

Inhoudstafel

1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	3
2.3	Incubatieperiode	3
2.4	Ziekteverschijnselen	3
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	5
2.6	Immuniteit	5
3	Diagnostiek	5
3.1	Microbiologische diagnostiek	5
4	Besmetting	6
4.1	Reservoir	6
4.2	Besmettingsweg	6
4.3	Besmettelijke periode	7
4.4	Besmettelijkheid	7
5	Verspreiding	7
5.1	Risicogroepen	7
5.2	Verspreiding in de wereld	7
5.3	Voorkomen in België	7
6	Behandeling	8
7	Primaire preventie	8
7.1	Immunisatie	8
7.2	Algemene preventieve maatregelen	8
8	Maatregelen naar aanleiding van een geval	8
8.1	Bronopsporing	8
8.2	Contactonderzoek	8
8.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	8
8.4	Profylaxe	9
8.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	9
8.6	Zwangere vrouwen	9
9	Overige activiteiten	9
9.1	Meldingsplicht	9
9.2	Inschakelen van andere instanties	9
9.3	Andere richtlijnen	9
9.4	voorlichtings- en informatiemateriaal	9
10	Literatuur	9

1 Algemeen

Het hepatitis E virus wordt sinds de jaren zeventig erkend als een van de verwekkers van virale hepatitis. Er worden vier belangrijke genotypen onderscheiden, waarbij genotype (gt) 3 en 4 beschouwd worden als een zoönose. Onderling verschillen de genotypen zeer en worden waar nodig in de deze richtlijn apart beschreven.

De eerste uitbraken van een op hepatitis E lijkende ziekte zijn in de vroegere koloniën van West-Europa beschreven in de achttiende eeuw (Teo 2012). Epidemiologisch onderzoek in 1978-1979 in Kashmir, India (Khuroo 1980) naar een virale hepatitis en retrospectieve analyse van een uitbraak in 1955-1956 in Delhi, India (Viswanathan 2013) suggereerden een nieuw non-A non-B hepatitis virus dat weldra hepatitis E virus werd genoemd. (Balayan 1983). Begin jaren negentig, na identificatie en karakterisering van het virale genoom met behulp van sequencing is de verwekker, het hepatitis E virus (HEV), verder beschreven en konden commerciële immunologische assays ontwikkeld worden met behulp van recombinante antigenen (Dawson 1992, Reyes 1990, Tam 1991).

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

HEV is op grond van genetische opbouw geclassificeerd in de familie van Hepevirussen. Het bevat geen envelop en heeft een enkelstrengs RNA-genoom. De familie van Hepevirussen wordt onderverdeeld in de genera Orthohepevirus en Piscihepevirus waarvan het genus Orthohepevirus bestaat uit 4 species (A-D). De Orthohepevirus A-groep komt voor bij mensen en onder andere varkens en wordt onderverdeeld in 7 genotypen, waarbij alleen gt 1 t/m 4 bij de mens voorkomen (Smith 2015). Gt 1 en 2 zijn typische humane virussen, terwijl het varken als hoofdgastheer wordt beschouwd voor gt 3 (Arends, Ghisetti et al. 2014). Elk genotype wordt verder onderverdeeld in verschillende subtypes (Perez-Gracia 2014, Purdy 2011). Eénmalig werd gt 7 teruggevonden bij een man die regelmatig kamelenvlees en-melk consumeerde (Lee GH 2016).

2.2 PATHOGENESE

Het is nog niet duidelijk hoe het virus vanuit de darm de lever bereikt, maar vermoedelijk gebeurt dat via de poortader. Het virus is in de bloedbaan aanwezig in de late incubatieperiode, maar kan al verdwenen zijn voor de symptomatische fase begint. Vervolgens repliceert HEV opnieuw, maar nu in de hepatocyten. Nieuw gevormde virusdeeltjes worden uitgescheiden via de gal in de feces en in het bloed. Het exacte mechanisme van leverschade is niet bekend, maar gedacht wordt aan een combinatie van celdood ten gevolge van infectie en schade ten gevolge van de immuunrespons (histologisch is invasie van lymfocyten te zien bij ernstige gevallen) (Wedemeyer 2012).

2.3 INCUBATIEPERIODE

Gemiddeld 40 dagen (spreiding 2 tot 8 weken) (Perez-Gracia 2014, Knoester 2014, WHO 2014).

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Een acute infectie verloopt (vooral bij kinderen) in de meeste gevallen zonder ziekteverschijnselen, of mild en zonder complicaties (Debing 2014, Verghese 2014). De eerste verschijnselen van HEV-infectie zijn koorts en misselijkheid. Latere symptomen die zich kunnen voordoen zijn icterus, leververgroting, verminderde eetlust, buikpijn en jeuk. Deze verschijnselen lijken erg op andere vormen van acute virale hepatitis, en kunnen het



Klinische ziekte door gt 3 en 4 HEV-infecties wordt voornamelijk bij oudere mannen (> 50 jaar) gezien (Dalton 2014). Voor gt 3 en 4 lijkt er geen verhoogd risico op complicaties te bestaan voor geïnfecteerde zwangere vrouwen. Maar immuungecompromitteerde patiënten, waaronder patiënten met een haematopoietische stamcel- of orgaantransplantatie en patiënten die chemotherapie krijgen in het kader van een oncologische setting of steroïden of biologicals zoals anti-TNF gebruiken, kunnen tijdens en na behandeling met chemotherapie een chronische hepatitis (gt 3) ontwikkelen, waarbij zich een snel progressieve levercirrose kan ontwikkelen (Dalton 2014, Fujiwara 2014).

Epidemiologische en klinische aspecten van de vier bij mensen voorkomende HEV genotypen (Arends, Ghisetti et al. 2014, Fujiwara, Yokokawa et al. 2014, Mirazo, Ramos et al. 2014):

Genotype	Gt 1, 2	Gt 3, 4
Gastheer	Mens	Mens, varken, wild zwijn, hert en andere zoogdieren.
Transmissieroute	Water (fecaal); mens-op-mens; maternofoetaal.	Zoönose (consumptie onvoldoende verhit varkensvlees (vooral lever); schelpdieren) bloedtransfusie; orgaantransplantatie. Producten afgeleid van varkens gebruikt in de voedselindustrie. De transmissie route is voor gt3 niet heel duidelijk, mogelijk is er ook transmissie via de omgeving. (Rutjes, Lodder et al. 2009)
Geografische distributie	Gt 1: Endemisch in Azië, Afrika en Latijns-Amerika; Gt 2: Endemisch in Afrika en Mexico.	Wereldwijd (gt 3) Oost-Azië, Europa (gt 4)
Klinische presentatie	Meestal asymptomatische infecties; acute zelf-limiterende hepatitis; hoge mortaliteit bij geïnfecteerde zwangere vrouwen en patiënten met een onderliggende chronische leveraandoening	Meestal asymptomatisch. Matig ernstige, acute zelflimiterende hepatitis tot acute fulminante hepatitis uitzonderlijk leidend tot acuut leverfalen; infectie kan leiden tot chroniciteit bij orgaan en beenmerg- transplantatie patiënten (gt 3) en overige immuungecompromiteerde patiënten met ontwikkeling van cirrose.
Verhoogde kans ernstig beloop	zwangere vrouwen	Meer bij mannen van middelbare of oudere leeftijd; patiënten met onderliggende leveraandoening; immuungecompromiteerden.
Epidemiologische feiten	Veroorzaakt (water gerelateerde) uitbraken en ook sporadische casussen	Veroorzaakt sporadische klinische gevallen; de seroprevalentie is hoog: de seroprevalentie bij bloeddonoren varieert ergens tussen 5 tot 50% afhankelijk van de regio in Europa (Sayed IM <i>et al.</i> , Future Virol 2015, 10(6).

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Gt 1, 2

- Zwangere vrouwen, met name in het derde trimester, hebben een sterk verhoogde kans op complicaties
- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)

Gt 3, 4

- Patiënten met een onderliggend leverlijden of mogelijk andere leverinfecties (Aggarwal 2011)
- Personen met immuunsuppressie (prednison, chemotherapie, transplantatie (orgaan/beenmerg), HIV, lymfomen en leukemie (Mirazo 2014, A van der Eijk 2014)
- Oudere mannen (> 50 jaar) (Dalton 2014, Fujiwara 2014)

2.6 IMMUNITEIT

In de meeste gevallen zijn IgM- en IgG-antistoffen aanwezig op het moment dat de symptomen ontstaan. De IgM-productie is maximaal tussen 2 tot 6 weken na begin van de symptomen. IgG is simultaan of een paar dagen later aantoonbaar. IgM neemt snel af, een maand na het begin van klachten is nog maar 44% positief en na 3 maanden is IgM meestal niet meer aantoonbaar. IgG blijft waarschijnlijk levenslang aanwezig. Een stijging van IgG t.o.v. een eerder monster kan wijzen op een re-infectie. Ook re-infectie kan leiden tot een chronische infectie in immuungecompromitteerde patiënten (Kamar, Bendall et al. 2012, Abravanel, Lhomme et al. 2014, Krain, Nelson et al. 2014). Waarschijnlijk is het ontwikkelen van antistoffen niet protectief tegen re-infectie.

3 Diagnostiek

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van HEV berust op het aantonen van specifieke antistofproductie tegen HEV in serum en/of het aantonen van HEV-RNA in serum, plasma of feces.

De indicaties om tot diagnostiek over te gaan zijn een acute cholestatische hepatitis met gestegen bilirubine en negatieve serologie voor de klassieke hepatitis virussen, en blijvend matig gestegen ALT (>300 IU/L) bij immuungecompromitteerde personen. Verder is dit ook geïndiceerd indien de gestoorde leverenzymen geassocieerd zijn aan neurologische symptomen, zoals Guillain-Barré syndroom en neurale amyotrofie.

3.1.1.1 Directe diagnostiek

Detectie van het virus zelf kan door middel van RT-PCR op zowel feces als serum en/of plasma. Bij immuungecompromitteerde patiënten is HEV-PCR de diagnostiek van eerste keuze voor het stellen van de diagnose en het opvolgen van de infectie, aangezien de serologische respons kan uitblijven of met vertraging kan optreden (Kamar 2012 Am. J. of Transplantation). HEV-RNA wordt een paar dagen tot een paar weken na het ontstaan van de symptomen geklaard uit het bloed, echter in feces blijft het hierna nog twee weken uitgescheiden (Dalton 2008 Lancet Inf. Dis).

3.1.1.2 Indirecte diagnostiek

Bij immuuncompetente personen is HEV slechts kortdurend aantoonbaar met PCR. Een HEV-infectie wordt serologisch vastgesteld door middel van een positieve anti-HEV IgM (Kamar 2012 Lancet). Er zijn verschillende commercieel verkrijgbare ELISA's voor de serologische diagnostiek van HEV beschikbaar. De sensitiviteit en specificiteit hangen af van de gebruikte test en het genotype van het virus. Uit een recente studie waarbij acht

////////////////////////////////////

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

In immuuncompetente patiënten is HEV-RNA soms in de feces aantoonbaar (tot 2 à 3 weken na het ontstaan van de klachten), terwijl het niet meer aantoonbaar is in het serum of plasma.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Geïnfecteerde mensen kunnen hoge concentraties HEV uitscheiden in hun feces. Voor het begin van de ziekteverschijnselen kunnen tot wel 10^8 HEV-genoomkopieën per milligram feces uitgescheiden worden gedurende enkele dagen (Li 2006). Genotypen 1 en 2 zijn verantwoordelijk voor epidemische uitbraken door efficiënte feco-orale transmissie door besmet water of voedsel (Perez-Gracia, 2015). De rol van mens-op-mens-transmissie is beperkt voor gt3 en gt4 (Mansuy 2009, Meng 2013).

5 Verspreiding

5.1 RISICOGROEPEN

- > Reizigers naar gebieden waar gt 1, 2 en 4 endemisch voorkomt. Het risico is waarschijnlijk gering (Elfrink 2012).
- > Personen die beroepsmatig blootgesteld (varkenshouders, medewerkers van varkensslachterijen, veeartsen) worden aan varkens.

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

HEV komt wereldwijd voor, met verschillende verspreiding voor de genotypen (Perez-Gracia 2014).

- > Gt 1 is endemisch in Azië, Afrika en Latijns-Amerika;
- > Gt 2 is endemisch in Afrika en Mexico;
- > Gt 3 komt wereldwijd voor;
- > Gt 4 voornamelijk in Oost-Azië, Europa (Kim 2014, Teshale 2011).

Seroprevalentie schattingen lopen zeer uiteen, waarbij rekening gehouden moet worden dat verschillend gebruikte testen in het verleden een verschillende gevoeligheid hebben.

5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Een seroprevalentie studie onder bezoekers van het Universitair Ziekenhuis Gent kon zowel in 2011 als in 2016 bij 14-15% van de deelnemers aanwezigheid van anti-HEV antistoffen aantonen (Hakze 2011). Dit duidt op een middelmatige HEV-prevalentie in dit deel van België vergeleken met andere Europese landen (Klamer 2018).

Een studie in België toonde een toenemende trend aan van bevestigde HEV gevallen van 2010 tot 2017 (Suin 2019). Het NRC vermoedt dat deze toename vooral verklaard wordt door toegenomen bewustzijn en dus testing. In deze studie was Gt3, het meest voorkomende type en vooral subtype 3f en 3c. Vanaf 2016 ziet men een verschuiving naar subtype 3c. Men vermoedt dat dit gerelateerd is aan aanwezigheid in vee en everzwijnen. Momenteel wordt een HEV IgG seroprevalentie studie uitgevoerd door Sciensano i.s.m. de Universiteit van Antwerpen in 2 serotheken uit 2006 en 2013 waarbij de trend in de leeftijdsspecifieke seroprevalentie tussen beide jaartallen wordt onderzocht.



6 Behandeling

Symptomatische behandeling. Bij personen die immunosuppressiva gebruiken kan een chronisch verlopende HEV-infectie genezen door tijdelijk de dosering van de immunosuppressiva te verminderen. Dit is succesvol in ongeveer 1/3 van de patiënten. Er is geen geregistreerd geneesmiddel voor HEV; gunstige effecten zijn beschreven voor oraal ribavirine voor ernstige of chronische HEV-infecties (Kamar, Dalton et al. 2014).

7 Primaire preventie

7.1 IMMUNISATIE

Een recombinant vaccin op basis van het genotype 1 antigen is beschikbaar namelijk Hecolin® (HEV-239). Het is geregistreerd in China en tot nu toe alleen daar op de markt gebracht (Krain 2014, WHO 2014, Zhang 2015). Het vaccin is werkzaam tegen gt 1 en 4 en geeft een goede bescherming (getest in een volwassen populatie). Vermoedelijk beschermt het ook tegen genotype 3, aangezien er serologische kruisreactie is tussen de verschillende genotypen (1 serotype). Andere vaccins zijn nog in ontwikkeling (waaronder rHEV).

7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Reizigers naar endemische gebieden voor gt 1 en 2 doen er verstandig aan het algemene reizigersadvies te volgen en geen ongekoekt water van onbekende afkomst te drinken, of ongekoekte schelpdieren, vlees, groente of ongewassen fruit te eten.

De Europese richtlijnen (EASL CPG 2018) adviseren immuungecompromitteerde personen en patiënten met een chronische leveraandoening om onvoldoende verhit vlees van varken (of met varkensbloed bereid), everzwijn of hert te vermijden en geen schaaldieren te consumeren. Voor deze patiënten wordt aanbevolen om dit vlees te verhitten boven de 70° gedurende 20 minuten.

8 Maatregelen naar aanleiding van een geval

8.1 BRONOPSPORING

N.v.t.

8.2 CONTACTONDERZOEK

N.v.t.

8.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

Wanneer de patiënt reisde naar een gebied endemisch voor gt 1 en 2: Aangezien de transmissie onder andere feco-oraal gebeurt, worden hygiënische adviezen gegeven (handhygiëne, wegwerphanddoeken, eigen toilet / sanitair dagelijks reinigen en desinfecteren) gedurende de besmettelijke periode om het risico op overdracht naar contactpersonen te verkleinen. De kans op overdracht binnen de gezinssituatie lijkt klein te zijn. Deze voorzorgsmaatregelen gelden nadrukkelijk als er contactpersonen zijn met een verhoogd risico op ernstig verloop: zwangere vrouwen (derde trimester), chronisch leverlijden.



2014;59:81-8.

- > Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
- > Blaak Hr, van den Berg HHJLr, Docters van Leeuwen AEr, et al. Emerging pathogenen in oppervlaktewater [Emerging pathogens in surface water]. RIVM rapport 703719049 2010:47.
- > Bouwknegt M, Engel B, Herremans MM, et al. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiology and infection* 2008;136:567-76.
- > Christou L, Kosmidou M. Hepatitis E virus in the Western world--a pork-related zoonosis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:600-4.
- > Cook N, van der Poel WH. Survival and Elimination of Hepatitis E Virus: A Review. *Food and environmental virology* 2015.
- > Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. *Current infectious disease reports* 2014;16:399.
- > Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *Journal of virological methods* 1992;38:175-86.
- > Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus. *Antiviral Research* 2014;102:106-18.
- > Deroux A, Brion JP, Hyerle L, et al. Association between hepatitis E and neurological disorders: two case studies and literature review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2014;60:60-2.
- > Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014;21:78-89.
- > Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PloS one* 2011;6:e22673.
- > Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014.
- > Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
- > Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *The New England journal of medicine* 2014;370:1111-20.
- > Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *The American journal of medicine* 1980;68:818-24.
- > Kim JH, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzb TF. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC infectious diseases* 2014;14:308.
- > Knoester M, Vossen ACTM. Autochtone hepatitis E in Nederland. *Tijdschr Infect* 2014;9(3):56-63 2014.
- > Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, et al. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food and environmental virology* 2012;4:179-91.
- > Koning L, Pas SD, de Man RA, et al. Clinical implications of chronic hepatitis E virus infection in heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:78-85.
- > Koot H, Hogema BM, Koot M, Molier M, Zaaijer HL. Frequent hepatitis E in the Netherlands without traveling or immunosuppression. *Journal of Clinical Virology* 2015;62:38-40.
- > Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *The New England journal of medicine* 2014;370:2211-8.
- > Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2014;90:365-70.
- > Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. 2014.
- > Laperche S, Izopet J, Lefrere JJ. Safety measures to prevent hepatitis E virus transmission by blood transfusion. *Transfusion* 2014;54:2134-5.
- > Mansuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular evidence of patient-to-

- > Maunula L, Kaupke A, Vasickova P, et al. Tracing enteric viruses in the European berry fruit supply chain. *International journal of food microbiology* 2013;167:177-85.
- > Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Seminars in liver disease* 2013;33:41-9.
- > Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepatic medicine : evidence and research* 2014;6:45-59.
- > Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. 2008.
- > Pas SD, de Man RA, Mulders C, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:869-72.
- > Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2013;58:629-34.
- > Perez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 2014;22:40-59.
- > Petrik J, Lozano M, Seed CR, et al. Hepatitis E. *Vox sanguinis* 2015.
- > Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus research* 2011;161:31-9.
- > Reyes GR. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science (New York, NY)* 1990;247:1335-9.
- > Rutjes SA, Lodder WJ, Bouwknegt M, de Roda Husman AM. Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55% by using appropriate internal quality controls for RT-PCR. *Journal of virological methods* 2007;143:112-6.
- > Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerging infectious diseases* 2009;15:381.
- > Rutjes SA, Lodder-Verschoor Fr, van der Giessen Jr, Reesink H, Bouwknegt Mr, de Roda Husman AMr. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods* 2010; 168(1-2):197-206 2010.
- > Smith DB, Simmonds P, Jameel S, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *The Journal of general virology* 2015;96:1191-2.
- > Tam AW. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991;185:120-31.
- > Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiology and infection* 2012;140:767-87.
- > Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World journal of hepatology* 2011;3:285-91.
- > van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491-7.
- > Van der Poel WH. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Current opinion in virology* 2014;4:91-6.
- > Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59:689-97.
- > Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:1079-86.
- > Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study-epidemiology. 1957. *The National medical journal of India* 2013;26:362-77.
- > Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-97.e1.
- > WHO. Factsheet Hepatitis E. Update June 2014 (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/#). 2014.
- > WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 June 2014. *Releve epidemiologique*

- > Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;40:1282-91.
- > Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *The New England journal of medicine* 2015;372:914-22.

- > Bouwknegt, M., Saskia A. Rutjes, Chantal B. E. M. Reusken, Norbert Stockhofe-Zurwieden, Klaas Frankena, Mart C. M. de Jong, Ana Maria de Roda Husman, Wim H. M. van der Poel (2009) The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. BMC Vet Res 5:7
- > Casas M, Pina S, de Deus N, Peralta B, Martín M, Segalés J. Pigs orally inoculated with swine hepatitis E virus are able to infect contact sentinels. Vet Microbiol. 2009 Jul 2;138(1-2):78-84.
- > Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004, 85:240-244.
- > Sanford BJ, Dryman BA, Huang YW, Feagins AR, Leroith T, Meng XJ. Prior infection of pigs with a genotype 3 swine hepatitis E virus (HEV) protects against subsequent challenges with homologous and heterologous genotypes 3 and 4 human HEV. Virus Res. 2011 Jul;159(1):17-2
- > Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR.
- > Hepatitis E. Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2477-88
- > Poel van der WHM. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. Current Opinion Virology 2014 Feb;4:91-6.
- > Bouwknegt, M., B. Engel, et al. (2008). "Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands." Epidemiol Infect 136(4): 567-576.
- > Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. J Viral Hepat 2006, 13:835-839.
- > Teo CG: Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. Clin Microbiol Infect 2010, 16:24-32.

- > Suin V, Klammer S, Hutse V, Wautier M, Jacques M, Abady M, Lamoral S, Verburgh V, Thomas I, Brochier B, Subissi L, Van Guch S. Epidemiology and genotype 3 subtype dynamics of hepatitis E virus in Belgium, 2010 to 2017. Euro Surveill. 2019;24(10):pii=1800141. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800141>