

Eine nicht zu unterschätzende Erkrankung

Hepatitis E

Charles Béguelin^a, Montserrat Fraga^b, Gilles Wandeler^{a,c}, Roland Sahli^d, Andri Rauch^a, Darius Moradpour^b^a Universitätsklinik für Infektiologie, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^b Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne; ^c Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern; ^d Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne

C.B. und M.F. haben diesen Artikel zu gleichen Teilen verfasst.

In der Schweiz ist die Seroprävalenz von Hepatitis E nicht zu unterschätzen, und die Zahl der diagnostizierten Fälle steigt. Bei akuter Hepatitis unbekannter Ätiologie sollte, selbst wenn keine Reise ins Ausland stattgefunden hat, an Hepatitis E gedacht werden.

Einleitung

Hepatitis E ist wahrscheinlich die weltweit häufigste Ursache für akute Hepatitis und Ikterus [1]. In den Entwicklungsländern wird das Hepatitis-E-Virus (HEV) fäkal-oral übertragen und führt zu regelmässigen Massenepidemien. Diese sind mitunter durch eine hohe Sterblichkeit innerhalb der Risikogruppen wie Schwangeren und Personen mit zuvor bestehender Lebererkrankung gekennzeichnet. In den Industrieländern tritt Hepatitis E in Form einer Zoonose auf. Das Virus wird hauptsächlich durch den Verzehr von kontaminiertem Fleisch übertragen und führt beim Menschen, der in diesem Fall ein Fehlwirt ist, zu sporadischen Infektionen. Immunsupprimierte können von einer selteneren chronischen Form der Erkrankung betroffen sein. In der Schweiz beträgt die Seroprävalenz je nach Testverfahren 4,2–21,8% und es ist ein Anstieg der diagnostizierten Fälle zu verzeichnen [2].



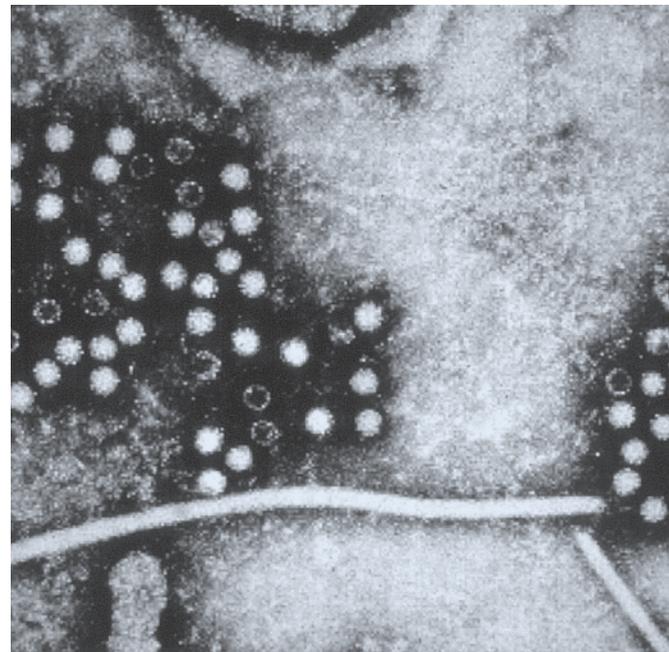
Charles Béguelin



Montserrat Fraga

Virologie

Das 1983 entdeckte und 1990 klonierte HEV ist ein kleines ikosaedrisches unbehülltes Virus mit positivem Einzelstrang-RNA(Ribonukleinsäure)-Genom. Es gehört der Familie *Hepeviridae* [3] an. Sein Genom ist 7,2 Kilobasen lang und enthält drei offene Leserahmen (open reading frames, ORF), die für die Expression der Proteine ORF1 (Replikase), ORF2 (Kapsid) und ORF3 (ein an der Produktion von Viruspartikeln beteiligtes Phosphoprotein) kodieren. Es gibt vier Hauptgenotypen, mit denen sich der Mensch infizieren kann, die alle demselben Serotyp angehören [4]. Mit den Genotypen 1–2 können sich nur Menschen infizieren. Diese werden hauptsächlich durch kontaminiertes Wasser übertragen. Die Genotypen 3–4 sind zoonotische Viren, mit denen sich mehrere Tierarten, insbesondere Schwein und Wild, sowie der Mensch infizieren können. Sie



werden hauptsächlich durch den Verzehr rohen oder nicht ausreichend durchgegartes Fleisches übertragen [5] (Abb. 1). Weitere HEV-Stämme wurden unter anderem bei Kaninchen, Vögeln, Fledermäusen und Fischen identifiziert. Ob sich mit diesen auch Menschen infizieren können, ist unbekannt.

Epidemiologie

Es gibt zwei unterschiedliche epidemiologische Situationen (Tab. 1) [1, 6]. In den Entwicklungsländern ist das HEV endemisch und weist eine Seroprävalenz von 30–80% auf. Es wird hauptsächlich fäkal-oral durch kontaminiertes Wasser übertragen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch kommt extrem selten vor [6]. Es treten regelmässige Epidemien auf, von denen vor allem

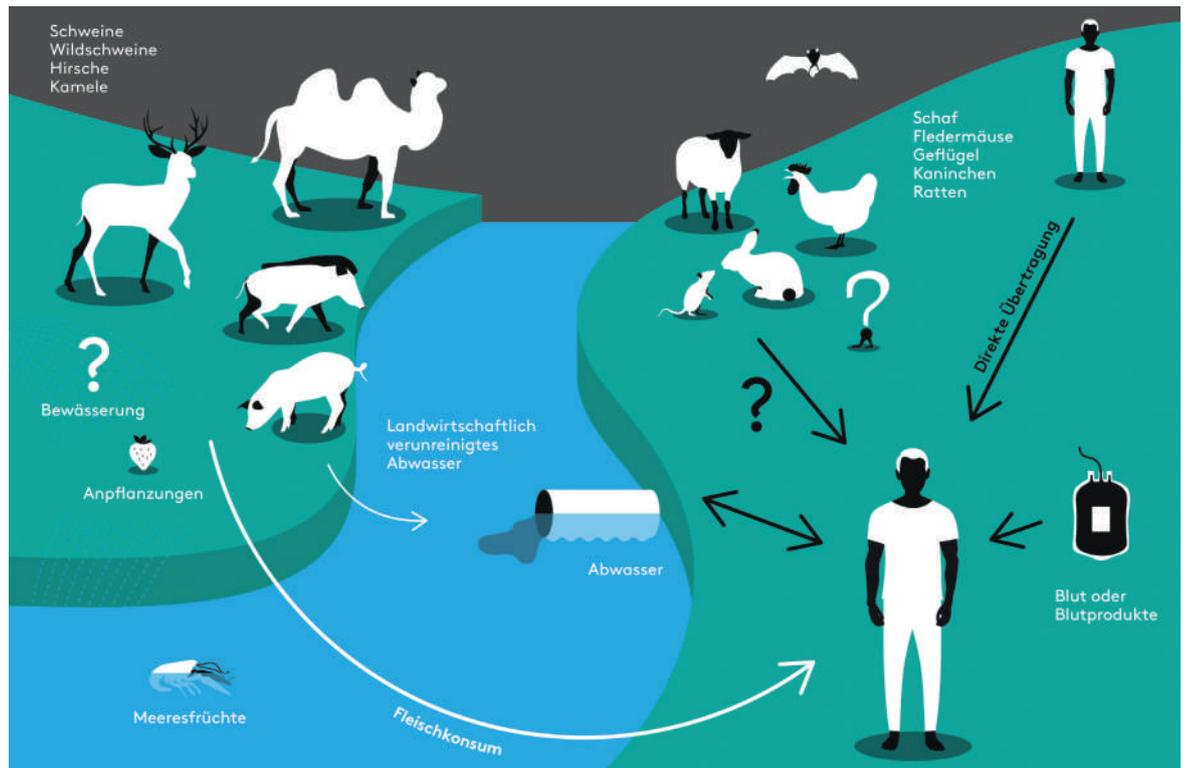


Abbildung 1: Übertragungswege von Hepatitis E (Service d'appui multimédia CHUV 2016, basierend auf [6]).

junge Erwachsene (15–35 Jahre) betroffen sind [7]. Erster werden in Asien und Afrika hauptsächlich durch das HEV vom Genotyp 1 (HEV1) und in Afrika und Mexiko durch das HEV2 verursacht. Die erste grosse Epidemie wurde 1955/56 in Indien beschrieben und hatte 29300 Erkrankungsfälle zur Folge. Nach diesem Zeitraum wurden Daten über weitere grosse Epidemien mit >100 000 Fällen veröffentlicht [8]. Die Anfallsraten sind häufig hoch, und der Anteil der infizierten Personen mit Symptomen beträgt oftmals über 30%.

In den Industrieländern treten immer häufiger sporadische Fälle auf. Gelegentlich sind diese bei der Rückkehr von Reisen in endemische Gebiete, jedoch auch ohne Zusammenhang zu diesen zu beobachten. In den entwickelten Ländern variiert die Seroprävalenz von 4,2–21,8% in der Schweiz bis zu 52% in der Region Toulouse. Die begrenzte Sensitivität und Spezifität der Tests ist wahrscheinlich teilweise mit dieser Variabilität zu erklären [2, 9]. Die Mehrheit der autochthonen Fälle resultiert aus zoonotischen Infektionen mit HEV3 und seltener mit HEV4, die durch den Verzehr rohen oder nicht ausreichend durchgegartes Fleisches übertragen werden. Diese beiden Genotypen wurden hauptsächlich beim Schwein, jedoch auch bei Wildtieren wie Wildschwein und Hirsch isoliert. In 30% der Fälle konnte das HEV aus Figatelli (Würste auf Schweineleberbasis) und in 44% aus in Südfrankreich analysier-

ten Schweinelebern isoliert werden [10]. In der Schweiz beträgt die Seroprävalenz bei Wildschweinen 12,5 und bei Hausschweinen 58,1% [11]. In der Literatur wurden Fälle von kontaminierten Austern oder kontaminiertem Obst und Gemüse in der Nähe von Schweinezuchtbetrieben beschrieben [12]. Des Weiteren wurden vertikale sowie Übertragungen bei Bluttransfusionen beobachtet [13, 14]. In den Industrieländern entwickeln meist Männer über 50 Jahre eine symptomatische Infektion [15].

Klinische Erscheinungsbilder

Akute Hepatitis

Die akute Hepatitis E ist eine Erkrankung, die spontan ausheilt und bei der die meisten Infizierten asymptomatisch bleiben. Die Inkubationszeit beträgt 3–8 Wochen. Auf diese kann ein unspezifisches Prodromalstadium (mit Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fieber, Gelenk- und Bauchschmerzen) folgen (Abb. 2). Lediglich eine Minderheit der symptomatischen Personen, bei denen die Erkrankung im Allgemeinen 4–6 Wochen dauert, entwickelt einen Ikterus.

Das klinische Erscheinungsbild variiert, je nachdem, ob es sich um autochthone Fälle mit HEV3 beziehungsweise HEV4 oder epidemische Fälle mit HEV1 oder HEV2

Tabelle 1: Klinische und epidemiologische Charakteristika von Hepatitis E (basierend auf [1]).

	HEV1 und HEV2	HEV3 und HEV4
Geographisches Vorkommen	Entwicklungsländer	Industrie- und Entwicklungsländer
Verbreitung	Epidemisch und sporadisch	Sporadisch
Betroffene Arten	Mensch	Schwein (Hirsch, Wildschwein), Mensch = Fehlwirt
Übertragung	Kontaminiertes Wasser	Rohes oder nicht ausreichend durchgegartes Fleisch
Ikterusrate	Hoch	Niedrig
Risikopatienten	Jugendliche und junge Erwachsene	Männer mittleren oder hohen Alters
Mortalität	Erhöht bei Schwangeren	Erhöht bei zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankungen
Extrahepatische Manifestationen	Selten	Neurologische Manifestationen (Gelenke, Nieren, hämatologische Manifestationen)
Chronische Infektion	Nicht beschrieben	Bei Immunsupprimierten
Therapie	Keine	Reduktion der Immunsuppressiva Ribavirin, pegyliertes Interferon-alpha

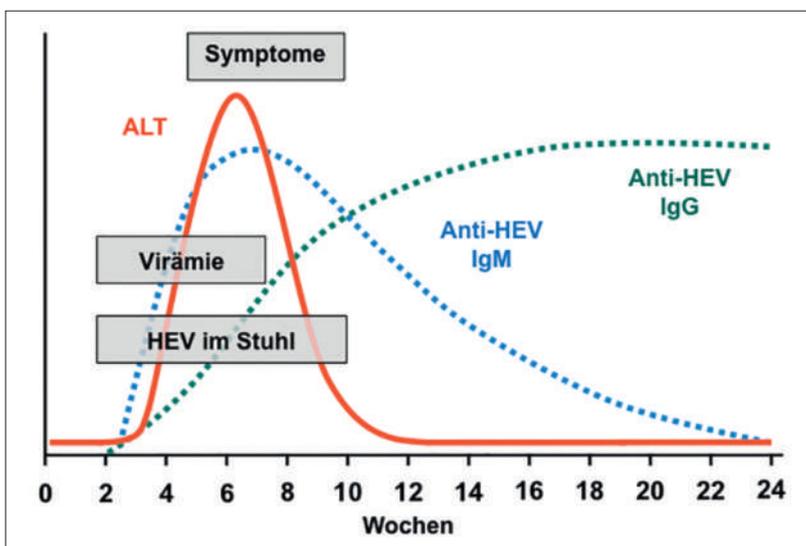


Abbildung 2: Verlauf einer akuten HEV-Infektion (basierend auf Hiroz P, Gouttenoire J, Dao Thi VL, Sahli R, Telenti A, Moradpour D, Doerig C. [An update on hepatitis E]. *Rev Med Suisse.* 2013;9:1594, 1596–8).

handelt (siehe Epidemiologie). Akute Infektionen mit HEV3 verlaufen meist asymptomatisch. Bei diesem Genotyp kommt es jedoch gelegentlich zu extrahepatischen und insbesondere neurologischen Manifestationen [16, 17].

Die Sterblichkeit variiert von 0,2–4% bei Epidemien. Sie ist bei Kindern unter 2 Jahren erhöht und betrifft bis zu 25% der Schwangeren, deren Mortalitätsrisiko aufgrund einer fulminanten Hepatitis oder von Geburtskomplikationen erhöht ist [18]. Diese hohe Sterblichkeitsrate tritt jedoch ausschliesslich bei Infektionen mit HEV1 auf und wurde bei den autochthonen Fällen mit HEV3 und HEV4 nicht beobachtet.

Chronische Hepatitis

Man spricht von chronischer Hepatitis E, wenn die Virus-RNA im Blut oder Stuhl länger als sechs Monate positiv getestet wird. Chronische Hepatitis E wird vor

allem durch HEV3 verursacht und betrifft ausschliesslich immunsupprimierte Patienten [19]. Bei diesen ist das serologische Testergebnis häufig negativ. Die meisten chronischen Hepatitis-E-Fälle wurden nach Organtransplantationen beschrieben. Es kommen jedoch auch chronische Hepatitis-E-Fälle bei Patienten mit HIV (Humanes Immundefizienzvirus) oder nach intensiver Chemotherapie vor [20]. Die chronische Form verläuft meist asymptomatisch, und der Anstieg der Transaminasewerte ist gering, wobei eine rasche Progression zur Leberzirrhose möglich ist (in 10% der Fälle nach 2 Jahren).

Extrahepatische Manifestationen

In den letzten Jahren wurden auch neurologische Manifestationen, insbesondere im Zusammenhang mit HEV3, beschrieben [21]. Das klinische Erscheinungsbild ist vielfältig. Hauptsächlich entwickeln die Patienten eine neuralgische Amyotrophie (Parsonage-Turner-Syndrom), ein Guillain-Barré-Syndrom, eine Bell-Lähmung oder eine akute transverse Myelitis. Des Weiteren wurden Fälle von Myositis, Arthritis, Pankreatitis, Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie oder aplastischer Anämie beschrieben.

Diagnosestellung

Bezüglich der Laborwerte fällt ein unterschiedlich starker Anstieg der Transaminasewerte (ASAT und ALAT) auf. Dieser hängt vom Ausmass der hepatozellulären Nekrose ab, welche durch die Immunreaktion gegen die mit dem HEV infizierten Zellen entsteht. Bei schwerem Befall ist zudem eine hepatozelluläre Funktionsstörung (INR- und Bilirubinanstieg) zu beobachten.

Wie bei anderen Virushepatitisformen auch kommt es während der Inkubationszeit zu einem progressiven Anstieg der Viruslast mit der Produktion von Antikörpern (IgM und IgG) ab Auftreten der ersten Symptome

Patiententyp		Angezeigte Analysen
immunkompetent	→	serologische Untersuchung ± PCR ^{1,2}
immunsupprimiert	→	sofortige PCR

¹ Bei dringendem klinischem Verdacht sollte ein negatives Ergebnis des serologischen Tests durch eine PCR ergänzt werden. Auch bei zweifelhaftem positivem Ergebnis der serologischen Untersuchung wird eine PCR empfohlen.

² Aufgrund der kurzen Zirkulationszeit des HEV sollte die PCR innerhalb der ersten zwei Wochen nach Auftreten der Symptome erfolgen.

Abbildung 3: Diagnosealgorithmus bei klinischem Verdacht auf Hepatitis E.

(Abb. 2). Der IgM-Antikörpernachweis bleibt 3–12 Monate, der IgG-Antikörpernachweis jahre- beziehungsweise lebenslang positiv [22]. Gleichzeitig wird das HEV während der Inkubationszeit, der klinischen Phase und eines Teils der Rekonvaleszenzphase ins Blutplasma und in den Stuhl ausgeschieden.

Daher beruht die Diagnosestellung auf den serologischen Testergebnissen sowie dem Nachweis von HEV-RNA mittels Nukleinsäureamplifikation (Polymerasekettenreaktion, PCR) im Blutplasma oder Stuhl. Die Sensitivität und Spezifität der heute verfügbaren serologischen Tests ist variabel [23]. Des Weiteren fällt das Ergebnis der anti-HEV-Antikörpertestung bei ca. 50% der immunsupprimierten Patienten negativ aus. Somit ist diese nur bei immunkompetenten Patienten sinnvoll. Auch bei diesen Patienten sollte aber ein negatives Ergebnis des serologischen Tests bei dringendem klinischem Verdacht mit Vorsicht behandelt und durch eine PCR ergänzt werden (Abb. 3).

Der Nachweis von Virus-RNA mittels PCR, vorzugsweise im Blutplasma oder -serum, gegebenenfalls auch im Stuhl, ist die Methode der Wahl [24]. Aufgrund der kurzen Zirkulationszeit des Virus im Blut und Stuhl sollte die PCR innerhalb der ersten zwei Wochen erfolgen, in denen der Patient Symptome aufweist. Dies kann mit einer Virussequenzierung verbunden werden, die es ermöglicht, den Genotyp zu bestimmen. Auf diese Weise kann ein autochthones von einem aus einem endemischen Gebiet importierten Virus unterschieden werden. Im Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) wurden eine quantitative PCR und eine Genotypisierung entwickelt, die im Rahmen einer Zusammenarbeit des Instituts für Mikrobiologie und der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie zur Verfügung stehen.

In den letzten zwölf Monaten wurden am CHUV anhand einer positiven PCR 28 Fälle von akuter symptomatischer in der Schweiz erworbener Hepatitis E diagnostiziert. Zwanzig der 28 Patienten waren Männer, meist im Alter von über 50 Jahren, was das häufigere Vorkommen schwerer Formen bei Männern mittleren oder hohen Alters bestätigt. Im selben Zeitraum wurden vier akute Hepatitis-E-Fälle vom Genotyp 1 bei Pa-

tienten diagnostiziert, die von Reisen in endemische Gebiete zurückgekehrt waren (Fraga M, et al., unveröffentlichte Daten).

Die Zahl der PCR-Anfragen ist in den letzten Jahren laufend gestiegen, während gleichzeitig die Zahl der positiven Proben signifikant zugenommen hat. Dies ist sicherlich auf eine zunehmende Sensibilisierung des medizinischen Personals auf die Viruserkrankung zurückzuführen, die bis dato unterschätzt wurde.

Therapie

Bei immunkompetenten Patienten heilt eine akute HEV-Infektion meist spontan aus. Bei Personen mit Risikofaktoren wie einer zugrundeliegenden Lebererkrankung können jedoch auch schwere Verlaufsformen vorkommen. In einigen dieser Fälle hat sich eine Behandlung mit Ribavirin als sinnvoll erwiesen [25]. Bei immunsupprimierten Patienten mit chronischer Hepatitis E besteht die Behandlung erster Wahl in der vorsichtigen Reduktion der immunsuppressiven Behandlung, um die zellvermittelte Immunantwort gegen das Virus wieder anzustossen. In einer retrospektiven Multizenterstudie wurde nach Anpassung der immunsuppressiven Behandlung in 32% der Fälle mit chronischer HEV-Infektion eine Viruselimination festgestellt [26]. Wenn eine Reduktion der Immunsuppressiva nicht möglich ist oder keine Viruselimination zur Folge hatte, ist als Second-Line-Behandlung der Einsatz von Ribavirin möglich [27]. Obwohl sich die Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha bei einer begrenzten Patientenzahl als wirksam erwiesen hat [28], ist diese aufgrund des erhöhten Abstossungsrisikos des Transplantats bei Nieren-, Lungen- oder Herztransplantationen kontraindiziert. Sofosbuvir, ein Hepatitis-C-Virus(HCV)-Polymerasehemmer, hemmt *in vitro* auch die HEV-Replikation und hat in Kombination mit Ribavirin einen additiven Effekt [29]. Der mögliche klinische Nutzen dieser Kombinationsbehandlung muss aber noch im Rahmen einer Studie geprüft werden.

Prävention und Impfung

Bei Reisen in endemische Gebiete sollte kein unabgekochtes Wasser getrunken sowie kein ungekochtes Obst und Gemüse verzehrt werden. Aufgrund des Risikos einer zoonotischen Übertragung, insbesondere für Immunsupprimierte oder Patienten mit einer Lebererkrankung, wird empfohlen, auf den Verzehr von rohem Fleisch oder Schalentieren zu verzichten. Schweinefleisch oder Wild sollten ausreichend durchgegart werden.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Andri Rauch
 Universitätsklinik für
 Infektiologie
 Inselspital – Universitäts-
 spital Bern
 Poliklinik Trakt 2B
 CH-3010 Bern
 andri.rauch[at]insel.ch
 www.infektiologie.insel.ch

In China und Nepal wurden zwei Impfstoffe mit vielversprechender Wirksamkeit entwickelt. In China ist der Impfstoff HEV239 oder Hecolin® von den Gesundheitsbehörden zugelassen. Dieser wurde an über 100 000 gesunden Freiwilligen getestet, die in den Monaten 0, 1 und 6 geimpft wurden. Dabei zeigte er eine hervorragende Verträglichkeit und Wirksamkeit mit einem Fortbestand des Impfschutzes über einen Zeitraum von 4,5 Jahren [30–32].

Bislang ist der Impfstoff noch nicht ausserhalb Chinas erhältlich. Sein Einsatz könnte bei Immunsupprimierten, Patienten mit Leberzirrhose oder auf der Warteliste für eine Organtransplantation sowie Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund von Reisen in endemische Gebiete erwogen werden.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

In der Schweiz ist die Seroprävalenz von Hepatitis E nicht zu unterschätzen, und die Zahl der diagnostizierten Fälle steigt. Bei akuter Hepatitis unbekannter Ätiologie sollte, selbst wenn keine Reise ins Ausland stattgefunden hat, an Hepatitis E gedacht werden. Personen, bei denen ein erhöhtes Komplikationsrisiko besteht, sind Patienten mit zugrundeliegender Lebererkrankung, Immunsupprimierte sowie Schwangere. Bei immunsupprimierten Personen kann die Erkrankung auch in chronischer Form auftreten. Die Diagnosestellung erfolgt mittels serologischer Untersuchung und/oder PCR. Die akute Hepatitis E heilt in den meisten Fällen spontan aus, während die Behandlung bei chronischer Hepatitis E hauptsächlich in der Reduktion der Immunsuppressiva und/oder der Verabreichung von Ribavirin besteht. Das systematische Screening von Blutprodukten für Transfusionen bei Risikopatienten sowie deren Impfung muss diskutiert werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Hepatitis-E-Virus.
 © Centers for Disease Control and Prevention, CDC

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Hepatitis E ist wahrscheinlich die weltweit häufigste Ursache für akute Hepatitis und Ikterus.
- HEV1 und 2 werden in Entwicklungsländern auf fäkal-oralem Weg übertragen, während die Übertragung bei HEV3 und 4 hauptsächlich in Industrieländern durch den Verzehr von rohem oder nicht ausreichend durchgegartem Fleisch erfolgt.
- In Europa variiert die Seroprävalenz entsprechend der Region.
- Bei akuter Hepatitis unbekannter Ätiologie sollte, selbst wenn keine Reise ins Ausland stattgefunden hat, an Hepatitis E gedacht werden.
- Die Diagnosestellung erfolgt mittels serologischer Untersuchung (Anti-HEV-IgM und -IgG) sowie über den Nachweis von Virus-RNA mittels PCR, vorzugsweise im Blut (Blutplasma, -serum) oder im Stuhl.
- Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko sind Schwangere, Patienten mit zugrundeliegender Lebererkrankung und Immunsupprimierte.
- Die akute Hepatitis E heilt in den meisten Fällen spontan aus, kann jedoch von extrahepatischen (insbesondere neurologischen) Manifestationen begleitet sein. Bei Immunsupprimierten kann eine Infektion mit HEV3 in eine chronische Form übergehen.
- Die Behandlung chronischer Hepatitis E besteht in einer Reduktion der Immunsuppressiva und gegebenenfalls einer zusätzlichen Behandlung mit Ribavirin.

Literatur

- 1 Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1237–44.
- 2 Schnegg A, Burgisser P, Andre C, Kenfak-Foguena A, Canellini G, Moradpour D, et al. An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62980.
- 3 Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol*, in press (epub March 7, 2016; PMID 26966047).
- 4 Smith DB, Simmonds P. Members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study G. Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 5):1191–2.
- 5 Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol*. 2015;10:34–41.
- 6 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477–88.
- 7 Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. 2008;48(3):494–503.
- 8 Park SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature*. 2012;491(7422):21–2.
- 9 Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25711–43.
- 10 Pavio N, Merbah T, Thebault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1925–7.
- 11 Burri C, Vial F, Ryser-Degiorgis MP, Schwermer H, Darling K, Reist M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in domestic pigs and wild boars in Switzerland. *Zoonoses Public Health*. 2014;61(8):537–44.
- 12 Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(12):2085–7.
- 13 Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345(8956):1025–6.
- 14 Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014;384(9956):1766–73.
- 15 Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, Ellis V, Ali R, Ramnarace R, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1200–5.
- 16 Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1738–44.
- 17 Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(8):784–90.
- 18 Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(2):365–70.
- 19 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358(8):811–7.
- 20 Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1074–8.
- 21 Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, McLean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2015.
- 22 Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161(1):84–92.
- 23 Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol*. 2010;82(5):799–805.
- 24 Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods*. 2006;131(1):65–71.
- 25 Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015.
- 26 Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481–9.
- 27 Kamar N, Izopet J, Tripson S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111–20.
- 28 Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):e30–3.
- 29 Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology*. 2016;150(1):82–5 e4.
- 30 Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Jr., Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356(9):895–903.
- 31 Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):895–902.
- 32 Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, Wu T, Hu YM, Wang ZZ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372(10):914–22.
- 33 Hiroz P, Gouttenoire J, Dao Thi VL, Sahli R, Telenti A, Moradpour D, et al. [An update on hepatitis E]. *Rev Med Suisse*. 2013;9(396):1594, 1596–8.