

# Ny typning av hepatit B-virus ger bättre övervakning av smittspridning

Prospektiv molekylär typning visar ökad sexuell spridning



**KARIN M SUNDBERG**, civilingenjör  
**KARIN RESTORP**, mikrobiolog;  
båda Smittskyddsinstitutet,  
Solna  
**MADELEINE VON SYDOW**, överläkare,  
Viruslaboratoriet, Karolinska  
Universitetssjukhuset Solna,  
Stockholm  
**MONA INSULANDER**, smittskydds-  
sjuksköterska, Stockholms läns

landsting, Stock-  
holm  
**HELÉNE NORDER**, docent, chefs-  
mikrobiolog  
**LARS MAGNIUS**, professor  
lars.magnius@smi.se  
de båda sistnämnda avdel-  
ningen för virologi, Smittskydds-  
institutet, Solna

Hepatit B-virus (HBV) utgör fortfarande – trots att allmän barnvaccination införts i de flesta länder – ett globalt hälsoproblem. Enligt WHO har en tredjedel av världens befolkning utsatts för hepatit B-smitta, varav ca 350 miljoner utvecklat kronisk infektion. Denna kan orsaka levercirros och primär levercellscancer. I högendemiska områden som Sydostasien och Afrika söder om Sahara finns regioner där befolkningens bärarfrekvens når 20 procent. Där är vertikal spridning mor till nyfött barn vanlig [1].

I Sverige sker spridningen däremot i de flesta fall horisontellt, främst via orena injektionsverktyg i missbrukarkretsar eller vid oskyddade sexuella kontakter.

Under de senaste årtiondena har hepatit B-incidensen varit låg; endast begränsade utbrott bland missbrukare har observerats. Trots ett fåtal akuta fall rapporteras samtidigt allt fler kroniska smittbärare beroende på invandring från områden med hög HBV-prevalens.

## Genotypning av hepatit B-virusstammar

Hepatit B klassificeras i smittskyddslagen som allmänfarlig sjukdom, och lagstadgad smittspårningsskyldighet föreligger för nyupptäckta fall av hepatit B. Antalet anmälda fall årligen i Sverige har det senaste decenniet varierat mellan 1 305 och 1 915, men statistiken särskiljer inte akut från kronisk infektion.

HBV indelas beroende på genetisk likhet i åtta genotyper betecknade A till H [2]. Dessa genotyper indelas vidare i upp till sex subgenotyper betecknade med arabiska siffror. Dessutom kan HBV-stammar baserat på serologisk heterogenitet hos deras ytantigen (HBsAg) klassificeras i nio subtyper, vilka bl a de-

»Införande av HBV-vaccination i allmänna barnvaccinationsprogrammet är ... enda vägen att förhindra ökad hepatit B-spridning i landet ...«

finieras av en typspecifik a-determinant samt två par av subtypspecifika determinanter: d/y- och w/r- samt q-determinanten. Såväl genotyper som subgenotyper kan inrymma flera olika subtyper.

Den geografiska förekomsten skiljer mellan olika HBV-genotyper, och vissa är relativt begränsade i sin utbredning. Den geografiska fördelningen har nu kartlagts även för HBVs subgenotyper (Figur 1). Med ökad rörlighet av världens befolkning har en successiv spridning av de olika HBV-typerna skett till andra delar av världen. Vissa subgenotyper är vanligare i vissa riskgrupper; således är injektionsmissbrukare världen över oftast smittade med D3/ayw3, medan subgenotyp A2 och genotyp G i västvärlden huvudsakligen sprids bland homosexuella män [2, 3].

Genotypning vid kroniskt hepatit B-bärarskap kan få betydelse för att välja antiviral terapi, eftersom känsligheten varierar för olika genotyper. Även långtidsprognosen vid kroniskt smittbärarskap skiljer sig, och det föreligger en större risk för patienter att utveckla levercancer om de är smittade med genotyp C än med genotyp B.

Genotypning av hepatit B-virusstammar har tidigare använts i Nederländerna och där inneburit förbättrad övervakning av smittspridning [4]. Subgenotypning avseende HBV har dock hittills inte använts för prospektiv molekylär typning av akuta hepatit B-fall. Sedan våren 2004 har alla fall av akut hepatit B anmälda till smittskyddet i Stockholms län fortlöpande typats för att dels kartlägga smittspridning, dels bekräfta misstanke om alternativt med säkerhet utesluta epidemiologiska samband.

## MATERIAL OCH METOD

Totalt 154 HBsAg-positiva serum analyserades med i princip följande metodik: viralt DNA extraherades med proteinas K/fenol. Som region för typbestämning av HBV användes S-genen, som utgör 681 baspar av HBV:s totala arvs massa om 3,2 kilobaspar. S-genen har amplifierats med PCR, och de renade produkterna användes sedan som templat i sekvensreaktionen.

En ABI Prism 3100 Genetic Analyser (Applied Biosystems) användes för kapillär elektrofores för att generera sekvensdata. Ansvar av erhållna data utfördes med Lasergene package (DNASTAR, USA) och BioNumerics (Applied Maths). Subtyp

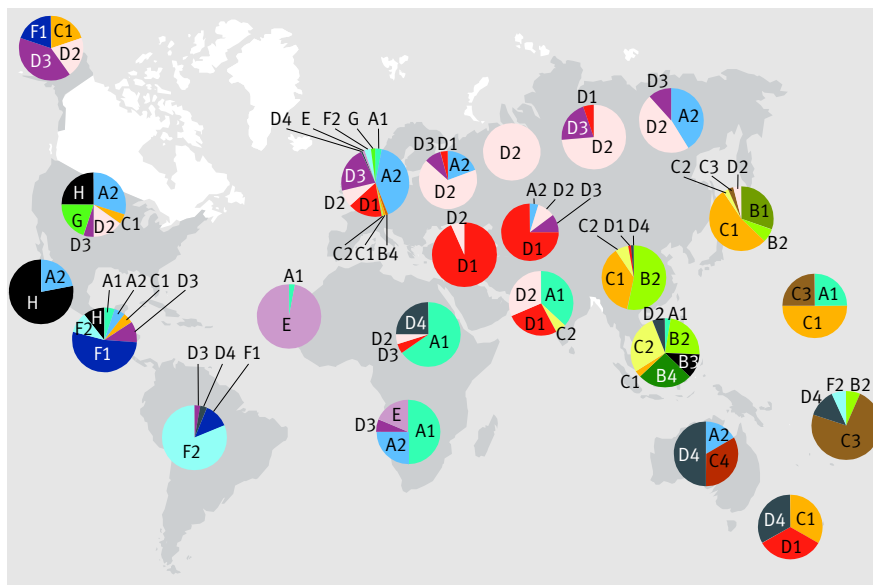
## SAMMANFATTAT

**Totalt 154 akuta fall** av hepatit B-virus (HBV) typades avseende subgenotyper och subtyper. **Majoriteten**, 66 procent, var genotyp D, medan 12 procent respektive 10 procent utgjordes av genotyp C och A.

**Män var oftare** smittade med A2/adw2, vanlig bland män som har sex med män, och med C2/adr, vanlig i Thailand. **Kvinnor hade oftare** D1/ayw2, allmän runt Medelhavet och i Mellanöstern.

**Endast 43 procent** (36 män och 29 kvinnor) hade D3/ayw3, vanligt förekommande hos missbrukare. Den höga andelen kvinnor med denna stam indikerar heterosexuell smitta.

**Subgenotypning** av HBV medger förbättrad övervakning av smittvägar och visar att sexuell spridning av hepatit B nu är en lika viktig smittväg som injektionsmissbruk.



**Figur 1.** Geografisk utbredning av subgenotyper av hepatit B-virus. Efter förlaga av Heléne Norder.

hos HBV-stammar bestämdes utifrån kodon 122, 127 och 160 på S-gensekvensen.

**RESULTAT OCH DISKUSSION**

Alla genotyper utom H kunde påvisas hos akuta hepatit B-fall i Stockholm under åren 2004 till 2007 (Tabell I). I Sverige, liksom i övriga Europa är genotyperna A och D vanligast förekommande, och av stammarna i denna studie tillhörde 76 procent dessa genotyper. Typen A2/adw2 utgjorde 7 procent, varav majoriteten, 9 av 10 smittade, var män, i överensstämmelse med att denna typ är den som vanligen sprids bland homosexuella män [5]. De för Sverige ovanliga genotyperna B/adw2 och C/adr, frekvent förekommande i Sydostasien och Ostasien, utgjorde hela 15 procent av stammarna. Flertalet smittade, 15 av 18, var män med C2/adr, som är vanligt förekommande i Thailand. Minst tre av dessa hade smittats heterosexuellt. Tre kvinnor var smittade med C2/adr, varav en smittats vid sjukhusvård i Sydasiens.

Kroniskt bärarskap med genotyperna B och C har visat sig oftare leda till levercellscancer än kroniskt bärarskap med de genotyper som är vanliga i västvärlden, varför det är viktigt att bevaka spridningen av dessa genotyper, som nu tycks vara etablerade i landet.

**Heterosexuell smittspridning till kvinnor**

Stammen D3/ayw3, som cirkulerat bland injektionsmissbrukare åtminstone sedan slutet av 1960-talet, orsakade mindre än hälften av alla fall, och 45 procent av de smittade var kvinnor. Enligt statistik från Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN) har andelen narkotika missbrukande i Sverige under de senaste decennierna legat relativt stabilt, varav kvinnorna utgjort en knapp fjärdedel. Detta tyder på heterosexuell smittspridning till kvinnorna.

Intressant nog var fler kvinnor än män, 17 av 25, smittade med D1/ayw2, som är vanligt förekommande i Medelhavsländerna och bland invandrare från Mellanöstern.

Den sexuella spridningen av hepatit B

förefaller nu vara en minst lika viktig smittväg som injektionsmissbruk.

Sporadiska fall av genotyperna E och F identifierades, varav flertalet var män med invandrabakgrund. Dessa genotyper är vanliga i Västafrika respektive Latinamerika. En man som var smittad med genotyp G uppgav homosexuell kontakt i Spanien.

**Prospektiv typning ger värdefull information**

Prospektiv typning av fall med akut hepatit B ger värdefull information för övervakning av smittvägar, där det varit svårt att

»Den sexuella spridningen av hepatit B förefaller nu vara en minst lika viktig smittväg som injektionsmissbruk.«

**TABELL I. Resultat från virusstypning av akuta hepatit B-fall i Stockholms län år 2004–2007. (M = män, K = kvinnor.)**

Sub-genotyp	Serologisk subtyp	Vanligt förekommande	2004		2005		2006		2007		Totalt (åldersintervall, år)		Totalt
			M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	
A1	adw2	Afrika, Indien	1	1	0	0	1	1	1	0	3 (39–58)	2 (3–22)	5
A2	adw2	Nordvästra Europa	3	0	4	1	1	0	1	0	9 (30–75)	1 (54)	10
B2	adw2	Kina, Vietnam	1	0	0	0	1	0	0	0	2 (41–60)	0	2
B3	adw2	Indonesien	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (63)	0	1
B4	ayw1	Vietnam	1	0	0	0	0	0	0	1	1 (22)	1 (44)	2
C2	adr	Kina, Sydostasien	4	0	3	1	3	1	5	1	15 (33–58)	3 (14–62)	18
D1	ayw2	Mellanöstern	0	3	2	7	2	4	4	3	8 (15–48)	17 (16–72)	25
D2	ayw3	Ryssland	2	1	2	0	1	0	3	0	8 (11–55)	1 (32)	9
D3	ayw3	Missbrukare världen över	12	9	6	6	9	5	9	9	35 (19–55)	29 (16–41)	65
D4	ayw2	Somalia	0	0	1	1	0	0	1	0	2 (28–40)	1 (37)	3
E	ayw4	Västafrika	2	0	3	0	1	1	0	0	6 (8–60)	1 (32)	7
F1	adw4	Centralamerika, Alaska	1	0	1	1	1	0	1	0	4 (29–52)	1 (34)	5
F2	adw4	Sydamerika	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (39)	0	1
G	adw2	Västvärlden	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (34)	0	1
<b>Totalt</b>			<b>28</b>	<b>14</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>21</b>	<b>12</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>97</b>	<b>57</b>	<b>154</b>

spåra smittkällan. Fler män än kvinnor var infekterade av subgenotyp A2/adw2, vanlig bland homosexuella män, medan fler kvinnor än män infekterades med subgenotyp D1/ayw2.

Detta indikerar sexuell spridning, vilket inte uppdragats vid tidigare smittspårning, eftersom det kan vara svårt att få fram uppgift om sexuell exponering vid intervjuer. Fintypning med subtyper och subgenotyper av hepatit B-fallen kan då ge värdefull epidemiologisk information.

I Stockholm finns drygt 20 procent av Sveriges befolkning, varav drygt 25 procent har utländsk bakgrund, enligt Statistiska centralbyrån. Endast hälften av cirkulerande stammar i Stockholm tillhörde typerna A2 och D3, som tidigare var de vanligast förekommande i Sverige. Ökad rörlighet av världens befolkning har medfört en betydande spridning av typer mellan länder, så även i Sverige.

### **Stor risk för ökad spridning av hepatit B**

I landet rapporteras nu ökad spridning också av andra sexuellt överförda infektioner, t ex HIV och klamydia. HBV är ett i hög grad smittsamt virus där sexuell spridning är en viktig smittväg, varför det finns stor risk för att även hepatit B ökar i framtiden. Tidigare studier pekar på hög mottaglighet för hepatit B i svensk befolkning [6]. Mindre än hälften av fallen inträffade inom traditionella riskgrupper, varför riktad vaccination mot dessa endast kan ge begränsad effekt även om individer tillhörande dessa grupper hade kunnat identifieras på ett tidigt stadium.

Införande av HBV-vaccination i allmänna barnvaccinationsprogrammet är därför långsiktigt den enda vägen att förhindra ökad hepatit B-spridning i landet [7, 8].

### **SAMMANFATTNING**

Prospektiv typning av akuta fall av hepatit B har visat sig ge värdefull information för att övervaka smittvägar, där det ofta kan vara svårt att spåra smittkällan. Utökad samarbete för att skapa rikstäckande bevakning är därför önskvärt för att möjliggöra effektiv epidemiologisk övervakning i hela landet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Detta arbete har stötts av anslag från Vetenskapsrådet »VR521-2006-2573«.*

### **REFERENSER**

1. Sylvan S. WHO leder globalt initiativ för att utrota hepatit B. *Läkartidningen*. 2000;97:3738-40.
2. Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: Genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004;47:289-309.
3. Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of Mexican patients with different risk factors. *Intervirology*. 2007;50:9-15.
4. van Houdt R, Bruisten SM, Koedijk FDH, Dukers NHTM, Op de Coul ELM, Mostert MC, et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the Netherlands in 2004: Nationwide Survey. *J Med Virol*. 2007;79:895-901.
5. Perez-Olmeda M, Nunez M, Garcia-Samaniego J, Rios P, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Distribution of hepatitis B virus genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: Therapeutic implications. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:657-9.
6. Böttiger M, Christensson B. Första studien av hepatitförekomst i Sverige: Låg immunitet ger hög mottaglighet för smitta. *Läkartidningen*. 1998;95:1801-4.
7. Broholm KA, Sjödin L, Backlund I, Johansson B, Norder H, Magnus L. Hepatit B-utbrott på daghem spred smitta till flera familjer. Med vaccination av alla barn kunde detta ha förhindrats. *Läkartidningen*. 2001;98:2337-42.
8. Weiland O. Vaccinera alla barn mot hepatit B! Invandring från högen-demiska länder har gjort att risken för smittspridning ökar. *Läkartidningen*. 2001;98:3780-4.