

Dr. med. Ieva Tolmane
Infektologs, hepatologs
LU Medicīnas fakultātes docente
RAKUS stacionāra LIC 4. nodaļas vadītāja.

Evija Lauva
LU 5. kursa studente

Dr. Sniedze Laivacuma
Infektologs
RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras asistente

Dr. Monta Madelāne
RSU TIF 4. studiju gada rezidente

Dr. med. Baiba Rozentāle
Infektologs, hepatologs
RSU Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras profesore
RAKUS stacionāra LIC galvenā ārste

E vīrushepatīts – vai aktuāla infekcija Latvijā?

E vīrushepatīts (VHE) pārsvarā ir fekāli-orālā transmisijas ceļā iegūstama infekcija, ko izraisa E hepatīta vīruss (HEV). VHE parasti noris kā akūts hepatīts un ir vieglas, pašlimitējošas formas, tomēr smagi un fulminatni HEV infekcijas gadījumi noris pacientiem ar pamatā esošu hronisku aknu slimību un grūtniecēm. Hronisks VHE pēc akūta E vīrushepatīta neveidojas. Izņēmums ir imūnsupresēti pacienti. Atsevišķi slimības gadījumi tiek reģistrēti katru gadu Latvijā, bet ir reģioni, kur šī slimība noris endēmiski, kā piemēram, Tuvajos Austrumos, Āfrika un Āzijā.

Akūta E vīrushepatīta klīniskā gadījuma apraksts.

Paciente, 72 gadus veca sieviete, sūdzas par vājumu, apetītes zudumu, gaišām fēcēm un tumšas krāsas urīnu, kas ilgst divas nedēļas. Stacionēšanās dienā pievienojas arī dzelte. Objektīvi pacientei apziņa skaidra, āda un sklēras ir iktēriskas, vēders palpatori mīksts, nesāpīgs, aknas 1cm zem labā ribu loka, liesu nepalpē, tūskas un ascītu neatrod. Laboratoriskā izmeklēšanā konstatē paaugstinātus alanīntransferāzes (ALT)>2000 V/l, kopējā bilirubīna-158 mkM/l, saistītā bilirubīna-123.6 mkM/l, gamma glutamil-transpeptidāzes GGT-433 V/l un sārmainās fosfatāzes (SF)-543 V/l titrus. Pilnā asinsaina un koagulograma bez novirzes no normas. USG datu par zemaknu dzelti nav, aknu struktūra neizmainīta. Klīniskie un laboratoriskie dati liek domāt par akūtu vīrushepatītu,

taču turpmāka izmeklēšana izslēdz A, B un C vīrushepatītus (anti-HAV IgM, HBs ag, anti-HCV un HCV-RNS negatīvi), kā arī autoimūna hepatīta iespējamību. Epidemioloģiskā anamnēzē nav datu par ceļojumiem ārpus Latvijas vai citiem iespējamām VHE infekcijas avotiem, tomēr papildus laboratoriskie izmeklējumi pierāda VHE diagnozi (anti-HEV IgM pozitīvs). Pēc ilgstošākām pārrunām, paciente izstāsta, ka viņas kaķis pirms trīs mēnešiem ir bijis slims ar hepatītu, un uzrāda kaķa asinsanalīžu rezultātus. Kaķa laboratoriskajos izmeklējumos bija paaugstināts ALT-334 V/l (n=8.3-52.5), asparātaminotransferāze (AST)-112 V/l (n=9.2-39.5), laktātdehidrogenāze (LDH)-1159 V/l (n=35.1-224.9), SF-141 V/l (n=12.0-65.1). Asinsaina normas robežās. Lai gan kaķis netika pārbaudīts uz vīrushepatītiem, pastāv iespēja, ka HEV pacientei tika nodots no kaķa. Paciente saņēma simptomātisku terapiju. Pacientes veselības stāvoklis uzlabojās un pēc diviem mēnešiem kopš stacionēšanās laboratoriskie rādītāji bija normas robežās. Arī kaķis atveseļojās.

Secinājums: neskatoties uz to, ka VHE galvenokārt tiek reģistrēts Tuvajos Austrumos vai pacientiem, kas ceļojuši uz kādu no VHE endēmiskajiem reģioniem, ir iespējami arī citi transmisijas ceļi. Padziļināta pacientu iztaujāšana (epidemioloģiskā anamnēze) ir ļoti svarīga, lai iegūtu informāciju par iespējamo infekcijas avotu.

VIRUSOLOĢIJA.

E hepatīta vīruss ir vienpavediena ribonukleīnskābes (RNS) vīruss, un tas sastāv no 7200 nukleotīdiem. HEV genomu atšifrēja un pierādīja 1990. gadā.¹ Sākotnēji vīruss tika uzskatīts par piederību gan *Caliciviridae*, gan *Togaviridae* dzimtai, bet šobrīd uzskata, ka tas pieder pie *Hepeviridae* dzimtas. Pašlaik atzīst četrus galvenos HEV genotipus no 1. līdz 4. (5. genotips izdalīts tikai no putniem).² Genotipu klīniskās iezīmes ir nepilnīgi skaidras, tomēr 1. un 2. genotips ir izolēts no cilvēkiem, īpaši epidēmiju laikā jaunattīstības valstīs, bet 3. un 4. genotips ir izolēts ne tikai no cilvēkiem, bet arī no dzīvniekiem (cūkām, liellopiem, aitām, zirgiem, kaķiem, suņiem, trušiem, pelēm u.c), dažādos pasaules reģionos. Katrs genotips vēl tiek iedalīts sīkāk vairākos apakšgenotipos.³ HEV attīstība noritējusi caur vairākiem attīstības posmiem, un pētījumi par HEV evolūcijas dinamiku populācijā liecina, ka, iespējams, HEV priekšteči varētu būt pielāgojušies no saimnieka – dzīvnieka uz saimnieku - cilvēku.⁴

EPIDEMIOLOĢIJA.

Seroloģiskie dati liecina, ka HEV infekcija norisinās lielākajā daļā pasaules. HEV 1. genotips (HEV1) ir izolēts no cilvēkiem gan endēmiskos, gan sporādiskos gadījumos Āzijā un Āfrikā. Par HEV 2. genotipu (HEV2) ziņots galvenokārt no Meksikas, kā arī no Nigērijas un Čadas. Savukārt HEV 3. genotips (HEV3) identificēts gan Eiropā, Āzijā, Okeānijā, Ziemeļamerikā un Dienvidamerikā. HEV 4. genotips (HEV4) atrasts vienīgi Āzijā.⁵ (1. attēls).

TRANSMISIJA.

Par HEV rezervuāru un bioloģisko saimnieku kalpo dažādi dzīvnieki, grauzēji, putni un slims cilvēks. Ārējā vidē HEV izdalās ar izkārnījumiem. HEV transmisijas ceļi ir ievērojami atšķirīgi dažādos ģeogrāfiskajos apgabalos. Galvenais transmisijas ceļš jaunattīstības valstīs ir fekāli-orālais, galvenokārt ar kontaminēta ūdens lietošanu. Ūdens piesārņošana ar fekālijām saistīta gan ar plūdiem un lietusgāzēm, gan ar kanalizācijas ūdeņu ieplūšanu vietās, no kurienes ūdens tiek izmantots dzeršanai.⁷ Cits pārneses ceļš, ir HEV uzņemšana ar jēlu inficētu dzīvnieku gaļu vai mazgājot augļus un dārzeņus ar kontaminētu ūdeni.⁸ Attīstītajās valstīs HEV infekcijas parasti noris vienīgi starp ceļotājiem, kas atgriežas no endēmiskām teritorijām, tomēr pēdējo desmit gadu laikā tiek novēroti arī sporādiski HEV3 un HEV4 infekcijas gadījumi. Šīs infekcijas tiek saistītas ar jēlu vai termiski nepietiekami apstrādātu dzīvnieku iekšējo orgānu un gaļas, īpaši mežacūku, cūku un briežu gaļas, lietošanu.^{9,10} Ar pieaugošu urbanizāciju arvien vairāk un vairāk cilvēku izvēlas turēt mājās dzīvniekus, īpaši ekonomiski attīstītajos reģionos. Nesenā pētījumā Ķīnā piecās attīstītās pilsētās apskatīja kopējo HEV seroprevalenci starp suņiem un kaķiem. Kopumā no pētījumā iekļautajiem dzīvniekiem anti-HEV pozitīvi bija 21,12% suņi un 6,28% kaķi. Dzīvnieki tika iedalīti arī atšķirībā no to ēšanas paradumiem – mājas dzīvniekos, kas tiek baroti ar komerciālu, dzīvniekiem paredzētu barību un klaiņojošos dzīvniekos. Rezultāti starp grupām bija atšķirīgi, no kā izrietēja, ka klaiņojošo dzīvnieku vidū HEV seroprevalence ir augstāka. Autori secināja, ka dzīvnieka ēšanas paradumi var būt kā potenciāls papildus risks HEV transmisijai no dzīvniekiem uz cilvēkiem.¹¹ HEV infekcijas transmisija no mājdzīvniekiem būtu jāapsver pacientiem ar nezināma iemesla akūtu HEV, kuri nav ceļojuši uz ārzemēm.

Perinatāla transmisija ir aprakstīta vairākos pētījumos. Autori secina, ka HEV infekcija no mātes uz jaundzimušo tiek pārnesta apmēram 33% gadījumu. Mirstība grūtniecēm ar HEV infekciju ir aptuveni 25%, dažos literatūras avotos sasniedzot arī 50%. Tāpat HEV infekcija grūtniecības laikā saistās ar ievērojamu priekšlaicīgu dzimstību, perinatālo saslimstību un mirstību.^{12,13}

Tieša infekcijas nodošana no personas personai ir ļoti maz iespējama. Lai gan dažos pētījumos reģistrēti daži atsevišķi gadījumi, kad infekciju izraisījis tiešs kontakts.^{14,15} Tomēr visbiežāk pat tad, kad ir vairāki HEV infekcijas gadījumi vienā ģimenē, laika intervāls starp tiem ir īsāks par minimālo inkubācijas periodu, kas norāda uz drīzāku kopēju infekcijas uzņemšanu fekāli orālā ceļā, nevis infekcijas nodošanu no personas personai.¹⁶

Arī asins transfūzija ir ceļš kā var tik nodots HEV.¹⁷ Nesenā pētījumā Anglijā, kurā apkopojā datus par vairāk nekā 225 000 donoru asinis paraugiem, tika konstatēts, ka HEV-RNS pozitīvs ir katrs 2848 (0,04%) paraugs no visiem pētītajiem asins ziedojumu paraugiem.¹⁸

KLĪNISKIE SIMPTOMI.

E hepatīta vīruss parasti izraisa pašlimitējošu akūtu infekciju, lai gan retos gadījumos var attīstīties arī fulminants hepatīts. Pēc akūta HEV hronisks hepatīts neattīstās, izņemot transplantācijas un imūnsupresijas gadījumā. Tātad pastāv divas VHE formas – akūta un hroniska.

HEV inkubācijas periods svārstās no 15-60 dienām, un slimības ilgums vidēji ir 4-6 nedēļas. Klīniskie simptomi pacientiem ar tipisku HEV infekciju ir līdzīgi kā citos akūta vīrusa hepatīta gadījumos. Visbiežākais simptoms ir dzelte, kas parādās ap 75% un pat vairāk gadījumos. Citi biežākie simptomi ir nespēks, anoreksija, slikta dūša, vemšana, sāpes vai spiediena sajūta labajā parībā, subfebrilitāte, tumšs urīns un hepatomegālija. Mazāk tipiski simptomi ir caureja, locītavu un muskuļu sāpes, nieze un izsitumi.¹⁹ Lielākajā daļā attīstīto valstu HEV3 izraisīta infekcija, šķiet, noris asimptomātiski.²⁰

Ir divas situācijas, kad HEV var izraisīt nopietnu slimību ar augstu mirstības risku: ja akūta HEV infekcija noris grūtniecības laikā; un, ja akūts HEV rodas pacientiem ar hronisku aknu slimību. HEV superinfekcija var novest līdz akūtai aknu mazspējai uz jau esošas hroniskas aknu slimības fona. Ir daudz publikāciju par HEV kā vienu no vadošajiem iemesliem cirozes dekompensācijai Āzijas un Āfrikas valstīs, kur HEV ir endēmiska. Šie cilvēki tiek vakcinēti pret A hepatīta vīrusu un būtu ideāli kandidāti vakcīnai pret HEV.^{21,22} Tas gan ir pretēji Rietumu valstīs, kurās HEV reti ir cēlonis akūtai dekompensācijai ar akūtu aknu mazspēju.

HRONISKA HEV INFEKCIJA.

HEV3 infekcija var norisēt ne tikai pašlimitējošā, bet arī pāriet hroniskā hepatīta formā, imūnsupresētiem pacientiem t.s. recipientiem pēc parenhimatozo orgānu transplantācijas²³, hematoloģiskiem pacientiem²⁴ un HIV pozitīviem pacientiem²⁵. Hroniska E hepatīta diagnoze tiek noteikta pacientiem, kad HEV-RNS serumā vai fēcēs ir vairāk nekā 6 mēnešus. Spontāna atbrīvošanās no HEV noris trīs līdz sešu mēnešu laikā pēc akūtās fāzes. Hroniska HEV infekcija saistīta ar specifiskiem T-šūnu atbildes traucējumiem²⁶, mazāku limfocītu un CD2, CD3 un CD4 T-šūnu skaitu²⁷, samazinātu trombocītu skaitu un aknu transplantāciju.²⁸ Hroniska HEV infekcija var izraisīt hronisku aknu slimību, kas noved līdz cirozei 10% gadījumos.²⁷

Ir vairāki ziņojumi par HEV infekciju parenhimatozo orgānu transplantācijas recipientiem (nieru, aknu). Divos ziņojumos no Francijas tika novērota akūta HEV infekcija 5-6,5% orgānu transplantācijas recipientiem. Vairāk nekā pusei no šiem pacientiem attīstījās hronisks HEV-RNS pozitīvs hepatīts, šiem pacientiem diezgan strauji progresēja aknu fibroze un 10% attīstījās ciroze.^{23,28}

HEV infekcijas incidence starp HIV pacientiem ir ļoti zema, un pierādīts ir tikai HEV 3. genotips. Pacientiem, kuriem attīstījās hroniska infekcija bija zems CD4 šūnu skaits.²⁰

DIAGNOSTIKA.

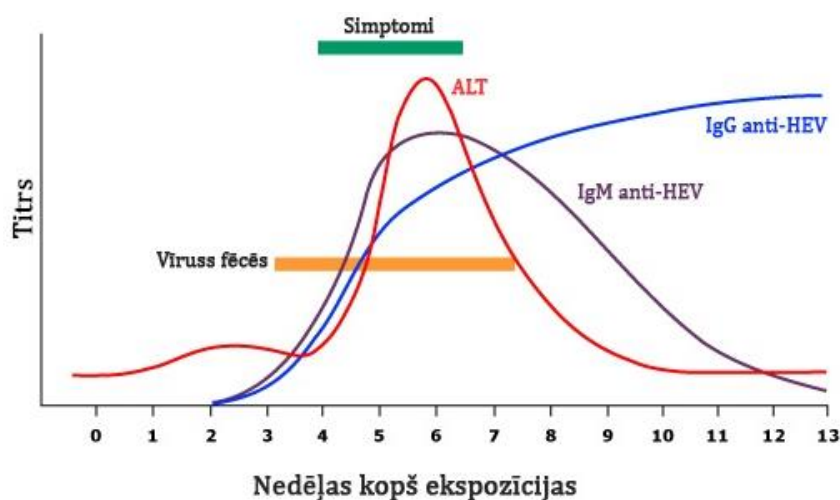
VHE diagnoze tiek balstīta uz HEV-RNS noteikšanu serumā vai fēcēs ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) un nosakot IgM HEV antivielas. Tikai antivielu noteikšana var būt nepietiekama dēļ biežajiem viltus pozitīvajiem un viltus negatīvajiem rezultātiem.²⁹

Tāpat kā pie cita veida vīrushepatīta, virēmija sākas jau inkubācijas periodā, un pēc 2-6 nedēļām veidojas imūnās sistēmas atbilde: sākotnēji ir īslaicīgs anti-HEV IgM pieaugums, kam seko noturīgāka anti-HEV IgG atbilde. IgM anti-HEV parādās slimības agrīnā fāzē un izzūd trīs līdz sešu mēnešu laikā. Anti-HEV IgG parādās neilgi pēc IgM atbildes un tās titrs palielinās no akūtās fāzes līdz atveseļošanās posmam, saglabājoties augstam no 1 līdz pat vairākiem gadiem.³

Vīrusa RNS serumā nesaglabājas ilgu laiku un apmēram 3 nedēļas pēc simptomu sākuma var nebūt nosakāmā daudzumā. Līdz ar to arī negatīvs seruma HEV-RNS vēl neizslēdz diagnozi un būtu jānosaka arī seruma antivielas pret HEV. HEV-RNS izkārņojumos var konstatēt apmēram vienu nedēļu pirms slimības simptomu sākuma un saglabājas līdz pat divām nedēļām pēc to izzušanas. Tā kā HEV tiek nodots fekāli-orālā ceļā, visu šo laiku pacienti ir infekciozi.³⁰ (2. attēls)

2. attēls. HEV infekcijas seroloģiskā un simptomātiskā gaita.

(attēls aizgūts un pielāgots no: http://datubazes.lanet.lv:2123/contents/images/GAST/81261/HEV_serologic_course.gif?title=HEV+serologic+course)



Seruma ALT aktivitāte parasti ir augstāka nekā AST aktivitāte. Parasti tie 10 reizes pārsniedz augšējo normas robežu, strauji paaugstinoties un savu maksimumu sasniedzot 5.-6. nedēļā, normas robežās atgriežoties 1-2 mēnešus pēc maksimuma sasniegšanas. Sārmainā fosfatāze var būt normas robežās vai paaugstināta līdz 3 reizēm. Arī seruma bilirubīna līmenis parasti ir paaugstināts atkarībā no hepatocītu bojājuma pakāpes.²⁰

Pacientiem rekomendē veikt vēdera ultrasonogrāfiju, lai izslēgtu biliāru obstrukciju, kā arī novērtētu aknu struktūru un izmērus, izslēgtu ascītu vai splenomegāliju.

Interesanti, ka daļai pacientu, kuriem sākotnēji ir aizdomas par toksisku aknu bojājumu, pierāda akūtu HEV infekciju.³¹

Diferenciāldiagnoze galvenokārt ietver cita veida vīrushepatītu, medikamentu vai toksisku hepatītu. Tropiskajos rajonos tās var būt arī tādas infekcijas kā leptospiroze, malārija vai vēdertīfs.

ĀRSTĒŠANA.

Vairumā gadījumos akūta HEV infekcija ir pašlimitējoša un infekcijas ārstēšana ir simptomātiska. Tomēr pacienti ar vai bez pamatā esošas hroniskas aknu slimības, ar smagu akūtu HEV3 infekciju, ir veiksmīgi ārstēti ar ribavirīnu monoterapijā.³² Būtu nepieciešama efektīva ārstēšana grūtniecēm ar HEV, jo ribavirīns ir kontrindicēts augstās teratogenitātes dēļ.

Hroniska HEV gadījumā transplantātu recipienti tiek ārstēti citādāk. Pirmais solis ir samazināt imunosupresīvo terapiju (īpaši zāles, kas iedarbojas uz T-šūnām), ja tas ir iespējams. Samazinot imunosupresīvo terapiju, vīrusa klirens tika novērots 30% pacientu. Otra iespējama ārstēšana ietver ribavirīna un interferona- α lietošanu monoterapijā un kombinācijā. Tā kā interferona- α lietošana palielina akūtu nieru transplantāta atgrūšanas iespēju, izvēles medikaments ir ribavirīns monoterapijā 3 mēnešus.^{20, 33}

PROFILAKSE.

HEV infekciju var novērst divos veidos: samazinot iespējamu vīrusa ekspozīciju un radot vakcīnu. Pagaidām galvenā profilakses stratēģija jaunattīstības valstīs ir uzlabot sanitāro infrastruktūru un nodrošināt piekļuvi tīram dzeramajam ūdenim. Ceļotājiem dodoties uz endēmiskajiem rajoniem, jāizvairās dzert ūdeni ar nezināmu tīrību, lietot uzturā nevārītus vēžveidīgos un termiski neapstrādātus augļus un dārzeņus. Attīstītajās valstīs, tā kā bieži nav zināms infekcijas transmisijas ceļš, profilaktiskos pasākumus izvirzīt ir grūtāk.

HEV profilakse ar vakcīnu kļūst arvien reālāka. 2011. gada decembrī pirmā profilaktiskā vakcīna HEV 239 tika apstiprināta izmantošanai Ķīnā.³⁴ III fāzes pētījumā 56302 dalībnieki saņēma trīs intramuskulāras injekcijas ar HEV 239. Vakcīna bija labi panesama un ar augstu efektivitāti. Vislielāko ieguvumu no HEV vakcīnas novērotu jaunattīstības valstīs, taču arī attīstītajās valstīs HEV vakcīnai varētu būt nozīme imunosupresēto pacientu vidū.²⁰

¹ Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res.* 2011;161:47–58.

² Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388–97.

³ Hoofnagle H, Nelson E, Purcell H. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367:1237-1244.

⁴ Purdy M, Khudyakov Y. Evolutionary history and population dynamics of hepatitis E virus. *PLoS One* 2010; 5: e14376.

⁵ Aggarwal R. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: a Systematic Review. Geneva: World Health Organization.

⁶ Pérez-Gracia M, Suay B, Mateos-Lindemann M. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014 Mar;22:40-59.

⁷ Kamar N, Dalton H, Abravanel F et al. Hepatitis E: Epidemiology and Natural History. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):116-38.

⁸ Matsuda H, Okada K, Takahashi K et al. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J. Infect. Dis.* 2003 Sep 15;188(6):944.

⁹ Teshale E, Hu D, Holmberg S. The two faces of hepatitis E virus. *Clin InfectDis* 2010;51:328–34.

¹⁰ Feagins A, Opriessnig T, Guenette D et al. Detection and characterization of infectious hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol* 2007;88:912–7.

¹¹ Liang H, Chen J, Xi J et al. Hepatitis E virus serosurvey among pet dogs and cats in several developed cities in China. *PLoS One* 2014; 9(6):e98068

¹² Kumar A, Beniwal M, Kar P et al. Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004 Jun; 85(3), 240–4.

¹³ Aggarwal R. Hepatitis E and pregnancy. *Indian J Gastroenterol.* 2007 Jan-Feb;26(1):3-5.

¹⁴ Somani S, Aggarwal R, Naik S et al. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat.* 2003 Nov;10(6):446-9.

-
- 15 Teshale E, Grytdal S, Howard C et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 1;50(7):1006-10.
- 16 Naik S, Aggarwal R, Salunke P et al. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ*. 1992; 70: 597-604
- 17 Colson P, Coze C, Gallian P et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis*. 2007 Apr;13(4):648-9.
- 18 Hewitt E, Ijaz S, Brailsford S et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014 Jul 26. pii: S0140-6736(14)61034-5
- 19 Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):15-22.
- 20 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2477-88.
- 21 Acharya S, Kumar P, Singh R et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*. 2007;46:387-394.
- 22 Hamid S, Atiq M, Shehzad F et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2002;36:474-478.
- 23 Kamar N, Selves J, Mansuy J et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358:811-817.
- 24 Tamura A, Shimizu Y, Tanaka T et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 2007; 37: 113-20.
- 25 Dalton H, Bendall R, Keane F, Tedder R et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1025-1027.
- 26 Suneetha P, Pischke S, Schlaphoff V et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* 2012; 55:695.
- 27 Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140:1481.
- 28 Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K et al. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:30.
- 29 Echevarría J, Fogeda M, Avellón A. Diagnosis of acute hepatitis E by antibody and molecular testing: a study on 277 suspected cases. *J Clin Virol*. 2011 Jan;50(1):69-71
- 30 Chandra N, Sharma A, Malhotra B et al. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virology* 2010;7:213.
- 31 Dalton H, Fellows H, Stableforth W et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 15;26(10):1429-35.
- 32 Gerolami R, Borentain P, Raissouni F et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 60-62.
- 33 Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612-18.
- 34 Wu T, Huang S, Zhu F et al. Immunogenicity and safety of hepatitis E vaccine in healthy hepatitis B surface antigen positive adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Nov;9(11):2474-9.