

Nya målgrupper för vaccination mot hepatit A:

Homosexuella män, missbrukare och kroniskt leversjuka

Bland homosexuella män och injektionsmissbrukare ses återkommande utbrott av hepatit A i länder med låg prevalens av denna virusinfektion. Dessa grupper utgör en betydande smittreservoar för hepatit A, vilket kan motivera vaccination. Ålder över 40 år och kronisk leversjukdom, särskilt kronisk hepatit C, är prognostiskt ogynnsamma faktorer vid hepatit A-infektion. Det synes därför motiverat att vaccinera även svenskar med kronisk leversjukdom mot hepatit A.

Utbrott av hepatit A bland missbrukare

Den senaste tiden har ett betydande antal rapporter om utbrott av hepatit A bland homosexuella män [1, 2] och injektionsmissbrukare [3-5] publicerats. För skandinaviska förhållanden är detta dock inget nytt. Redan 1980 rapporterades om en ökad hepatit A-förekomst bland homosexuella män [6], och några år senare beskrevs hepatit A-utbrott bland danska drogmissbrukare [7].

Typiskt uppträder hepatit A i tidsbegränsade utbrott med skiftande intervall bland såväl homosexuella män som injektionsmissbrukare. I Syd- och Väst-sverige hade vi under 1995-1997 ett mer långdraget utbrott av hepatit A bland injektionsmissbrukare. Nyligen

har sådana utbrott rapporterats också från Finland och Norge. I Finland hade man en hepatit A-epidemi bland drogmissbrukare under 1994-1995 med totalt över 500 fall [4]. Från Norge rapporterades nyligen en epidemi omfattande 144 fall av hepatit A bland injektionsmissbrukare i Oslo [5]. Det finländska utbrottet ansågs ha uppkommit genom att amfetamin från S:t Petersburg kontaminerats med hepatit A-virus vid transport i gastrointestinalkanalen hos hepatit A-smittade missbrukare. Vid Oslo-utbrottet ansågs att hepatit A-virus spreds via sprutor och kanyler på samma sätt som hepatit B- och C-virus normalt gör [4].

I Sverige har vi förmodat att hepatit A-virus sprids på samma sätt hos missbrukare som hos andra medborgare, dvs fekal-oral via kontaktsmitta, men alla tre spridningsmekanismerna kan kanske vara representerade vid utbrott bland missbrukare.

Spridning bland homosexuella män

Utbrott av hepatit A bland homosexuella män har rapporterats i Europa sedan slutet av 1970-talet. Ett nyligen beskrivet utbrott i östra London omfattade 130 fall av hepatit A under tolv månader 1995-1996 [1]. Författarna diskute-

Författare

STEN IWARSON

professor, överläkare, infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

rar om kravet på »säker» sex möjligen leder till flera sexuella kontakter oralt-analt än tidigare och därmed en ökad risk för överföring av hepatit A-virus.

I en amerikansk prevalensstudie [8] fann man hepatit A-antikroppar i 32 procent av 300 undersökta homosexuella män, men bara i 14 procent av 300 blodgivare. I denna studie fann man att homosexuella män med ett stort antal sexualpartner och serologiska tecken på andra sexuellt överförda infektioner hade exponerats i högre grad för hepatit A-virus än andra homosexuella män, vilket kan ge stöd för tesen att hepatit A är en huvudsakligen sexuellt överförd sjukdom bland homosexuella män.

De återkommande utbrotten av hepatit A bland injektionsmissbrukare och homosexuella män i bl a Skandinavien tyder på att dessa grupper tidvis kan utgöra en betydande inhemsk reservoar för hepatit A-virus, varför man bör överväga tänkbara strategier för att förhindra eller minska spridningen av hepatit A-virus inom dessa grupper.

Svårare förlopp av hepatit A vid kronisk leversjukdom

En fråga som också väckts under senare år är om hepatit A-infektionen får ett allvarligare förlopp hos patienter med kronisk leversjukdom. Det som ursprungligen aktualiserade frågan var den s k Shanghai-epidemin 1988, då viruskontaminerade råa musslor orsakade hepatit A hos över 300 000 kineser [9]. Mortaliteten i hepatit A bland dem som hade kronisk hepatit B-infektion beräknades i detta utbrott till omkring 1/2 000, medan de hepatit A-patienter som inte hade någon kronisk hepatit B-

Tabell 1. Beräknad mortalitet av akut hepatit A-infektion hos patienter med kronisk hepatit B (HBV)-infektion och andra typer av kronisk leversjukdom.

Population	Antal fall av hepatit A	Antal dödsfall	Beräknad mortalitet, procent
<i>Shanghai-epidemin 1988 [9]</i>			
Ingen aktuell HBV-infektion	ca 283 000	25 ¹	0,009
Kronisk HBV-infektion	ca 27 300 ²	15 ¹	0,05
<i>USA 1983-88 [10]</i>			
Ingen leversjukdom	ca 113 000	247	0,2
Kronisk HBV-infektion	ca 230 ³	27	11,7
Annan kronisk leversjukdom	ca 2 310 ³	107	4,6

¹ Exkluderar sju patienter som dog av annat skäl än leversjukdom.

² Beräknat med en förmodad HBSAg-positivitet på 8,8 procent i denna region av Kina.

³ Beräknat antal med antagande av kronisk HBV-infektion i 0,2 procent och kronisk leversjukdom av annat slag i 2 procent av den amerikanska populationen.

infektion beräknades ha en mortalitet på omkring 1/10 000 (Tabell I).

Lärdomarna av Shanghai-epidemin föranledde den amerikanska smittskyddsmyndigheten Centers for Disease Control, CDC, i Atlanta att göra en analys av sina egna epidemiologiska data från perioden 1983–1988 [10]. Drygt 115 500 patienter med hepatit A hade rapporterats till CDC under perioden; av dessa beräknades 0,2 procent, eller ca 230 patienter, ha haft en samtidig kronisk hepatit B-infektion. Mortaliteten i denna grupp beräknades till 11,7 procent, medan mortaliteten i gruppen utan leversjukdom endast var 0,2 procent (Tabell I).

Skillnaden i mortalitet i CDC- respektive Shanghai-materialen menar författarna beror på åldersfaktorn. Drygt 70 procent av dödsfallen i det amerikanska materialet var personer över 50 år, medan i Shanghai-materialet över 90 procent av de insjuknade återfanns i åldersgruppen 20–40 år. Undersöker man mortaliteten i hepatit A i åldersgrupperna över 50 år utan kronisk leversjukdom hamnar den på 2,7 procent i CDC-materialet, en mycket hög siffra i detta sammanhang. Beräkningen vidimerar att ju äldre man är, desto större risk föreligger för dödligt förlopp vid hepatit A.

I hepatit A-materialet från CDC gjordes också en beräkning utifrån antagandet att ca 2 procent av amerikanerna i de aktuella åldrarna lider av någon form av kronisk leversjukdom. Mortaliteten i denna grupp beräknades till 4,6 procent (Tabell I). Det förefaller sålunda som om både hög ålder och förekomst av kronisk leversjukdom är ogynnsamma faktorer för prognosen vid hepatit A-infektion. Särskilt tydligt blir detta när äldre patienter med kronisk hepatit B-infektion drabbas av hepatit A.

I en japansk studie från 1990 [11] rapporterades bl a om 29 patienter med kronisk hepatit B-infektion som drabbats av hepatit A. Leverbiopsidata från

Bland homo-sexuella män och injektionsmissbrukare förekommer regelbundet smärre eller mer omfattande utbrott av hepatit A med varierande intervall. Detta motiverar vaccination mot hepatit A i dessa grupper. Eftersom de är i riskzonen även för hepatit B kan det nya kombinationsvaccinet mot hepatit.

17 av patienterna visade akut hepatit histologiskt i fem fall, massiv levercellsnekros i tre fall (varav två dog), kronisk hepatit i fem fall och cirros i fyra fall. Sju av de överlevande 27 patienterna hade ett mycket svårt sjukdomsförlopp med högt serumbilirubin och patologisk protrombintid. Ju svårare den histologiska bilden av den kroniska leversjukdomen var, desto svårare hepatit A-förlopp konstaterades.

Ett intressant förhållande var att man bland 17 patienter, hos vilka HBsAg-titern följdes under sjukdomsförloppet, fann minskad titer hos 16 under det akuta skedet av hepatit A-infektionen. Två till fyra veckor senare hade HBsAg-titern åter stigit till utgångsvärdet. Denna typ av interferens mellan hepatit A-virus och hepatit B-virus har vidimerats i ett flertal andra rapporter.

Också i en prospektiv grekisk studie omfattande 90 sjukhusvårdade hepatit A-fall noterades ett allvarigare sjukdomsförlopp med signifikant högre ALAT-nivåer om hepatit A-infektion drabbade patienter med kronisk hepatit B [12].

Det måste dock framhållas att det finns ett antal fallbeskrivningar, liksom en mer omfattande studie från 1980-talet [13], som inte kunnat finna någon skillnad i sjukdomsförlopp hos hepatit A-patienter med eller utan kronisk hepatit B-infektion.

I januari 1998 har ytterligare två studier publicerats vilka belyser prognosen vid hepatit A hos medelålders och äldre individer [14] och hos patienter med kronisk hepatit B och C [15]. Den första kommer från Tennessee och beskriver ett hepatit A-utbrott 1994–95. Totalt efterundersöks 256 journaler från hospitaliserade patienter. Extrahepatitiska komplikationer noterades i 20 fall (8 procent) och fem patienter (2 procent) avled i samband med sin hepatit A-infektion. Patienter över 40 år hade en sämre prognos än yngre individer.

Den andra rapporten kommer från Italien och beskriver hur man vid tre

ANNONS

centra prospektivt följt 163 patienter med kronisk hepatit B-infektion och 432 patienter med kronisk hepatit C-infektion under åren 1990–97. Alla patienter undersöktes ungefär var fjärde månad avseende nytillkomna antikroppar mot hepatit A (serum IgM och IgG) och totalt 27 patienter serokonverterade mot hepatit A under perioden. Tio av dessa hade kronisk hepatit B- och 17 hade kronisk hepatit C-infektion. Medan hepatit B-patienterna klarade av sin hepatit A-infektion hyggligt i nio av de tio fallen noterades ett fulminant förlopp hos sju av de 17 patienterna med kronisk hepatit C. Sex av dessa sju patienter avled. Författarna konkluderar att patienter med kronisk hepatit C bör vaccineras mot hepatit A om de saknar immunitet mot denna sjukdom.

En multicenterstudie av hepatit A-vaccination hos patienter med kronisk leversjukdom kommer att publiceras senare under våren [16]. Vår klinik har deltagit i denna, och det visade sig att det går bra att vaccinera patienter med kronisk leversjukdom mot hepatit A genom två doser inaktiverat hepatit A-vaccin (Havrix 1440) med sex månaders intervall. Omkring 95 procent blev seropositiva efter två doser, men GMT-värdena låg lägre bland patienterna med kronisk leversjukdom (hepatit B, C och autoimmun hepatit). Hos ca 150 friska kontroller nåddes GMT-värden för anti-HAV-antikroppar kring 1 200 mIU/ml, medan hos de ca 180 patienterna med kronisk leversjukdom GMT-värdena en månad efter andra dosen låg i storleksordningen 500–650 mIU/ml. Denna skillnad kan motivera en ytterligare vaccindos till patienterna med kronisk leversjukdom efter något eller några år.

Motiverat vaccinera!

Bland homosexuella män och injektionsmissbrukare förekommer regelbundet smärre eller mer omfattande utbrott av hepatit A med varierande intervall. Detta motiverar vaccination mot

hepatit A i dessa grupper. Eftersom de är i riskzonen även för hepatit B kan det nya kombinationsvaccinet mot hepatit A och B eventuellt användas om immunitet mot båda hepatittyperna saknas.

Ålder över 40 år och kronisk leversjukdom, särskilt kronisk hepatit C, är prognostiskt ogynnsamma faktorer vid hepatit A-infektion. Det synes därför motiverat att även vaccinera svenska patienter med kronisk leversjukdom. Endast mycket gamla svenskar har ett naturligt antikroppsskydd mot hepatit A i större utsträckning, vilket framgår av artikeln i detta nummer.

Referenser

1. Sundkvist T, Aitken C, Duckworth G, Jeffries D. Outbreak of acute hepatitis A among homosexual men in East London. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 211-2.
2. Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis among homosexual men and injection drug users: More evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 726-8.
3. Crofts N, Cooper G, Stewart T, Kiely P, Coghlan P, Hearne P et al. Exposure to hepatitis A virus among blood donors, injecting drug users and prison entrants in Victoria. *J Viral Hepat* 1997; 4: 333-8.
4. Leino T, Leinikki P, Hyytiä T, Ristola M, Suni J, Sutinen J et al. Hepatitis A outbreak amongst intravenous amphetamine abusers in Finland. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 213-6.
5. Grinde B, Stene-Johansen K, Sharma B, Hoel T, Jenseinus M, Skaug K. Characterization of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers. Infection by needle sharing? *J Med Virol* 1997; 53: 69-75.
6. Iwarson S, Johansson G, Löwhagen GB, Emilsson AC. Hepatitis A and B in different groups of homosexuals. *Infection* 1980; 8: 223-5.
7. Scheutz F, Skinhøj P, Mark I. Viral hepatitis among parenteral drug addicts attending a Danish addiction clinic. *Scand J Infect Dis* 1983; 15: 139-43.
8. Henning KJ, Bell E, Braun J, Barker ND. A community-wide outbreak of hepatitis A: Risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 1995; 99: 132-6.
9. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 76-8.
10. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: Changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991: 14-20.
11. Fukumoto Y, Okita K, Konishi T et al. Hepatitis A infection in chronic carriers of hepatitis B virus. In: Sung JL, Chen DS, eds. *Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 43-8.
12. Papachristou AA, Dumas AS, Katsouyanopoulos VC. Dissociation of alanine aminotransferase values in acute hepatitis A patients with and without past experience to the hepatitis B virus. *Epidemiol Infect* 1991; 106: 397-402.
13. Yang CY, Chu CM, Liaw YF et al. A clinical study on acute hepatitis A: with special reference to its occurrence in HBsAg carriers. *J Formos Med Assoc* 1983; 82: 1128-32.
14. Willner IR, Uhl MD, Howard SC et al. Serious hepatitis A: An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998; 128: 111-4.
15. Vento S, Garofano T, Renzini C. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
16. Keefe E, Iwarson S, McMahon B, Keefe E, Iwarson S, McMahon B, Lindsay K, Koff RS, Manns M et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1998. Under publ.

Se även artikeln på sidan 1801 i detta nummer.