

Mit kell tudni a hepatitis E-vírusfertőzésről?

Nemes Zsuzsanna dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológia Tanszék, Pécs
Correspondence: zsuzsanna.nemes@pte.hu

A hepatitis E-vírusfertőzés az akut vírushepatitisek leggyakoribb oka a világon. A betegség rendszerint hetek alatt spontán gyógyul, ritkán akut májelégtelenséghez vezet, ami halálos lefolyású lehet. A vírusnak 4 genotípusa ismert, a genotípus 1 és 2 csak embereket fertőz, míg a genotípus 3 és 4 számos állatban megtalálható és csak ritkán fertőzi meg az embert. Az 1. 2. genotípus által okozott betegség a fejlődő országokban gyakori, ahol sporadikus és járványos előfordulása is ismert, a fertőzés forrása rendszerint a fertőzött víz fogyasztása. A 3., 4. genotípus által okozott fertőzés zoonózis, az ember nem kellően hőkezelt fertőzött állati termék fogyasztása során betegszik meg. A 3., 4. genotípusok immundeficiensekben (HIV-fertőzöttek, szervtranszplantáltak) krónikus májgyulladást okozhatnak. Hatékony vakcina a vírus 1. genotípusával szemben ismeretes.

KULCSSZAVAK: hepatitis E-vírus, genotípus, vakcina

What should we know about viral hepatitis E infection?

Hepatitis E viral infection is the most common cause of acute viral hepatitis worldwide. Usually the infection resolves within weeks, but sometimes it causes acute liver failure, which may be fatal. The virus has at least 4 different human genotypes, genotypes 1 and 2 have been found only in humans, genotype 3 and 4 viruses circulate in several animals, and occasionally infect humans. Genotype 1 and 2 caused disease is common in developing countries where the disease occurs both as outbreaks and as sporadic cases after the consumption of contaminated water. Genotype 3 and 4 caused diseases is a zoonotic disease, humans are infected generally through consumption of undercooked animal meat. Genotype 3 and 4 viruses can cause chronic infection in the immunocompromised (HIV infected, organ transplant patients). Until now effective vaccine is available against gen. 1.

KEYWORDS: hepatitis E virus, genotype, vaccine

Bevezetés

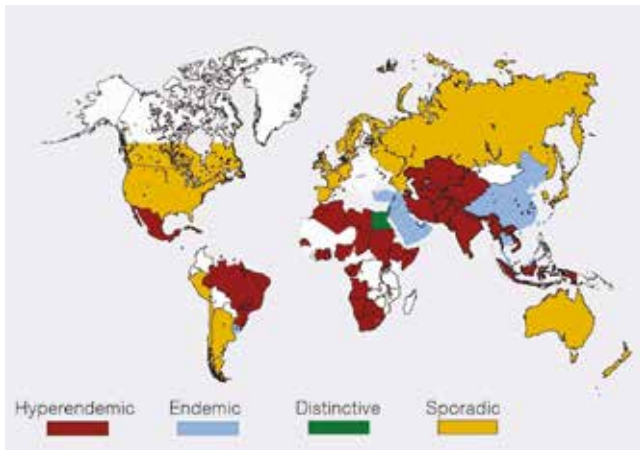
1963 és 1989 között öt világszerte előforduló hepatotrop vírust izoláltak; a hepatitis A-vírust (HAV), a hepatitis B-vírust (HBV), a hepatitis C-vírust (HCV), a hepatitis D-vírust (HDV) és a hepatitis E-vírust (HEV). 1990 és 2013 között a hepatitis A-E által okozott új megbetegedések előfordulása világszerte szignifikánsan csökkent, azonban az általuk okozott kórképek (májelégtelenség, krónikus májgyulladás, cirrózis, hepatocellularis karcinóma) diagnosztikája és kezelése lényegesen nagyobb egészségügyi és szociális terhet jelent (1). Az elkövetkező évek feladata, hogy

hatékonyabb prevenció segítségével csökkentsük az új fertőzések előfordulását, illetve a hatékonyabb antivirális szerek alkalmazásával eradikáljuk a hepatitiset okozó vírusokat, csökkentsük a krónikus kórképekkel kapcsolatos halálozást.

A hepatitis E története

1978-ban az indiai Kashmir körzetében non-A non-B (NANB) hepatitis járvány zajlott, amelynek során 600 000 lakosból 52 000 icterussal járó megbetegedést és 1700 beteg halálát tapasztalták. Terhes nőkben a májgyulla-

1. ábra: A hepatitis E-vírusinfekció előfordulása a világban (10)



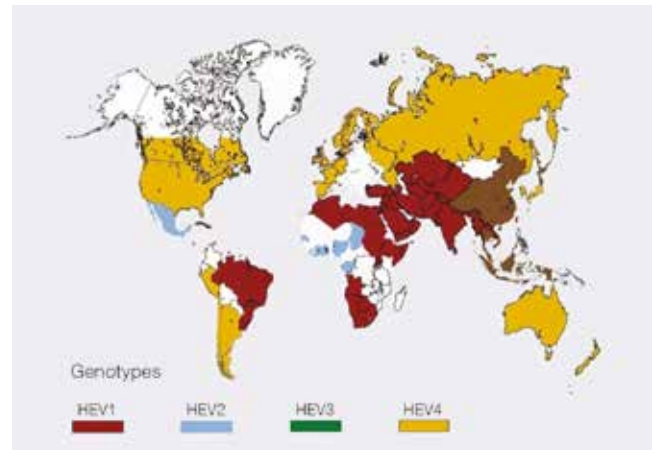
dás súlyosabb volt és magasabb volt körükben a mortalitás, de a magzati és a perinatális halálozás is jelentős volt. A járvány főleg fiatalokat érintett 15–45 év között (2). A betegségek után nem tapasztaltak krónikus viraemiát, krónikus hepatitist és cirrózist (3). 14 éves nyomkövetés során az IgG-ellenanyag a betegek felének szervezetéből eltűnt (4).

Az RNS-vírust 1997-ben sertésből izolálták, a Hepevírus genus *Hepeviridae* családjába sorolták, majd 4 humán genotípust határoztak meg. A HEV1 és 2 genotípusok (GT1, GT2) csak embert betegítenek meg, míg a GT3 és GT4 genotípus emlősöket és embereket egyaránt. A GT3 és GT4 sertésekben gyakori, az állatok klinikailag tünetmentesek, a májsejtekben mikroszkópos elváltozások azonban találhatóak. Vaddisznókban és más állatokban további avián genotípusok is megtalálhatók (pl. vaddisznó, szarvas, nyúl), a tevékből izolált GT7 genotípus külön elnevezést is kapott (DcHEV), miután egy májtranszplantáción átesett beteg, aki gyakran fogyasztott tevehúst és ivott tevé tejet hepatitis E-vírusfertőzésben betegedett meg (5). Az állati HEV-fertőzések nukleotid szekvenciája 50-60%-os hasonlóságot mutat a humán, illetve sertés HEV-fertőzésével (6, 7, 8, 9).

A humán HEV-genotípusok összehasonlítását az 1. táblázat mutatja.

A 1. táblázatból látható, hogy az epidemiológiai adatok, a betegség lefolyása, kimenetele, előfordulása genotípusok szerint különbözik. Míg a GT1, valamint GT2 járványos elő-

2. ábra: A hepatitis E-vírus genotípusok megoszlása (10)



fordulású, fekális-orális terjedésű betegséget okoz, addig a GT3 és GT4 valójában zoonózis, előfordulása sporadikus, az ember rendszerint nem kellően hőkezelt állati termékek fogyasztása révén fertőződik meg.

Epidemiológia

Az 1. ábra a hepatitis E-vírusinfekció előfordulását, a 2. ábra a hepatitis E-vírus genotípusok megoszlását mutatja (10). A két ábrán látható, hogy vannak a világon hiperendémiás zónák – Dél-, Kelet- és Közép-Ázsia területén, valamint Észak-, Kelet-, Nyugat-Afrikában és néhány észak-amerikai országban (Mexikó). Ezekben az országokban rendszerint a GT1 okoz megbetegedéseket, Mexikóban és néhány afrikai országban inkább a GT2 által okozott infekció a jellemző. Endémiás zóna Közép-Kelet számos országa, Délkelet-Ázsia és Dél-Amerika néhány területe. Egyiptomban a GT1 eltérő szubtypusa fertőz, a betegség terhesekben sem súlyosabb, az infekció enyhe lefolyású, vagy tünetmentes, ld. a térképen a zöld mezőt (10).

A GT3 és GT4 a fejlett országokban sporadikus, autochthon előfordulású. Elsősorban idősekben elhúzódó lefolyású lehet magasra emelkedő szérumbilirubinszinttel, többezres transzamináz aktivitással (GOT, GPT), megnyúlt INR-értékkel. Gyakran gyógyszer által okozott toxikus hepatitisnek diagnosztizálják. A GT3 vírus krónikus hepatitist is okozhat immundeficiensekben.

1. táblázat: A humán HEV-genotípusok jellegzetességeinek összehasonlítása (5)

Genotípus	HEV1	HEV2	HEV3	HEV4
Infekció	Ember	Ember	Ember, emlős állat (malac)	Ember, emlős állat
A fertőzés módja	Fecal-oral Emberről emberre	Fecal-oral Emberről emberre	Zoonózis, főleg hússal	Zoonózis, főleg hússal
Előfordulás	Főleg Ázsia	Afrika, Mexikó	Világszerte	India, Kelet-Ázsia
Fertőzés előfordulása	Járványos	Járványos	Sporadikus, autochton	Sporadikus, autochton

Előfordulás

A HEV-infekció a világ lakosságának egyharmadát érinti. Kétarcú betegség, ami másként zajlik a fejlődő, valamint a fejlett országokban. A WHO adatai szerint jelenleg évente 20 millió infekció fordul elő világszerte, ebből 3,3 millió emberben tüneteket is okoz és megközelítőleg 40-60 ezer ember hal meg a betegségben (6, 10).

A fejlődő országokban 2005-ben végeztek vizsgálatokat, akkor ennél több, hozzávetőleg 70 000 ember halt meg GT1-, GT2-vírussal történt fertőzés miatt, 3000 koraszülést okozott az infekció (11). Az alacsony higiénés- és rossz gazdasági viszonyok, a rendszerint szennyezett ivóvíz miatt gyakoriak az ismételt járványok, Kashmirban az 1978-as járványt négy év alatt további három követte. A protektív, IgG-antitest ráadásul a fertőzöttek jelentős részében idővel eltűnik a szervezetből, emiatt HEV reinfekciókat is közöltek immundeficiens egyéneknél (12). Terhes nőkben nyolcszor gyakoribb a GT1-, GT2-vírussal történő megbetegedés, az akut májelégtelenség terheségben tizenháromszor gyakrabban fordul elő. Az akut májelégtelenség 40%-ban a késői terhességben, a harmadik trimeszterben lép fel. Nemcsak a terhességi, de a főtális és a perinatális mortalitás is jelentős, számos vizsgálat szerint a vírus átmegy a placentán, sőt abban szaporodik is (13, 14). A GT1 és GT2 által okozott betegség cirrózisban, krónikus májbetegségekben is súlyos és magas mortalitású (15, 16, 17). Az akut GT1- és GT2-infekció sosem okoz krónikus hepatitist (6).

A fejlett országokban a GT3 és GT4 autochthon infekciókat okoz, ami idős korban súlyos lefolyású lehet. Az idős korban 8-11%-ban fordul elő akut májelégtelenség és számos hepatikus és extrahepatikus komplikációval is kell körülbem számolni (18, 19). Újabb vizsgálatok szerint a GT3 immundeficiens betegben elhúzódó viraemiát okozhat, ami 2-3 év alatt gyors progresszióval krónikus hepatitishez, cirrózishoz vezethet. Elsőként HIV-fertőzöttekben, majd szervtranszplantáltakban észlelték ezt a rapid lefolyást, de előfordul hematológiai daganatos betegekben is (20, 21). Három hónapig, vagy annál tovább tartó viraemia előrevetíti a krónikus lefolyást. Természetesen immundeficiens betegekben sem mindig ilyen súlyos a kórkép, az esetek döntő többségében bennük is tünetmentes, vagy enyhe az infekció. A lefolyást számos faktor befolyásolja, így súlyosbító tényező, pl. az alacsony CD4 sejt szám (HIV fertőzés), tacrolimus alkalmazása, vagy a thrombocytopenia.

A GT3 és GT4 által okozott hepatitis E-vírusfertőzés terhesekben nem gyakoribb és nem is súlyosabb lefolyású.

Extrahepatikus manifesztációk

A HEV elsősorban hepatotrop vírus, azonban extrahepatikusan is szaporodik, mégpedig a vesékben, a vékonybélben, a gyomorban, a lépben, a placentában és az idegszövetben. Akut pancreatitist, cryoglobulinaemiát, glomerulonephritist, bőrexanthemákat és számos neurológiai manifesztációt leírtak, így Bell-paralízist, encephali-

tist, perifériás neuropathiát, *Guillain-Barre-szindrómát*, neuralgiás amyotrophiát (22, 23, 24, 25, 26). Idegrendszeri tünetek a HEV-fertőzések 5%-ában találhatóak, ezek kimenetele változó.

Az extrahepatikus HEV-tünetek patogenezise nem ismert pontosan. Lehet az extrahepatikusan szaporodó HEV-fertőzés direkt citopatikus szövetkárosító hatásának, vagy immunmediált tényezőknél a következménye. A HEV-infekcióra adott immunválasznak van szerepe a neurológiai formákban, mégpedig a gangliozid antitestek molekuláris mimikrije következtében (24, 25). A HEV-fertőzés oki szerepe pancreatitis, glomerulonephritis, neurológiai manifesztációk esetében valószínű, a többi esetben véletlenszerű (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

A fertőzés módjai

Az alacsony fejlettségű országokban a GT1, GT2 szennyezett víz fogyasztásával okoz járványokat, ez különösen monszun idején, vagy árvizeket követően gyakori. Az emberről emberre történő átvitel sporadikus fertőzésekben valószínű. Indiában a GT1 mellett a GT4 is jelen van sertésekben, így ott zoonózis formájában sporadikus fertőzés is előfordul.

A fejlett országokban a GT3 és GT4 zoonózis, leginkább vaddisznó, szarvas, sertés HEV-fertőzése terjeszti, illetve ezek nem kellően hőkezelt húsnak, májának fogyasztása révén fertőződik az ember. A májból készült korzikai Figatelli kolbász gyakran fertőzött HEV-vel (5).

Transzfúzióval történő átvitel is előfordul. HEV-viraemiát egészséges donorokban számos fejlődő és fejlett országból közöltek. Vér-érkészítmény alkalmazására általában súlyos állapotban van szükség, terhességben-, májbeteggekben a GT1 és GT2, szervtranszplantáltakban, HIV-betegekben, hematológiai daganatokban a GT3 transzfúzióval történő átvitele súlyos következményekkel járhat, fulmináns hepatitishez, krónikus hepatitishez, cirrózishoz vezethet. A donorok HEV-szűrése kívánatos lenne a magas HEV előfordulású országokban (27).

A fertőzött anyáról újszülöttre történő transzmisszió újszülöttkori betegséget, az újszülöttekben májelégtelenséget, korábbi fertőződés abortuszt, koraszülést okoz. Az anya és a foetus, az anya és az újszülött betegségének a súlyossága egymás tükröképei, ahogy az terhességi zsírmáj esetén is tapasztalható (5).

Klinikai tünetek

A lappangási idő 2-10 hétig terjed, átlagban 5-6 hét. A fertőződést követően a vírus a széklettel ürül 1-2 nappal a tünetek megjelenése előtt és 3-4 héttel azt követően. A tünetek 5-6 hétig tartanak. A fertőződés gyakran tünetmentes.

Amennyiben tüneteket okoz, azok nem különíthetők el az egyéb vírusok által okozott májgyulladásaitól. Étvágytalanság, hányinger, émelygés, tompa jobb bordaív alatti fájdalom, hepatomegalia a legjellemzőbbek. A laborató-

2. táblázat: A szervtranszplantáltakban alkalmazott immunszuppresszív szerek hatása a HEV-vírus replikációjára (5)

Osztály	Gyógyszer	Hatás a HEV replikációra	Klinikai alkalmazás
Calcineurin-inhibitor	Cyclosporin, tacrolimus	Stimulálja a HEV-replikációt	Dózis-redukció
mTOR-inhibitor	Rapamycin, everolimus	Stimulálja a HEV-replikációt	Dózis-redukció
Antimetabolite immunszuppresszans	Mycophenolat mofetil	Gátolja a HEV-replikációt	A kezelés folytatása
Guanosine analog	Ribavirin	Gátolja a HEV-replikációt	Terápiára elsődlegesen választható
Citokinek	Pegilált interferon	Gátolja a HEV-replikációt	Terápiára, ha a ribavitrin kezelés nem hatékony
Nukleozid analóg	Sofosbuvir	In vitro gátolja a HEV-replikációt	További vizsgálatok szükségessége alkalmazhatóságára

riumban gyakran látunk igen magasra emelkedő szérumbilirubin és többes transzamináz értékeket megnyúlt INR-rel. Ezek az eltérések azután rendszerint gyorsan csökkennek, majd fokozatosan normalizálódnak.

Diagnózis

Immunokompetens egyéneknél az IgM típusú HEV-antitestek kimutatása támasztja alá az akut HEV-fertőzést. A fertőzést követően 2 hét múlva detektálható és körülbelül öt hónapig mutatható ki. Immundeficiens egyéneknél nem biztos, hogy az IgM-antitest megjelenik, ezért vérből HEV RNS-vizsgálata is szükséges negatív esetben, alapos gyanú esetén.

Az IgG típusú HEV-antitest kimutatása korábbi fertőzöttség után a védettséget igazolja, hasznos a HEV-vakcina hatékonyságának az ellenőrzésére is. A vakcinálás után 2,5 WHO unit/ml IgG-titer a védettséget jelzi (5).

Terápia

Immunkompetens egyéneknél az akut HEV-fertőzés kezelése általában tüneti. Ribavirin kezelés súlyos esetekben alkalmazható, hatékony szer. A ribavirin teratogén, terhességben nem adható (24).

Immundeficiens egyéneknél a prevenció lehetőségeire kell felhívni a figyelmet. Transzplantált egyének GT3-mal történt fertőzések során segíthet az immunszuppresszió mértékének a csökkentése, amennyiben lehetséges. A calcineurin-inhibitorok (cyclosporin, tacrolimus) és az mTOR-inhibitorok fokozzák a HEV-replikációt, krónikus viraemiát, krónikus HEV-fertőzést okozhatnak. Ezzel ellentétben a mycophenolsav gátolja a HEV-replikációt és segítheti a vírus clearance-t. Perzisztáló viraemia esetén ribavirin adható, pegilált interferon mellékhatásai miatt csak annak hatástalansága esetén indikált, májtranszplantáció után adható, egyéb szervtranszplantáció után nem. A sofosbuvir, a krónikus hepatitis C-fertőzés gyógyításában hatásos

nukleotid inhibitor alkalmazhatóságáról további vizsgálatok szükségesek (21, 24).

A 2. táblázat a szervtranszplantáltakban alkalmazott immunszuppresszív szerek hatását összegzi a HEV replikációjára (5).

Prevenció

A HEV-fertőzéssel szemben általában az a megfelelő védekezés, ha kellően hőkezelt ételeket és endémiás vidéken palackozott italokat fogyasztunk, ügyelünk a személyi higiéniára. Specifikus védekezésre jelenleg Kínában van lehetőség, a HEV-239 vakcina a GT1-gyel szemben 4,5 évvel a vakcina beadása után 86,8%-os védettséget biztosít (5, 32). A HEV-239 vakcina a GT4-genotípussal szemben is hatásosnak bizonyult (32). Fél év alatt három vakcinát adnak (0, 1. és 6. hónapban). Alkalmazhatósága gyermekekben, idősekben, terhesekben, krónikus májbetegségben és immundeficiensekben még további vizsgálatokat igényel.

Következtetés

A HEV-infekció napjainkban az „emerging” betegségek közé sorolható. Az akut vírushepatitisek egyharmadát okozza, ami különösen súlyos lehet idősekben, terhesekben, főtális károsodást, perinatális mortalitást is okozhat, a GT3 és GT4 immundeficiensekben gyors progressziójú krónikus hepatitisz idézhet elő cirrózissal, annak valamennyi szövődésével. A WHO 2016 májusában stratégiát dolgozott ki annak érdekében, hogy 2030-ra a vírushepatitisek által okozott egészségügyi, társadalmi terhet csökkentse. A célkitűzés szerint 2030-ra az új fertőzések előfordulását 90%-kal, a krónikus hepatitisz által okozott mortalitást 65%-kal kell csökkenteni. A stratégia elsősorban a hepatitis B- és C-infekciókra irányul, de valamennyi hepatitisvírust érinti. A célkitűzés hatékonyabb prevencióval, a terápiás lehetőségek jobb kihasználásával valósulhat meg.

Irodalom

1. Blum HE. History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Dig Dis* 2016; 34(4): 293–302.
2. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: the enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10: 96–100.
3. Khuroo MS, Saleem M, Teli MR, Sofi MA. Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1980; 2: 97–98.
4. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moeckli R, Jameel S. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 13–55.
5. Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E. Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22(31): 7030–7045.
6. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55: 988–997.
7. Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risk. *Vet Res* 2010; 41: 46.
8. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology* 2016; 64: 350–359.
9. Lee GH, Tan BH, Chi-Yuan Teo E, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016; 150: 355–357.
10. WHO: Hepatitis E <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheets/fs280/en>.
11. Teshale EH, HU DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 328–334.
12. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, et al. Hepatitis E and long term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 355.
13. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025–1026.
14. Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 100: 9–15.
15. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 134–138.
16. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 474–478.
17. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298–303.
18. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014; 21: 78–89.
19. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, et al. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 61: 1418–1429.
20. Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AH, van Hal PT, Weimar W, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 869–872.
21. Kamar N, Izopet J, Tripon 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: 1111–1120.
22. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016; 23: 512–521.
23. Shi R, Soomro MH, She R, Yang Y, Wang T, Wu Q, et al. Evidence of hepatitis E virus breaking through the blood-brain barrier and replicating in the central nervous system. *J Viral Hepat* 2016; 23: 930–939.
24. Sven Pischke, Johannes Hartl, Suzan D. Pas, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *Journal of Hepatology* 2017; 88: 1082–1085.
25. Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, Gerolami R, d'Alteroche L, Raynal JN, et al. Neurologic disorders in immunocompetent patients with autochthonous acute hepatitis E. *Emerg Infect Dis* 2015; 21–28.
26. Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1282–1291.
27. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
28. Cheung MC, Maguire J, Carey I, et al. Review of neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol* 2012; 11: 618–622.
29. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 20–27.
30. Scharn N, Ganzenmueller T, Wenzel JJ, et al. Guillain-Barré syndrome associated with autochthonous infection by hepatitis E virus subgenotype 3c. *Infection* 2014; 42: 171–173.
31. Dalton FR, Jergen JJ, van EIK Pascal Cintas, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: A prospective multicentre study. *J Hepatol* 2017; 67: 925–932.
32. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015 *Wkly Epidemiol Rec*. 2015 May 1; 90 (18): 185–200.