagits fram i exponeringsuppskattningen kompletterat med information om HAV och norovirus:

tvåskaliga blötdjur > bär > (andra skaldjur och fisk, vid import från epidemiskt område) > bladgrönt > övriga vegetabilier

#### 4. Kan hepatit E spridas via dricksvatten?

*Svar:* Vid en kontrollerad vattenförsörjning (kommunalt vatten) är sannolikheten att exponeras för höga halter av HEV obefintlig (se exponeringsuppskattning). HEV kan dock röra sig någorlunda långt i marklagret (Krog *et al.*, 2017). I gris- och vildsvinstäta områden, eller i närheten av fält där gravgödsel sprids, finns därför en möjlig exponeringsväg via grunda (grävda) brunnar (privat vatten).

#### 5. Kan människor smittas av hepatit E via kontakt med icke livsmedelsproducerande djur, till exempel sällskapsdjur?

*Svar:* Det finns inte särskilt mycket underlag på förekomsten av HEV hos sällskapsdjur (Forni *et al.*, 2018), men eftersom sekundärspridning av HEV3 mellan människor är ovanligt (Borgen *et al.*, 2008) är det inte sannolikt att denna spridningsväg har betydelse. Dock har enstaka fall hos personer med nedsatt immunförsvar orsakats av stammar som klustrar närmast den genotyp som är vanlig hos kaniner (3ra) (Abravanel *et al.*, 2017, Kaiser *et al.*, 2018) vilka potentiellt skulle kunna utgöra en risk (Ryll *et al.*, 2018). Vid sekvensering av RNA från 919 hepatit E-fall i Frankrike var fem mest lika HEV3ra. Ingen av de fem patienterna hade dock haft direktkontakt med kaniner eller ätit kaninkött (Abravanel *et al.*, 2017). Enligt Burt *et al.* (2016) utgör inte kaniner en källa till hepatit E i Nederländerna. Däremot kan direktkontakt med en huvudvärd (tamgris och vildsvin), i vilken replikation av zoonotiska genotyper sker i tarmen, utgöra en smittrisk (Mughini-Gras *et al.*, 2017). I Tyskland finns råd för jägare att använda handskar vid urtagning av inälvor från vildsvin (Bfr, 2015). Det sällskapsdjur som kan vara av betydelse för denna spridningsväg är i så fall sällskapsgrisar.

#### 6. Ta fram och sammanställ data för avdödning/haltreducerande åtgärder för hepatit E med följande behandlingar:

- a. Värmebehandling vid tillagning
- b. Frysning
- c. Saltning (till exempel gravning, rimning eller annat)
- d. Torkning
- e. Kall- och varmrökning
- f. Konserveringsmedel
- g. Desinfektion av ytor och redskap
- h. Handtvätt
- i. Andra haltreducerande åtgärder, om sådan finns

*Svar:* Generellt är virus tåligare än bakterier och parasitära protozoer för de flesta haltreducerande åtgärder, förutom desinfektion av vatten där *Cryptosporidium* spp. och *Toxoplasma gondii* oocystor är tåligare mot kemisk desinfektion än virus. Eftersom det har saknats ett modellsystem för att kontrollera olika processers effektivitet (se stycke om diagnostik i faroidentifieringen) finns inte data för just HEV till dags dato att tillgå för annat än värmebehandling och de flesta svaren bygger på studier utförda med HAV eller murint norovirus (MNV). Några av delfrågorna (a, g och h) har till del besvarats inom ramen för andra underlag (Nyberg, 2017, Egervärn & Nyberg, 2017, Beckman Sundh & Toljander, 2017) vilka även ligger till grund för svaren här.

a. *Värmebehandling* är det mest studerade sättet att inaktivera HEV. Värme är effektivt, men dock krävs högre temperaturer under längre tid för att inaktivera HEV jämfört med livsmedelsburna bakterier och parasitära protozoer. Baserat på djurförsök bör behandling av infekterad lever och produkter därav minst uppgå till 71 °C i 20 minuter. Log<sub>10</sub>-reduktionen gick inte att bestämma eftersom infektionsdosen som behövs för att ett djur ska serokonvertera inte är känd, men uppgick till knappt 3 log<sub>10</sub> baserat på RT-qPCR (Barnaud *et al.*, 2012).

Ett bättre mått på inaktiveringen kan fås genom att påvisa tillväxt i cellkultur. Efter en minut värmebehandling av HEV i cellsuspension var log<sub>10</sub>-inaktiveringen 1,0 i 55 °C, 1,3 i 60 °C, 2,5 i 65 °C samt 2,8 i 70 °C. För att uppnå en reduktion motsvarande fyra log<sub>10</sub> i 70 °C krävdes 120 sekunder (Johnes *et al.*, 2016). Det sker dock en snabbare avdödning av virus i cellsuspension jämfört med i livsmedel såsom kött då vätska ger en högre konduktivitet (effektivare värmeöverföring) än fastare livsmedel (Bertrand *et al.*, 2012). I det försök som har utförts på kött (fläskfärs med tillsatta virus), med detektion av infektiösa HEV3, skedde en två log<sub>10</sub>-reduktion vid temperaturer över 65 °C någonstans i intervallet 1 – 5 minuter (Imagawa *et al.*, 2018)(tabell 5).

Att basera avdödningen på modellvirus är troligtvis det idag bästa sättet att göra en uppskattning av HEV-inaktiveringen. En kombination av data från MNV och HAV bör ringa in värmekänsligheten för HEV väl. I en meta-analys över virusinaktivering i komplexa matriser såsom livsmedel bedömdes tiden för en log<sub>10</sub>-reduktion för HAV och MNV vara 2 min vid 50 °C, 1 min vid 75 °C samt 30 sekunder vid 100 °C (Bertrand *et al.*, 2012). Vid det lägre spannet (50 – 70 °C) är det inte säkert att det går att anta en log-linjär avdödning av HEV utan tiden till nästa log<sub>10</sub>-reduktion är sannolikt längre.

Frågor om värmeinaktivering av virus i bär har tidigare besvarats av Nyberg, (2017) som bedömde att en fyra log<sub>10</sub>-reduktion av norovirus i bär uppnås efter 1 min vid 100 °C, 4 min vid 75 °C, 8 min vid 70 °C samt 16 min vid 65 °C. Dessa baserar sig på inaktivering av HAV som i jämförande studier visade sig vara något tåligare än HEV (Emerson *et al.*, 2005). För musslor gjorde EFSA (2017) bedömningen att rekommendationen om tillagning vid 90 °C i 90 sekunder är tillräcklig för att inaktivera HEV till ofarliga nivåer. Tiden för att uppnå samma effekt för andra temperaturer finns presenterade i tabell 6 i Beckman Sundh & Toljander (2017).

b. Det finns inga data på inaktiveringen av HEV efter *frysning*, men troligtvis har det ingen effekt då fler utbrott av hepatit A och vinterkräksjuka har skett via frysta bär. Vidare är nedfrysning ett bra sätt att spara virusstammar på laboratoriet utan att speciella buffertlösningar behövs. Ingen reduktion av MNV observerades på djupfrysta grönsaker efter 6 mån; inte heller av HAV på frysta bär efter 90 dagar (Baert *et al.*, 2009).

c. Det finns inga data på effekten av hög *salthalt* på inaktiveringen av HEV. Det skedde ingen inaktivering av ECHO-virus vid 20 % NaCl vid vare sig 4 °C eller 20 °C (Straube *et al.*, 2011) och sannolikt påverkar inte *rimning* HEV infektivitet (Baert *et al.*, 2009).

d. Det finns inga data på effekten av *torkning* med avseende på HEV infektivitet. I allmänhet är de flesta icke höljeförsedda virus torktåliga, i synnerhet HAV och norovirus (Baert *et al.*, 2009). Troligtvis har inte låg vattenaktivitet någon effekt på inaktiveringen av HEV men en viss avdödning kan ske i samband med torkprocessen beroende på temperatur och tid. Det handlar sannolikt om mindre än en log<sub>10</sub> reduktion (Bertrand *et al.*, 2012).



e. Det finns inga data på effekten av vare sig kall- eller varmrökning med avseende på effekten av HEV. För kallrökning kan man inte förvänta sig någon reduktion alls annat än motsvarande för torkning ( $< 1 \log_{10}$ , se ovan) medan det för varmrökning sker en reduktion baserat på den tid och temperatur som uppnås i livsmedlet. Underlag för att bedöma inaktiveringen finns under svar 6a.

f. Det finns inga data på om *konserveringsmedel* påverkar viabiliteten av HEV, men sannolikt har de ingen effekt. Subils *et al.* (2012) kunde se en viss effekt av kaliumsorbat, natriumbenzoat och natriumpropionat på bakteriofager som kodar för shiga-toxinproduktion. Det handlade dock om mindre än 50 % reduktion ( $< 0,3 \log_{10}$ ) av virusitern vid koncentrationer högre än vad som vanligen används inom livsmedelsindustrin.

g. *Desinfektion* med fritt klor och UV är effektiva barriärer i dricksvattenproduktionen (EFSA, 2017). För desinfektion av ytor och redskap finns inga data på reduktionen av HEV, men etanol ( $> 60$  % w/w), natriumhypoklorit (12 %), kvartärt ammonium (10 %) och väteperoxid (1 %) har vid kontakttider upp till 5 minuter gett  $> 2 \log_{10}$ -reduktion av HAV eller MNV på ytor i olika studier (Li *et al.*, 2011, Jean *et al.*, 2003, Kampf, 2018).

h. Det finns inte några studier på reduktionen av HEV av *handtvätt*. MNV reducerades med mellan 0,6 – 1,6  $\log_{10}$  efter handtvätt med bara vatten från fingertoppar. En annan undersökning visade på 1,8  $\log_{10}$ -reduktion av händer efter tvätt med tvål och vatten (Egervärn & Nyberg, 2017).

i. Vid *fermentering* av korv med tillsats av mjölksyrabakterier sänks pH till 4,8 – 5,2 vilket troligtvis inte har någon effekt på livsmedelsburna tarmvirus (Baert *et al.*, 2009). Det finns inga försök med lämpliga modellvirus utförda vid dessa pH, men vid fermentering av surkål uppgick reduktionen av MNV till cirka en log efter 90 dagar vid pH 3,5 (Gagne *et al.*, 2015).

*Högtrycksbehandling* vid 400 – 600 MPa har visat på god inaktiverande effekt av tarmvirus med potential för att uppnå  $> 3 \log_{10}$ -reduktion utan att påverka livsmedlets kvalitet (EFSA, 2017, Emmoth *et al.*, 2017). Inga försök har dock utförts med HEV i naturligt infekterat material vilket behövs för att validera metoden. Betydelsen av pH, temperatur, salthalt och matris (typ av livsmedel) för att kunna bedöma reduktionen under olika förhållanden är inte heller klarlagd (EFSA, 2017).

#### 7. Vilka risker innebär exponering av hepatit E för icke riskgrupper i befolkningen?

*Svar:* Troligtvis medför exponering av HEV3 för icke riskgrupper i befolkningen låg risk, baserat på att incidensen jämfört med rapporterade fall är så pass låg som 1/400 (se förekomst i befolkningen). En relativt hög dos krävs sannolikt för att ge kliniska symtom hos icke riskgrupper. I en riskvärdering från Schweiz bedömdes de livsmedel som kunde ge en dos motsvarande  $10^5$  RNA-kopior som högrisklivsmedel. Förutom lever var det framförallt korv med lever (Muller *et al.*, 2017).

#### 8. Vilka risker innebär exponering av hepatit E under graviditet?

*Svar:* HEV3 som cirkulerar i Europa och orsakar  $> 95$  % av hepatit E-fallen medför ingen ökad risk för gravida. Däremot löper gravida som infekteras av HEV1, som framför allt finns i Asien och norra Afrika, att bli allvarligt sjuka med en hög mortalitet på grund av leversvikt. Resande och konsumtion av importerade riskprodukter såsom musslor och ostron, bär samt fisk och skaldjur från dessa områden kan vara en möjlig exponeringsväg för HEV1.

### 9. Finns det några andra särskilda riskgrupper, i så fall vilka?

*Svar:* Den känsligaste gruppen för infektion med HEV3 är organtransplantationspatienter. I de fall behandling med Ribavirin inte sänker virushalterna i levern måste man offra det transplanterade organet. Andra grupper som i högre utsträckning kan få kronisk hepatit av HEV3 är patienter som har behandlats med stamceller samt blodcancerpatienter under cellgiftsbehandling. För dessa grupper finns det dock fler behandlingsalternativ att tillgå såsom minskad immunsuppremering eller peg-interferon alfa vilket båda leder till ett förhöjt immunsvaret gentemot HEV.

I övrigt drabbas fler personer med försämrad leverfunktion, vilket kan bero på underliggande sjukdom eller stort alkoholintag, av akut hepatit E. Dessutom ser man fler fall hos framför allt äldre män, men det går inte att säga om detta beror på högre exponering eller om det är en riskgrupp i den mening att de är känsligare för infektion av HEV än kvinnor och yngre.

## Osäkerhet

Det finns begränsad kunskap om förekomsten av HEV3 i svensk gris vid tiden för slakt. Med hjälp av data från Finland kan dock en ganska god uppskattning göras. Även om data från Tyskland, som vi får mest införsel av fläsk och korv ifrån, är mer omfattande så är de flesta undersökningarna regionala och ger inte en överblick över förekomsten på nationsnivå. Förekomsten bestämd genom provtagning av feces eller lever ger en överskattning av sannolikheten för att HEV ska finnas i muskler (kött) och i olika charkuteriprodukter.

Medan det är tydligt att lever och produkter med lever utgör en hög risk om de inte värmebehandlas tillräckligt är underlaget för att göra en bedömning av risken från konsumtion av fläskkött begränsad. Med stor sannolikhet är halterna i fläskkött låga även om köttet kommer från en gris som är viremisk vid slakt. Kött och charkuteriprodukter från hela styckningsdelar bör därför inte utgöra någon risk för immunkompetenta personer. Det finns dock inget dos-responsförhållande för känsliga personer vilket gör att det inte går att utesluta att konsumtion av icke upphettade charkuteriprodukter skulle kunna leda till infektion hos känsliga grupper.

Alla haltbedömningar som har gjorts i olika material är utförda med RT-qPCR. Detta ger ett mått på antalet viruspartiklar, men säger ingenting om deras förmåga att orsaka infektion. Med tanke på att det inte heller finns något bra modellsystem för att mäta inaktiveringen av HEV i olika processer är det svårt att baserat på RT-qPCR-data uppskatta halten infektiösa HEV i livsmedel som har processats på olika sätt. Viss vägledning kan man få genom att använda sig av studier utförda på andra virus som liknar HEV, men i de flesta fall utgår vi från att ingen inaktivering har skett i olika processer vilket leder till en överskattning av risken.

En betydande andel av den uppgång i rapporterade fall som har setts i Europa utgörs av män över 50 år. Det är dock oklart om det rör sig om en känslig population eller huruvida det är en effekt av högre exponering, potentiellt ihop med ett högre alkoholintag än medelkonsumenten, som avspeglar sig i statistiken.

# Referenser

- ABRAVANEL, F., LHOMME, S., EL COSTA, H., SCHVARTZ, B., PERON, J. M., KAMAR, N. & IZOPET, J. 2017. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg Infect Dis*, 23, 1191-1193.
- AGGARWAL, R. 2011. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*, 161, 15-22.
- ANHEYER-BEHMENBURG, H. E., SZABO, K., SCHOTTE, U., BINDER, A., KLEIN, G. & JOHNE, R. 2017. Hepatitis E Virus in Wild Boars and Spillover Infection in Red and Roe Deer, Germany, 2013-2015. *Emerg Infect Dis*, 23, 130-133.
- ANON. 2018. HEPATITIS E - CHINA: (HONG KONG) HUMAN, RAT VIRUS, FIRST REPORT. <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20180928.6057342>
- BAECHLEIN, C. & BECHER, P. 2017. No evidence for zoonotic hepatitis E virus infection through dairy milk in Germany. *Hepatology*, 65, 394-395.
- BAERT, L., DEBEVERE, J. & UYTENDAELE, M. 2009. The efficacy of preservation methods to inactivate foodborne viruses. *Int J Food Microbiol*, 131, 83-94.
- BARNAUD, E., ROGEE, S., GARRY, P., ROSE, N. & PAVIO, N. 2012. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol*, 78, 5153-9.
- BAYLIS, S. A., GARTNER, T., NICK, S., OVEMYR, J. & BLUMEL, J. 2012. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang*, 103, 89-90.
- BECKMAN SUNDH, U. & TOLJANDER, J. 2017. Mikrobiologiska och kemiska risker med musslor och ostron. Uppsala: Livsmedelsverket.
- BERTO, A., BACKER, J. A., MESQUITA, J. R., NASCIMENTO, M. S., BANKS, M., MARTELLI, F., OSTANELLO, F., ANGELONI, G., DI BARTOLO, I., RUGGERI, F. M., VASICKOVA, P., DIEZ-VALCARCE, M., HERNANDEZ, M., RODRIGUEZ-LAZARO, D. & VAN DER POEL, W. H. 2012. Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries. *BMC Res Notes*, 5, 190.
- BERTRAND, I., SCHIJVEN, J. F., SANCHEZ, G., WYN-JONES, P., OTTOSON, J., MORIN, T., MUSCILLO, M., VERANI, M., NASSER, A., DE RODA HUSMAN, A. M., MYRMEL, M., SELLWOOD, J., COOK, N. & GANTZER, C. 2012. The impact of temperature on the inactivation of enteric viruses in food and water: a review. *J Appl Microbiol*, 112, 1059-74.
- BFR 2015. Wearing gloves when eviscerating animals protects hunters from hepatitis E. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung.
- BORGEN, K., HERREMANS, T., DUIZER, E., VENNEMA, H., RUTJES, S., BOSMAN, A., DE RODA HUSMAN, A. M. & KOOPMANS, M. 2008. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 - 2006. *BMC Infect Dis*, 8, 61.
- BOUWKNEGT, M., FRANKENA, K., RUTJES, S. A., WELLENBERG, G. J., DE RODA HUSMAN, A. M., VAN DER POEL, W. H. & DE JONG, M. C. 2008. Estimation of hepatitis E virus transmission among pigs due to contact-exposure. *Vet Res*, 39, 40.

- BOUWKNEGT, M., LODDER-VERSCHOOR, F., VAN DER POEL, W. H., RUTJES, S. A. & DE RODA HUSMAN, A. M. 2007. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot*, 70, 2889-95.
- BOUWKNEGT, M., RUTJES, S. A., REUSKEN, C. B., STOCKHOFE-ZURWIJEDEN, N., FRANKENA, K., DE JONG, M. C., DE RODA HUSMAN, A. M. & POEL, W. H. 2009. The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res*, 5, 7.
- BOUWKNEGT, M., TEUNIS, P. F., FRANKENA, K., DE JONG, M. C. & DE RODA HUSMAN, A. M. 2011. Estimation of the likelihood of fecal-oral HEV transmission among pigs. *Risk Anal*, 31, 940-50.
- BRASSARD, J., GAGNE, M. J., GENEUREUX, M. & COTE, C. 2012. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl Environ Microbiol*, 78, 3763-6.
- BRAYNE, A. B., DEARLOVE, B. L., LESTER, J. S., KOSAKOVSKY POND, S. L. & FROST, S. D. 2017. Genotype-Specific Evolution of Hepatitis E Virus. *J Virol*, 91.
- BREUM, S. O., HJULSAGER, C. K., DE DEUS, N., SEGALES, J. & LARSEN, L. E. 2010. Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population. *Vet Microbiol*, 146, 144-9.
- BURT, S. A., VELTMAN, J., HAKZE-VAN DER HONING, R., SCHMITT, H. & VAN DER POEL, W. H. 2016. Hepatitis E Virus in Farmed Rabbits, Wild Rabbits and Petting Farm Rabbits in the Netherlands. *Food Environ Virol*, 8, 227-9.
- COOK, N., D'AGOSTINO, M. & JOHNE, R. 2017. Potential Approaches to Assess the Infectivity of Hepatitis E Virus in Pork Products: A Review. *Food Environ Virol*, 9, 243-255.
- CROSSAN, C., BAKER, P. J., CRAFT, J., TAKEUCHI, Y., DALTON, H. R. & SCOBIE, L. 2012. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*, 18, 2085-7.
- DALTON, H. R., BENDALL, R., IJAZ, S. & BANKS, M. 2008. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 8, 698-709.
- DALTON, H. R. & IZOPET, J. 2018. Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*.
- DALTON, H. R. & KAMAR, N. 2016. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis*, 29, 639-644.
- DE WINTER, B. C. M., HESSELINK, D. A. & KAMAR, N. 2018. Dosing ribavirin in hepatitis E-infected solid organ transplant recipients. *Pharmacol Res*, 130, 308-315.
- DI BARTOLO, I., PONTERIO, E., ANGELONI, G., MORANDI, F., OSTANELLO, F., NICOLOSO, S. & RUGGERI, F. M. 2017. Presence of Hepatitis E Virus in a RED Deer (*Cervus elaphus*) Population in Central Italy. *Transbound Emerg Dis*, 64, 137-143.
- DIEZ-VALCARCE, M., KOKKINOS, P., SODERBERG, K., BOUWKNEGT, M., WILLEMS, K., DE RODA-HUSMAN, A. M., VON BONSDORFF, C. H., BELLOU, M., HERNANDEZ, M., MAUNULA, L., VANTARAKIS, A. & RODRIGUEZ-LAZARO, D. 2012. Occurrence of human enteric viruses in commercial mussels at retail level in three European countries. *Food Environ Virol*, 4, 73-80.

- EFSA 2017. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA J*, 15, 4886.
- EGERVÄRN, M. & NYBERG, K. 2017. *Handhygien*. Uppsala: Livsmedelsverket.
- EMERSON, S. U., ARANKALLE, V. A. & PURCELL, R. H. 2005. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis*, 192, 930-3.
- EMMOTH, E., ROVIRA, J., RAJKOVIC, A., CORCUERA, E., WILCHES PEREZ, D., DERGEL, I., OTTOSON, J. R. & WIDEN, F. 2017. Inactivation of Viruses and Bacteriophages as Models for Swine Hepatitis E Virus in Food Matrices. *Food Environ Virol*, 9, 20-34.
- FABER, M., ASKAR, M. & STARK, K. 2018a. Case-control study on risk factors for acute hepatitis E in Germany, 2012 to 2014. *Euro Surveill*, 23.
- FABER, M., WILLRICH, N., SCHEMMERER, M., RAUH, C., KUHNERT, R., STARK, K. & WENZEL, J. J. 2018b. Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. *J Viral Hepat*, 25, 752-758.
- FEAGINS, A. R., OPRIESSNIG, T., GUENETTE, D. K., HALBUR, P. G. & MENG, X. J. 2008. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol*, 123, 32-7.
- FEURER, C., LE ROUX, A., ROSSEL, R., BARNAUD, E., DUMAREST, M., GARRY, P. & PAVIO, N. 2018. High load of hepatitis E viral RNA in pork livers but absence in pork muscle at French slaughterhouses. *Int J Food Microbiol*, 264, 25-30.
- FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN. 2018. Sjukdomsinformation om hepatit E [Online]. Solna: Folkhälsomyndigheten. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/hepatit-e/> [Accessed 2018-06-18].
- FORNI, D., CAGLIANI, R., CLERICI, M. & SIRONI, M. 2018. Origin and dispersal of Hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect*, 7, 11.
- GAGNE, M. J., BARRETTE, J., SAVARD, T. & BRASSARD, J. 2015. Evaluation of survival of murine norovirus-1 during sauerkraut fermentation and storage under standard and low-sodium conditions. *Food Microbiol*, 52, 119-23.
- GASSILLOUD B & GANTZER C (2005) Adhesion-aggregation and inactivation of poliovirus 1 in groundwater stored in a hydrophobic container. *Appl Environ Microbiol* 71: 912-920.
- GIANNINI, P., JERMINI, M., LEGGERI, L., NUESCH-INDERBINEN, M. & STEPHAN, R. 2018. Detection of Hepatitis E Virus RNA in Raw Cured Sausages and Raw Cured Sausages Containing Pig Liver at Retail Stores in Switzerland. *J Food Prot*, 81, 43-45.
- GIRONES, R., CARRATALA, A., CALGUA, B., CALVO, M., RODRIGUEZ-MANZANO, J. & EMERSON, S. 2014. Chlorine inactivation of hepatitis E virus and human adenovirus 2 in water. *J Water Health*, 12, 436-42.
- GRIERSON, S., HEANEY, J., CHENEY, T., MORGAN, D., WYLLIE, S., POWELL, L., SMITH, D., IJAZ, S., STEINBACH, F., CHOUDHURY, B. & TEDDER, R. S. 2015. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Pigs at the Time of Slaughter, United Kingdom, 2013. *Emerg Infect Dis*, 21, 1396-401.

- GRODZKI, M., SCHAEFFER, J., PIQUET, J. C., LE SAUX, J. C., CHEVE, J., OLLIVIER, J., LE PENDU, J. & LE GUYADER, F. S. 2014. Bioaccumulation efficiency, tissue distribution, and environmental occurrence of hepatitis E virus in bivalve shellfish from France. *Appl Environ Microbiol*, 80, 4269-76.
- GUERRERO-LATORRE, L., GONZALES-GUSTAVSON, E., HUNDESA, A., SOMMER, R. & ROSINA, G. 2016. UV disinfection and flocculation-chlorination sachets to reduce hepatitis E virus in drinking water. *Int J Hyg Environ Health*, 219, 405-11.
- GUZMAN-HERRADOR, B., CARLANDER, A., ETHELBERG, S., FREIESLEBEN DE BLASIO, B., KUUSI, M., LUND, V., LOFDAHL, M., MACDONALD, E., NICHOLS, G., SCHONNING, C., SUDRE, B., TRONNBERG, L., VOLD, L., SEMENZA, J. C. & NYGARD, K. 2015. Waterborne outbreaks in the Nordic countries, 1998 to 2012. *Euro Surveill*, 20.
- HAVELAAR, A. H., HAAGSMA, J. A., MANGEN, M. J., KEMMEREN, J. M., VERHOEF, L. P., VIJGEN, S. M., WILSON, M., FRIESEMA, I. H., KORTBEEK, L. M., VAN DUYNHOVEN, Y. T. & VAN PELT, W. 2012. Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009. *Int J Food Microbiol*, 156, 231-8.
- HIJNEN, W. A., BEERENDONK, E. F. & MEDEMA, G. J. 2006. Inactivation credit of UV radiation for viruses, bacteria and protozoan (oo)cysts in water: a review. *Water Res*, 40, 3-22.
- HOOFNAGLE, J. H., NELSON, K. E. & PURCELL, R. H. 2012. Hepatitis E. *N Engl J Med*, 367, 1237-44.
- HUANG, F., LI, Y., YU, W., JING, S., WANG, J., LONG, F., HE, Z., YANG, C., BI, Y., CAO, W., LIU, C., HUA, X. & PAN, Q. 2016. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology*, 64, 350-9.
- IMAGAWA, T., SUGIYAMA, R., SHIOTA, T., LI, T. C., YOSHIZAKI, S., WAKITA, T. & ISHII, K. 2018. Evaluation of Heating Conditions for Inactivation of Hepatitis E Virus Genotypes 3 and 4. *J Food Prot*, 81, 947-952.
- JEAN, J., VACHON, J. F., MORONI, O., DARVEAU, A., KUKAVICA-IBRULJ, I. & FLISS, I. 2003. Effectiveness of commercial disinfectants for inactivating hepatitis A virus on agri-food surfaces. *J Food Prot*, 66, 115-9.
- JOHNE, R., REETZ, J., ULRICH, R. G., MACHNOWSKA, P., SACHSENRODER, J., NICKEL, P. & HOFMANN, J. 2014. An ORF1-rearranged hepatitis E virus derived from a chronically infected patient efficiently replicates in cell culture. *J Viral Hepat*, 21, 447-56.
- JOHNE, R., TROJNAR, E., FILTER, M. & HOFMANN, J. 2016. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol*, 82, 4225-4231.
- JORDBRUKSVERKET 2017. Marknadsrapport griskött - utvecklingen fram till 2016. Jönköping.
- KAISER, M., DELAUNE, D., CHAZOILLERES, O., BLUMEL, J., ROQUE-AFONSO, A. M. & BAYLIS, S. A. 2018. A World Health Organization Human Hepatitis E Virus Reference Strain Related to Similar Strains Isolated from Rabbits. *Genome Announc*, 6.
- KAMAR, N., DALTON, H. R., ABRAVANEL, F. & IZOPET, J. 2014. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*, 27, 116-38.
- KAMAR, N. & PISCHKE, S. 2018. Acute and Persistent Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infection: Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med*.

- KAMPF, G. 2018. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *J Hosp Infect*, 98, 331-338.
- KANTALA, T. 2017. Presence of Hepatitis E Virus (HEV) and Markers for HEV Infection in Production Swine, Human Patients with Unexplained Hepatitis, and Veterinarians in Finland. PhD, University of Helsinki.
- KOKKINOS, P., KOZYRA, I., LAZIC, S., BOUWKNEGT, M., RUTJES, S., WILLEMS, K., MOLONEY, R., DE RODA HUSMAN, A. M., KAUPKE, A., LEGAKI, E., D'AGOSTINO, M., COOK, N., RZEUZKA, A., PETROVIC, T. & VANTARAKIS, A. 2012. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food Environ Virol*, 4, 179-91.
- KOKKINOS, P., KOZYRA, I., LAZIC, S., SODERBERG, K., VASICKOVA, P., BOUWKNEGT, M., RUTJES, S., WILLEMS, K., MOLONEY, R., DE RODA HUSMAN, A. M., KAUPKE, A., LEGAKI, E., D'AGOSTINO, M., COOK, N., VON BONSDORFF, C. H., RZEUZKA, A., PETROVIC, T., MAUNULA, L., PAVLIK, I. & VANTARAKIS, A. 2017. Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food Environ Virol*, 9, 72-78.
- KROG, J. S., FORSLUND, A., LARSEN, L. E., DALSGAARD, A., KJAER, J., OLSEN, P. & SCHULTZ, A. C. 2017. Leaching of viruses and other microorganisms naturally occurring in pig slurry to tile drains on a well-structured loamy field in Denmark. *Hydrogeology Journal*, 25, 1045-62.
- LA ROSA, G., DELLA LIBERA, S., BRAMBILLA, M., BISAGLIA, C., PISANI, G., CICCAGLIONE, A. R., BRUNI, R., TAFFON, S., EQUESTRE, M. & IACONELLI, M. 2017. Hepatitis E Virus (Genotype 3) in Slurry Samples from Swine Farming Activities in Italy. *Food Environ Virol*, 9, 219-229.
- LA ROSA, G., PROROGA, Y. T. R., DE MEDICI, D., CAPUANO, F., IACONELLI, M., DELLA LIBERA, S. & SUFFREDINI, E. 2018. First Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish and in Seawater from Production Areas in Southern Italy. *Food Environ Virol*, 10, 127-131.
- LANGE, H., OVERBO, J., BORGES, K., DUDMAN, S., HODDEVIK, G., URDAHL, A. M., VOLD, L. & SJURSETH, S. K. 2017. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol Infect*, 145, 181-186.
- LAZIC, G., GRUBAC, S., LUPULOVIC, D., BUGARSKI, D., LAZIC, S., KNEZEVIC, P. & PETROVIC, T. 2015. Presence of Human and Animal Viruses in Surface Waters in Vojvodina Province of Serbia. *Food Environ Virol*.
- LENGGENHAGER, D. & WEBER, A. 2018. An Update on the Clinicopathologic Features and Pathologic Diagnosis of Hepatitis E in Liver Specimens. *Adv Anat Pathol*, 25, 273-281.
- LI, D., BAERT, L., DE JONGHE, M., VAN COILLIE, E., RYCKEBOER, J., DEVLIEGHERE, F. & UYTENDAELE, M. 2011. Inactivation of murine norovirus 1, coliphage phiX174, and *Bacteroides* [corrected] *fragilis* phage B40-8 on surfaces and fresh-cut iceberg lettuce by hydrogen peroxide and UV light. *Appl Environ Microbiol*, 77, 1399-404.
- LIN, J. 2015. Molecular characterization and prevalence of hepatitis e virus in Swedish wild animals - a zoonotic perspective. PhD, Sveriges lantbruksuniversitet.
- LONG, F., YU, W., YANG, C., WANG, J., LI, Y. & HUANG, F. 2017. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats. *J Med Virol*, 89, 1981-1987.

- MANSUY, J. M., SAUNE, K., RECH, H., ABRAVANEL, F., MENGELLE, C., S, L. H., DESTRUEL, F., KAMAR, N. & IZOPET, J. 2015. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill*, 20, 27-34.
- MAUNULA, L., KAUPKE, A., VASICKOVA, P., SODERBERG, K., KOZYRA, I., LAZIC, S., VAN DER POEL, W. H., BOUWKNEGT, M., RUTJES, S., WILLEMS, K. A., MOLONEY, R., D'AGOSTINO, M., DE RODA HUSMAN, A. M., VON BONSDORFF, C. H., RZEUZUTKA, A., PAVLIK, I., PETROVIC, T. & COOK, N. 2013. Tracing enteric viruses in the European berry fruit supply chain. *Int J Food Microbiol*, 167, 177-85.
- MESQUITA, J. R., OLIVEIRA, D., RIVADULLA, E., ABREU-SILVA, J., VARELA, M. F., ROMALDE, J. L. & NASCIMENTO, M. S. 2016. Hepatitis E virus genotype 3 in mussels (*Mytilus galloprovincialis*), Spain. *Food Microbiol*, 58, 13-5.
- MOOIJ, S. H., HOGEMA, B. M., TULEN, A. D., VAN PELT, W., FRANZ, E., ZAAIJER, H. L., MOLIER, M. & HOFHUIS, A. 2018. Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infect Dis*, 18, 173.
- MOOR, D., LINIGER, M., BAUMGARTNER, A. & FELLEISEN, R. 2018. Screening of Ready-to-Eat Meat Products for Hepatitis E Virus in Switzerland. *Food Environ Virol*.
- MUGHINI-GRAS, L., ANGELONI, G., SALATA, C., VONESCH, N., D'AMICO, W., CAMPAGNA, G., NATALE, A., ZULIANI, F., CEGLIE, L., MONNE, I., VASCELLARI, M., CAPELLO, K., G, D. I. M., INGLESE, N., PALU, G., TOMAO, P. & BONFANTI, L. 2017. Hepatitis E virus infection in North Italy: high seroprevalence in swine herds and increased risk for swine workers. *Epidemiol Infect*, 145, 3375-3384.
- MULLER, A., COLLINEAU, L., STEPHAN, R. & STARK, K. D. C. 2017. Assessment of the risk of foodborne transmission and burden of hepatitis E in Switzerland. *Int J Food Microbiol*, 242, 107-115.
- NAGASHIMA, S., TAKAHASHI, M., KOBAYASHI, T., NISHIZAWA, T., NISHIYAMA, T., PRIMADHARSINI, P. P. & OKAMOTO, H. 2017. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. *J Virol*, 91.
- NAN, Y., WU, C., ZHAO, Q., SUN, Y., ZHANG, Y. J. & ZHOU, E. M. 2018. Vaccine Development against Zoonotic Hepatitis E Virus: Open Questions and Remaining Challenges. *Front Microbiol*, 9, 266.
- NORDER, H., KARLSSON, M., MELLGREN, A., KONAR, J., SANDBERG, E., LASSON, A., CASTEDAL, M., MAGNIUS, L. & LAGGING, M. 2016. Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *J Clin Microbiol*, 54, 549-55.
- NORDER, H., GALLI, C., MAGNIL, E., SIKORA, P., EKVARN, E., NYSTROM, K. & MAGNIUS, L. O. 2018. Hepatitis E Virus Genotype 3 Genomes from RNA-Positive but Serologically Negative Plasma Donors Have CUG as the Start Codon for ORF3. *Intervirology*, 61, 96-103.
- NYBERG, K. 2017. Inaktivering av bakterier, parasiter och virus. Uppsala: Livsmedelsverket.
- O'HARA, Z., CROSSAN, C., CRAFT, J. & SCOBIE, L. 2018. First Report of the Presence of Hepatitis E Virus in Scottish-Harvested Shellfish Purchased at Retail Level. *Food Environ Virol*, 10, 217-221.



- OLSEN, B., AXELSSON-OLSSON, D., THELIN, A. & WEILAND, O. 2006. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis*, 38, 55-8.
- OTTOSON, J., BLOM, L. & SIMONSSON, M. 2016. Virus i vatten - skandinavisk kunskapsbank. Stockholm.
- PAVIO, N., DOCEUL, V., BAGDASSARIAN, E. & JOHNE, R. 2017. Recent knowledge on hepatitis E virus in Suidae reservoirs and transmission routes to human. *Vet Res*, 48, 78.
- PEREZ-GRACIA, M. T., SUAY-GARCIA, B. & MATEOS-LINDEMANN, M. L. 2017. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol*.
- PISCHKE, S., HARTL, J., PAS, S. D., LOHSE, A. W., JACOBS, B. C. & VAN DER EIJK, A. A. 2017. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol*, 66, 1082-1095.
- RANDAZZO, W., VASQUEZ-GARCIA, A., BRACHO, M. A., ALCARAZ, M. J., AZNAR, R. & SANCHEZ, G. 2018. Hepatitis E virus in lettuce and water samples: A method-comparison study. *Int J Food Microbiol*, 277, 34-40.
- RENOU, C., ROQUE-AFONSO, A. M. & PAVIO, N. 2014. Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis*, 20, 1945-7.
- RISALDE, M. A., RIVERO-JUAREZ, A., ROMERO-PALOMO, F., FRIAS, M., LOPEZ-LOPEZ, P., CANO-TERRIZA, D., GARCIA-BOCANEGRA, I., JIMENEZ-RUIZ, S., CAMACHO, A., MACHUCA, I., GOMEZ-VILLAMANDOS, J. C. & RIVERO, A. 2017. Persistence of hepatitis E virus in the liver of non-viremic naturally infected wild boar. *PLoS One*, 12, e0186858.
- ROSE, N., LUNAZZI, A., DORENLOR, V., MERBAH, T., EONO, F., ELOIT, M., MADEC, F. & PAVIO, N. 2011. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 34, 419-27.
- ROTH, A., LIN, J., MAGNIUS, L., KARLSSON, M., BELAK, S., WIDEN, F. & NORDER, H. 2016. Markers for Ongoing or Previous Hepatitis E Virus Infection Are as Common in Wild Ungulates as in Humans in Sweden. *Viruses*, 8.
- RUGGERI, F. M., DI BARTOLO, I., PONTERIO, E., ANGELONI, G., TREVISANI, M. & OSTANELLO, F. 2013. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. *New Microbiol*, 36, 331-44.
- RUTJES, S. A., LODDER, W. J., LODDER-VERSCHOOR, F., VAN DEN BERG, H. H., VENNEMA, H., DUIZER, E., KOOPMANS, M. & DE RODA HUSMAN, A. M. 2009. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 15, 381-7.
- RYLL, R., EIDEN, M., HEUSER, E., WEINHARDT, M., ZIEGE, M., HOPER, D., GROSCHUP, M. H., HECKEL, G., JOHNE, R. & ULRICH, R. G. 2018. Hepatitis E virus in feral rabbits along a rural-urban transect in Central Germany. *Infect Genet Evol*, 61, 155-159.
- SAID, B., IJAZ, S., KAFATOS, G., BOOTH, L., THOMAS, H. L., WALSH, A., RAMSAY, M. & MORGAN, D. 2009. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*, 15, 1738-44.
- SAID, B., USDIN, M., WARBURTON, F., IJAZ, S., TEDDER, R. S. & MORGAN, D. 2017. Pork products associated with human infection caused by an emerging phylotype of hepatitis E virus in England and Wales. *Epidemiol Infect*, 145, 2417-2423.

- SALINES, M., BARNAUD, E., ANDRAUD, M., EONO, F., RENSON, P., BOURRY, O., PAVIO, N. & ROSE, N. 2015. Hepatitis E virus chronic infection of swine co-infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Vet Res*, 46, 55.
- SCHIELKE, A., FILTER, M., APPEL, B. & JOHNE, R. 2011. Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach. *Virology*, 8, 487.
- SMITH, D. B., IJAZ, S., TEDDER, R. S., HOGEMA, B., ZAAIJER, H. L., IZOPET, J., BRADLEY-STEWART, A., GUNSON, R., HARVALA, H., KOKKI, I. & SIMMONDS, P. 2015. Variability and pathogenicity of hepatitis E virus genotype 3 variants. *J Gen Virol*, 96, 3255-64.
- SPAHR, C., KNAUF-WITZENS, T., VAHLENKAMP, T., ULRICH, R. G. & JOHNE, R. 2018. Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review. *Zoonoses Public Health*, 65, 11-29.
- SPANCERNIENE, U., GRIGAS, J., BUITKUVIENE, J., ZYMANTIENE, J., JUOZAITIENE, V., STANKEVICIUTE, M., RAZUKEVICIUS, D., ZIENIUS, D. & STANKEVICIUS, A. 2018. Prevalence and phylogenetic analysis of hepatitis E virus in pigs, wild boars, roe deer, red deer and moose in Lithuania. *Acta Vet Scand*, 60, 13.
- STADEJEK, T., STANKEVICIUS, A., MURTAUGH, M. P. & OLEKSIEWICZ, M. B. 2013. Molecular evolution of PRRSV in Europe: current state of play. *Vet Microbiol*, 165, 21-8.
- STRAUBE, J., ALBERT, T., MANTEUFEL, J., HEINZE, J., FEHLHABER, K. & TRUYEN, U. 2011. In vitro influence of D/L-lactic acid, sodium chloride and sodium nitrite on the infectivity of feline calicivirus and of ECHO virus as potential surrogates for foodborne viruses. *Int J Food Microbiol*, 151, 93-7.
- SUBILS, T., AQUILI, V., EBNER, G. & BALAGUE, C. 2012. Effect of preservatives on Shiga toxinogenic phages and Shiga toxin of *Escherichia coli* O157:H7. *J Food Prot*, 75, 959-65.
- SVA. 2018. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) [Online]. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. Available: <http://sva.se/djurhalsa/epizootier/porcine-reproductive-and-respiratory-syndrome-prrs> [Accessed 2018-06-01].
- SYLVAN, S. P., JACOBSON, S. H. & CHRISTENSON, B. 1998. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol*, 54, 38-43.
- TEDDER, R. S., IJAZ, S., KITCHEN, A., USHIRO-LUMB, I., TETTMAR, K. I., HEWITT, P. & ANDREWS, N. 2017. Hepatitis E risks: pigs or blood-that is the question. *Transfusion*, 57, 267-272.
- TEI, S., KITAJIMA, N., TAKAHASHI, K. & MISHIRO, S. 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, 362, 371-3.
- TERIO, V., BOTTARO, M., PAVONI, E., LOSIO, M. N., SERRAINO, A., GIACOMETTI, F., MARTELLA, V., MOTTOLA, A., DI PINTO, A. & TANTILLO, G. 2017. Occurrence of hepatitis A and E and norovirus GI and GII in ready-to-eat vegetables in Italy. *Int J Food Microbiol*, 249, 61-65.
- THIRY, D., MAUROY, A., SAEGERMAN, C., LICOPPE, A., FETT, T., THOMAS, I., BROCHIER, B., THIRY, E. & LINDEN, A. 2017. Belgian Wildlife as Potential Zoonotic Reservoir of Hepatitis E Virus. *Transbound Emerg Dis*, 64, 764-773.
- THOM, K., GILHOOLY, P., MCGOWAN, K., MALLOY, K., JARVIS, L. M., CROSSAN, C., SCOBIE, L., BLATCHFORD, O., SMITH-PALMER, A., DONNELLY, M. C., DAVIDSON, J. S.,

- JOHANNESSEN, I., SIMPSON, K. J., DALTON, H. R. & PETRIK, J. 2018. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill*, 23.
- TOMAR, B. S. 1998. Hepatitis E in India. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 39, 150-6.
- VAN DER EIJK, A. A., PAS, S. D. & DE MAN, R. A. 2017. Hepatitis E virus: A potential threat for patients with liver disease and liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 31, 143-150.
- VAN DER POEL, W. H. 2014. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol*, 4, 91-6.
- VAN DER POEL, W. H. M., DALTON, H. R., JOHNE, R., PAVIO, N., BOUWKNEGT, M., WU, T., COOK, N. & MENG, X. J. 2018. Knowledge gaps and research priorities in the prevention and control of hepatitis E virus infection. *Transbound Emerg Dis*.
- WALACHOWSKI, S., DORENOR, V., LEFEVRE, J., LUNAZZI, A., EONO, F., MERBAH, T., EVENO, E., PAVIO, N. & ROSE, N. 2014. Risk factors associated with the presence of hepatitis E virus in livers and seroprevalence in slaughter-age pigs: a retrospective study of 90 swine farms in France. *Epidemiol Infect*, 142, 1934-44.
- WARRISS, P. 2010. *Meat Science: An Introductory Text*, Cambridge, CABI Publishing.
- WEDEMEYER, H., RYBCZYNSKA, J., PISCHKE, S. & KRAWCZYNSKI, K. 2013. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis*, 33, 71-8.
- VERCOUTER, A. S. & MEULEMAN, P. 2018. Elucidating the differences in pathogenicity between hepatitis E virus genotypes: The quest continues. *Hepatol Commun*, 2, 128-130.
- VERCOUTER, A. S., SAYED, I. M., LIPKENS, Z., DE BLEECKER, K., DE VliegHER, S., COLMAN, R., KOPPELMAN, M., SUPRE, K. & MEULEMAN, P. 2018. Absence of zoonotic hepatitis E virus infection in Flemish dairy cows. *Int J Food Microbiol*, 281, 54-59.
- VERGHESE, V. P. & ROBINSON, J. L. 2014. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis*, 59, 689-97.
- WHO. 2019. Hepatitis E [Online]. World Health Organization, Geneva. Available <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> [Access 2019-03-18].
- WIDEN, F., SUNDQVIST, L., MATYI-TOTH, A., METREVELI, G., BELAK, S., HALLGREN, G. & NORDER, H. 2011. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiol Infect*, 139, 361-71.
- WIGGINTON, K. R. & KOHN, T. 2012. Virus disinfection mechanisms: the role of virus composition, structure, and function. *Curr Opin Virol*, 2, 84-9.
- WIGGINTON, K. R., PECSON, B. M., SIGSTAM, T., BOSSHARD, F. & KOHN, T. 2012. Virus inactivation mechanisms: impact of disinfectants on virus function and structural integrity. *Environ Sci Technol*, 46, 12069-78.
- WILLIAMS, T. P., KASORNDORKBUA, C., HALBUR, P. G., HAQSHENAS, G., GUENETTE, D. K., TOTH, T. E. & MENG, X. J. 2001. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*, 39, 3040-6.
- ZHENG, X., YU, L., XU, Q., GU, S. & TANG, L. 2018. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review. *BMC Infect Dis*, 18, 50.

ZHOU, X., HUANG, F., XU, L., LIN, Z., DE VRIJ, F. M. S., AYO-MARTIN, A. C., VAN DER KROEG, M., ZHAO, M., YIN, Y., WANG, W., CAO, W., WANG, Y., KUSHNER, S. A., MARIE PERON, J., ALRIC, L., DE MAN, R. A., JACOBS, B. C., VAN EIJK, J. J., ARONICA, E. M. A., SPRENGERS, D., METSELAAR, H. J., DE ZEEUW, C. I., DALTON, H. R., KAMAR, N., PEPPELENBOSCH, M. P. & PAN, Q. 2017. Hepatitis E Virus Infects Neurons and Brains. *J Infect Dis*, 215, 1197-1206.

ZHU, F. C., ZHANG, J., ZHANG, X. F., ZHOU, C., WANG, Z. Z., HUANG, S. J., WANG, H., YANG, C. L., JIANG, H. M., CAI, J. P., WANG, Y. J., AI, X., HU, Y. M., TANG, Q., YAO, X., YAN, Q., XIAN, Y. L., WU, T., LI, Y. M., MIAO, J., NG, M. H., SHIH, J. W. & XIA, N. S. 2010. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 895-902.

ZUCKERMAN, J. N. 2003. Hepatitis E and the traveller. *Travel Med Infect Dis*, 1, 73-6.

PERSSON, S. 2018. Personlig kommentar. [Sofia.persson@slv.se](mailto:Sofia.persson@slv.se)

# Bilaga 1. HEV förekomst hos djur

Tabell B1. Data från (EFSA, 2017).

Animal species	Country	Year	Animal age	Number of tested animals	Type of sample	% Positive samples by serological tests (type of antibodies)	% Positive samples by RNA detection (genotype)	Reference
<b>Pigs</b>	Croatia	2009–2010	Not specified	848	Blood, spleen, liver	N.D.	24.5% <sup>d,i,m</sup> (HEV-3)	Prpic et al. (2015)
	Estonia	2013	Adult	380	Serum	61.6% <sup>a</sup>	–	Ivanova et al. (2015)
		2013	1.9–4 months	449	Faecal samples	–	22.9% <sup>i,m</sup> (HEV-3)	Ivanova et al. (2015)
	France	2009–2010 (national survey)	Slaughter-aged animals	6,565 3,715	Sera	31% <sup>b</sup>	4% <sup>i,m</sup> (HEV-3); 76.7% (HEV-3f)	Rose et al. (2011)
					Livers	–	18.6% (HEV-3c) 4.6% (HEV-3e)	
	Germany	2011	6–9 months	120	Faecal samples at slaughter	N.D.	2.5% (HEV-3i)	Machnowska et al. (2014)
	Germany	2011	3–9 months	796	Serum	38.4% <sup>c,*</sup>	N.D.	Krumbholz et al. (2013)
					Serum	51.4% <sup>c,*</sup>	N.D.	Krumbholz et al. (2013)
					Liver	N.D.	13.5% ORF-1 primer; 7.6% ORF-2 primer; all HEV-3	Baechlein et al. (2013)
	Ireland	2010–2011	Breeding animals	330	Serum	27% <sup>c</sup>	N.D.	O'Connor et al. (2015)
	Italy	2008	> 9 months	111	Serum	92% <sup>c</sup> 94% <sup>d</sup> 73% <sup>e</sup>	N.D.	Ponterio et al. (2014)
					Blood	80% <sup>a</sup>	N.D.	Costanzo et al. (2015)
	Netherlands	2004	3–24 months	216	Faecal	N.D.	7.4% <sup>l</sup>	Costanzo et al. (2015)
					Serum	68% <sup>f</sup>	N.D.	Rutjes et al. (2014)

Tabell B1 (forts.) (EFSA, 2017)

Animal species	Country	Year	Animal age	Number of tested animals	Type of sample	% Positive samples by serological tests (type of antibodies)	% Positive samples by RNA detection (genotype)	Reference
<b>Pigs</b>	Spain	2009	Not specified	48	Serum	43.8% <sup>c</sup>	0% <sup>n,m</sup>	Kukielka et al. (2016)
	Switzerland	2006, 2011	< 1 year old	2,001	Serum	58.1% <sup>c</sup>	N.D.	Burri et al. (2014)
		Not specified	Fattening animals	160	Liver	N.D.	1.3% <sup>o</sup>	Müller et al. (2017)
	UK (national survey)	2013	Slaughter-age animals	629	Serum, plasma	92.8% <sup>c</sup>	3.0% <sup>n</sup>	Grierson et al. (2015)
		2013	Slaughter-age animals	629	Caecal content samples	N.D.	15.00% <sup>n</sup>	Grierson et al. (2015)
		2006	Slaughter-age animals	176	Serum	61.4% <sup>c</sup> , (IgG, 29%; IgA, 36.9%; IgM, 29%)	44.4% <sup>l,m</sup> (HEV-3)	Crossan et al. (2015)
	Lithuania	2014–2015	Weaned pigs – adults	384	Serum	43.6%	ND	Spanceriene et al. (2017)
	Norway	1994, 2009, 2010	Not specified (archived samples)	663	Serum frozen faeces	73%	HEV RNA found in faeces from 3 herds	Lange et al. (2017)
	Croatia	2009–2010	Not specified	536	Blood, spleen, liver	N.D.	12.3% <sup>d,l,m</sup> (HEV-3)	Prpic et al. (2015)
	Czech Republic	2009–2013	Wild	190	Bile, liver, faeces	N.D.	18.42% <sup>n</sup> (HEV-3)	Kubankova et al. (2015)
	2009–2013	Farmed	260	Bile, liver, faeces	N.D.	23.46% <sup>n</sup> (HEV-3)	Kubankova et al. (2015)	
<b>Wild boar</b>	Estonia	2013	Not specified	471	Meat juice	17.2% <sup>a</sup>	16% of Ab <sup>l,m</sup> (HEV-3)	Ivanova et al. (2015)
	France	2009–2010–2012	Young, < 14 months; subadult, 15–25 months; adult, > 26 months	376	Serum, liver	29.2% 95% CI = 24.5–34.4%	2.3% 95% CI = 1.0–4.6%	Jori et al. (2016)

Tabell B1 (forts.) (EFSA, 2017)

Animal species	Country	Year	Animal age	Number of tested animals	Type of sample	% Positive samples by serological tests (type of antibodies)	% Positive samples by RNA detection (genotype)	Reference	
Wild boar	Germany	2013-2014	Not specified	48 sera, 95 sera/liver	Sera, liver	27.1% <sup>g</sup>	6.3% <sup>n,#</sup>	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)	
		2014-2015	Not specified	132 sera, 137 liver/sera	Sera, liver	51.5% <sup>g</sup>	24.1% <sup>n,#</sup>	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)	
		2013-2015	Not specified	141	Sera, liver, muscle, spleen, kidney		100% <sup>n</sup> liver 82.9% <sup>n</sup> muscle 85.2% <sup>n</sup> spleen 84.2% <sup>n</sup> kidney 94.1% <sup>n</sup> serum	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)	
			2011	Not specified	330	Serum	33% <sup>h</sup>	N.D.	Denzin and Borgwardt (2013)
			2007	1 year old (n = 53), 1-2 years old (n = 38), adults sows (n = 21), adult boar (n = 9), undetermined (n = 11)	132	bile (n = 119), blood sample (n = 115), liver (n = 126)	29.9% <sup>i,**</sup> 26.2% <sup>s</sup>	68.2% <sup>n,m</sup> overall 15.7% <sup>n,m</sup> serum 56.3% <sup>n,m</sup> bile 38.1% <sup>n,m</sup> liver (all HEV-3, subtypes: HEV-3i, HEV-3n, HEV-3f, HEV-3e)	Adlhoch et al. (2009b)
			2012-2014	All ages	372	Liver	N.D.	1.9% <sup>n</sup> (HEV-3e, HEV-3c, HEV-3f)	Serracca et al. (2015)
			2012-2013	All ages	594 (serum), 320 (liver)	Serum, liver	4.9% <sup>c</sup>	3.7% <sup>c,k,l,m</sup>	Caruso et al. (2015a)
			2011-2012	Young (strikes, n = 2), subadult (no strikes, weight < 20 kg; n = 32), adult (n = 30)	64	Serum, faecal sample	56.2% <sup>i</sup>	9.4% <sup>k</sup> faecal sample	Nardini et al. (2014)
			not specified	0-12; 13-35; months	Serum (n = 228), liver (n = 164)	Serum and liver	40.7% <sup>c</sup>	33.5% <sup>k</sup> (HEV-3)	Montagnaro et al. (2015)

Tabell B1 (forts) (EFSA, 2017)

Animal species	Country	Year	Animal age	Number of tested animals	Type of sample	% Positive samples by serological tests (type of antibodies)	% Positive samples by RNA detection (genotype)	Reference
	Netherlands	2005–2008	4–18 months	1,029	Faeces, liver, muscle (diaphragm)	28% <sup>f</sup>	8% <sup>n</sup>	Rutjes et al. (2010)
	Portugal	2011–2013	Farmed	40	Faecal samples	N.D.	10% <sup>l</sup> (HEV-3e)	Mesquita et al. (2014)
		2011–2012	Juveniles (6–14 months old), young adults (15–25 months old), mature adults (> 26 months)	80	Liver	N.D.	25% <sup>l</sup> (HEV-3e)	Mesquita et al. (2014)
	Slovenia	Not specified	Various ages	288	Serum	30.2% <sup>i</sup>	0.3% <sup>k</sup>	Zeč et al. (2016)
	Spain	2003–2010	< 6 months (n = 8), 7–12 months (n = 35); 12–24 months (n = 39); > 2 years (n = 68)	108 serology, 158 RNA detection	Serum	57.4% <sup>c</sup>	10.1% <sup>n,m</sup>	Kukielka et al. (2016)
	Lithuania	2014–2015	Juvenile–adult	312	Serum	57.1%	N.D.	Spanceviene et al. (2017)
<b>Wild boar</b>	Switzerland	2008–2012	< 1 year old (n = 124), subadults (n = 83), ≥ 2 years old (n = 91)	303	Serum	12.5% <sup>c</sup>	N.D.	Burri et al. (2014)
<b>Deer</b>	Croatia	2009–2010	Not specified	320	Blood, spleen, liver	N.D.	0% <sup>k,l</sup>	Prpic et al. (2015)
	Czech Republic	2009–2014	Wild	237	Liver, faeces	N.D.	1.3% <sup>n</sup>	Kubankova et al. (2015)
		2009–2014	Farmed	36	Liver, faeces	N.D.	0% <sup>n</sup>	Kubankova et al. (2015)
	Italy	2012–2014	Not specified	30	Liver	N.D.	0% <sup>n</sup>	Serracca et al. (2015)



Tabell B1 (forts) (EFSA, 2017)

Animal species	Country	Year	Animal age	Number of tested animals	Type of sample	% Positive samples by serological tests (type of antibodies)	% Positive samples by RNA detection (genotype)	Reference
Germany		2000-2001/ 2011-2013	Various ages and species of hunted wild deer	145 sera/100 sera, 102 whole blood, 101 liver	Serum, blood liver	2.0/3.3% (red deer), 5.4/6.8% (roe deer)	2.0/6.6% (red deer) 4.3% (fallow deer)	Neumann et al. (2016)
				31 sera, 34 liver/sera	SERUM, LIVER	0 <sup>j</sup>	0.06% <sup>n</sup>	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)
		2014-2015	Not specified	128 sera, 139 liver/sera	Serum, liver	0 <sup>j</sup>	0.04% <sup>n</sup>	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)
		2013-2015	Not specified	24	Serum, liver, muscle, spleen, kidney		80.0% <sup>n</sup> liver 100.0% <sup>n</sup> muscle 50.0% <sup>n</sup> spleen 50.0% <sup>n</sup> kidney 60.0% <sup>n</sup> serum	Anheyer-Behmenburg et al. (2017)
Netherlands		2006-2008	0-2 years	46	Faeces, liver, muscle (diaphragm)	8.7% <sup>f</sup>	15% <sup>n</sup>	Rutjes et al. (2010)
Spain		2003-2010	< 1 year old (n = 2), 1-2 years old (n = 5), 2-3 years old (n = 6), > 3 years (n = 68)	70 serology, 81 RNA detection	Serum	12.9% <sup>c</sup>	16.05% <sup>n,m</sup>	Kukielka et al. (2016)
Lithuania		2014-2015	Roe deer-various ages	166	Serum	1.2%	ND	Spanceriene et al. (2017)

N.D.: not done; HEV: hepatitis E virus.  
 Serological methods: <sup>a</sup>commercial HEV Porcine Ab ELISA kit; <sup>b</sup>commercial HEV Human Ab ELISA kit; <sup>c</sup>commercial HEV Ab ELISA kit; <sup>d</sup>in-house ELISA; <sup>e</sup>western blotting; <sup>f</sup>MPB HEV dasELISA;  
<sup>g</sup>HEV-specific IgG ELISA; <sup>h</sup>HEV3 antibodies; <sup>i</sup>ELISA; <sup>j</sup>HEV-specific IgG ELISA; <sup>k</sup>3 different ELISA kits were used; <sup>l</sup>\*\*two different ELISA kits were used.  
 RNA-detection methods: <sup>m</sup>direct RT-PCR; <sup>n</sup>nested RT-PCR; <sup>o</sup>sequencing; <sup>p</sup>RT-qPCR; <sup>q</sup>not specified; <sup>r</sup>test performed on liver and sera.

Denna rapport är ett vetenskapligt underlag om hepatit E virus, som framför allt finns hos tamgris och vildsvin, och som sprids till människor via livsmedel. De flesta som får virus i sig via maten märker inte av det medan känsliga grupper såsom transplantationspatienter och patienter med andra leversjukdomar kan bli allvarligt sjuka. Rapporten behandlar förekomsten av hepatit E virus hos människor och djur samt sannolikheten att bli sjuk via maten.

Rapporten är skriven på förfrågan från avdelningen Hållbara matvanor som behöver detta underlag för att kunna ge råd till konsumenter i allmänhet och specifika riskgrupper i synnerhet.

---

*Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.*