

Autochtone hepatitis E in Nederland

Autochthonous hepatitis E in The Netherlands

Dr. M. Knoester¹, dr. A.C.T.M. Vossen²

Samenvatting

Hepatitis E is lange tijd beschouwd als een reizigersziekte. Sinds eind vorige eeuw weten we dat het hepatitis E-virus (HEV) ook in Europa kan worden opgelopen. De HEV genotypen die een rol spelen bij deze autochtone hepatitis E zijn genotype 3 en in mindere mate genotype 4. Deze genotypen circuleren onder varkens en wild (hert, zwijn) en gaan over op de mens via het eten van onvoldoende verhit vlees. Fecaal-orale mens-op-mens transmissie lijkt geen grote rol te spelen bij de verspreiding van HEV, mens-op-mens overdracht via bloedtransfusies is wel beschreven. De diagnostiek berust op twee pijlers, serologie en polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR). Serologie is voldoende sensitief en specifiek om toe te passen bij immunocompetente personen. Bij immuungecompromiteerde patiënten is HEV-RNA-PCR op plasma de diagnostiek van keuze. Autochtone hepatitis E verloopt bij het grootste deel van de geïnfecteerde personen asymptomatisch, maar kan in zeldzame gevallen leiden tot acuut leverfalen. Bij immuungecompromiteerde patiënten kan een chronische infectie ontstaan met risico op levercirrose. De seroprevalentie van anti-HEV-IgG is in Nederland ongeveer 30%. De incidentie van hepatitis E wordt geschat op 1% per jaar. Ongecompliceerde autochtone hepatitis E behoeft geen behandeling. Bij chronische hepatitis E is het van belang om de immunosuppressieve therapie te reduceren, daarnaast kan ribavirine-therapie bijdragen aan het klaren van de infectie. Een hepatitis E-vaccin is sinds kort geregistreerd in China, maar in de Nederlandse praktijk zullen preventieve maatregelen voornamelijk bestaan uit het voorkomen van consumptie van rauw (varkens)vlees en, in bijzondere gevallen, het nemen van contactisolatie maatregelen.

(Tijdschr Infect 2014;9(3):56-63)

Summary

In the past two decades it has become clear that hepatitis E is not only a travellers' disease, but can also be contracted in Europe. Hepatitis E virus (HEV) genotypes involved in this autochthonous hepatitis E are genotype 3 and to a lesser extent genotype 4. These genotypes circulate among pigs, wild boar and deer. Transmission to humans takes place by eating undercooked meat. Faecal-oral person-to-person transmission does not seem to play a major role in the spread of HEV; however, person-to-person transmission via blood transfusion has been described. HEV infection can be diagnosed by serological detection of anti-HEV antibodies and/or detection of HEV RNA by PCR. Serology is sufficiently sensitive and specific for use in immune competent persons. In immunocompromised patients PCR on plasma is the diagnostic test of choice. Patients with autochthonous hepatitis E are often asymptomatic, but mild to fulminant liver disease can occur. Immunocompromised patients are at risk for chronic infection, which may lead to liver cirrhosis. The seroprevalence of anti-HEV IgG is about 30% in The Netherlands. The yearly incidence of HEV infection is estimated to be around 1%. Acute hepatitis E is self-limiting and

¹AIOS Medisch Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum ²medisch microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M. Knoester, AIOS Medische Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postzone E4 (secretariaat KML), Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071-5265781, e-mailadres: m.knoester@lumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acuut, autochtoon, behandeling, chronisch, diagnostiek, hepatitis, hepatitis E-virus, incidentie, preventie, seroprevalentie, transmissie.

Keywords: acute, autochthonous, chronic, diagnostics, hepatitis, hepatitis E virus, incidence, prevention, seroprevalence, transmission, treatment.

Ontvangen 20 maart 2014, geaccepteerd 8 april 2014.

no therapy is indicated. Chronic hepatitis E needs treatment, consisting of reducing immunosuppressive therapy and/or antiviral treatment with ribavirin. In China, a hepatitis E vaccine has recently been registered. However, in The Netherlands preventive measures will consist of avoiding the consumption of undercooked meat and, in rare occasions, the application of contact isolation measures.

Inleiding

Tot eind vorige eeuw werd gedacht dat hepatitis E een ziekte was die zich in Europa alleen voordeed bij reizigers die uit hepatitis E-endemische gebieden kwamen, zoals India en Afrika. Inmiddels is bekend dat hepatitis E ook in Europa kan worden opgelopen (autochtone hepatitis E). Reizigers-hepatitis E wordt veroorzaakt door hepatitis E-virus (HEV) genotype 1 en 2. Deze genotypen hebben de mens als enige gastheer en komen wijdverbreid voor in Afrika en Azië (zie *Figuur 1*).^{1,2} Bij autochtone hepatitis E wordt meestal genotype 3 en in toenemende mate genotype 4 geïsoleerd.³⁻⁵ Deze genotypen komen veelvuldig voor bij dieren en hepatitis E in Europa wordt dan ook gezien als zoönose.^{2,6}

Bron en transmissie

Fecaal-orale transmissie via gecontamineerd drinkwater is de belangrijkste oorzaak van epidemieën door HEV-genotype 1 en 2 in endemische gebieden.⁷ De bron en route van transmissie van autochtone hepatitis E zijn slechts deels bekend (zie *Figuur 2* op pagina 59).¹ HEV-genotype 3 komt in Nederland wijd verbreid voor onder varkens en is daarnaast aangetoond in herten en zwijnen.^{8,9} Besmetting van de mens kan plaatsvinden door het eten van onvoldoende verhit vlees van deze dieren.¹⁰ Ook schelpdieren kunnen een reservoir zijn voor HEV-genotype 3.¹¹ Niet alleen door consumptie maar ook door de omgang met varkens en wild lijkt men risico te lopen op hepatitis E, gezien de hoge seroprevalentie onder bijvoorbeeld varkensboeren, veeartsen en jagers.^{12,13} Of besmetting hierbij via de fecaal-orale route plaatsvindt van dier naar mens, of via een andere transmissieweg is onduidelijk.

Er zijn enkele studies gedaan naar fecaal-orale mens-op-mens overdracht van HEV, alle in genotype 1- en 2-endemische gebieden.¹⁴⁻¹⁶ De interpretatie van deze studies wordt bemoeilijkt door de vaak epidemische setting en daarmee hoge aanvalsgaad ('attack rate').¹⁴ De lange incubatietijd van twee tot acht weken maakt het eveneens lastig om onderscheid te maken tussen blootstelling aan dezelfde bron en mens-op-mens transmissie. Toch lijkt op basis van deze studies fecaal-orale mens-op-mens transmissie geen grote rol te spelen bij hepatitis E-genotype 1 en 2.¹⁷ Dat dit ook geldt voor

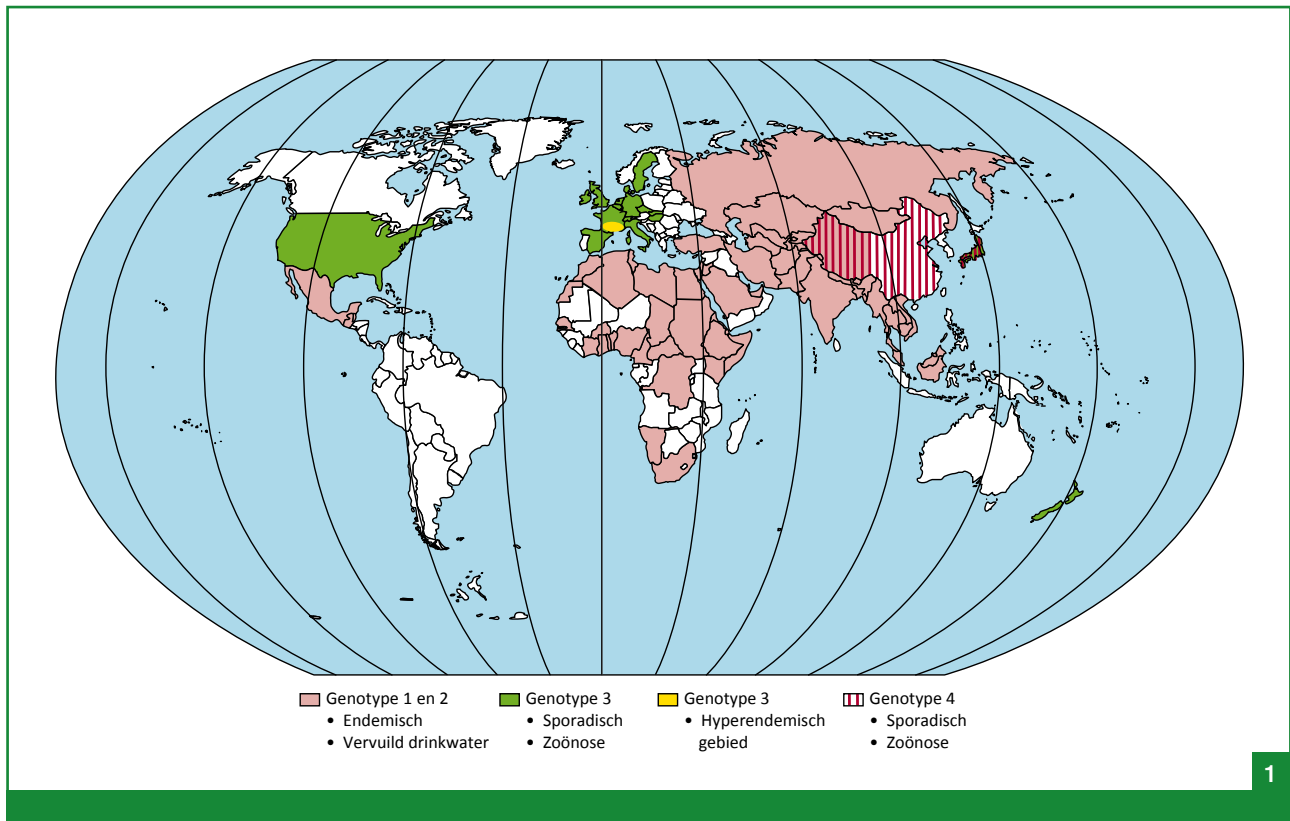
autochtone hepatitis E valt op te maken uit het uitblijven van uitbraken op bijvoorbeeld scholen en instellingen en hangt meest waarschijnlijk samen met een hoge minimaal infectieuze dosis.¹⁸ Wel zijn er mens-op-mens besmettingen beschreven met HEV-genotype 3 en 4 via bloedtransfusies.^{19,20} Transmissie van moeder naar kind tijdens de zwangerschap komt voor bij genotype 1 en 2, maar dit is niet beschreven voor HEV-genotype 3 of 4.²¹

Diagnostiek

De diagnostiek van hepatitis E berust op het aantonen van specifieke antistofproductie tegen HEV in serum en/of het aantonen van HEV-RNA in plasma of feces. In *Figuur 3* op pagina 60 is het beloop van deze merkers weergegeven in de verschillende fasen van infectie. Bij immuuncompetente personen is ten tijde van de eerste klinische symptomen HEV-RNA kortdurend aantoonbaar in plasma; in feces is HEV-RNA langer aantoonbaar. Bij deze patiënten zal ten tijde van de symptomen een IgM- en IgG-respons meetbaar zijn. Serologie vormt dan ook de basis van de diagnostiek voor deze groep. Omdat bij immuungecompromitteerde patiënten de serologische respons kan uitblijven of met vertraging kan optreden, én deze patiënten het risico lopen om een chronische HEV-infectie te ontwikkelen met persisterend HEV-RNA in het bloed (zie **Kliniek**), is HEV-RNA-PCR op plasma hier de diagnostiek van keuze.²²⁻²⁴

Serologie

Er zijn verschillende commercieel verkrijgbare 'Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays' (ELISA) voor de serologische diagnostiek van hepatitis E. De meeste 'assays' zijn ontworpen met recombinant antigenen van hepatitis E genotype 1 en 2, waarbij kruisreactiviteit voor genotype 3 en 4 wordt verondersteld.^{6,24} Pas et al. vergeleken acht verschillende ELISAs voor de detectie van antistoffen tegen genotype 1 en 3. Zij vonden aanzienlijke verschillen in sensitiviteit en specificiteit, waarbij de pE2-assay (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd., Beijing, China) over het geheel genomen het meest gunstige profiel had.²³ Het gebruik van deze sensitieve pE2-assay leidde in verschillende landen in Europa tot hogere seroprevalentiecijfers dan gemeten met de



Figuur 1. Mondiale verspreiding van klinische hepatitis E. De landen zonder kleur zijn landen waarvan onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Figuur overgenomen van Kamar et al. met toestemming van Elsevier.¹

oudere assays: 16,2% versus 3,6% in Engelse bloeddonoren, 52,5% versus 16,6% in Franse bloeddonoren, 30% in Nederlandse bloeddonoren versus 1,9% in een doorsnede van de Nederlandse bevolking.²⁵⁻²⁸ Het is onwaarschijnlijk dat dit verschil berust op fout-positieve IgG-uitslagen in de pE2-assay. Ten eerste duidt de leeftijdsafhankelijke seroprevalentie van 3,7% in kinderen (n=188, leeftijd 2-4 jaar) tot 40-70% in bloeddonoren van >60 jaar, tezamen met de relatief frequent aangetoonde viremie in dezelfde populatie op ware seroconversies.^{26,28} Daarnaast is er een duidelijke scheiding in optical density/cut-off ratio tussen IgG-negatieve en IgG-positieve monsters.²⁶

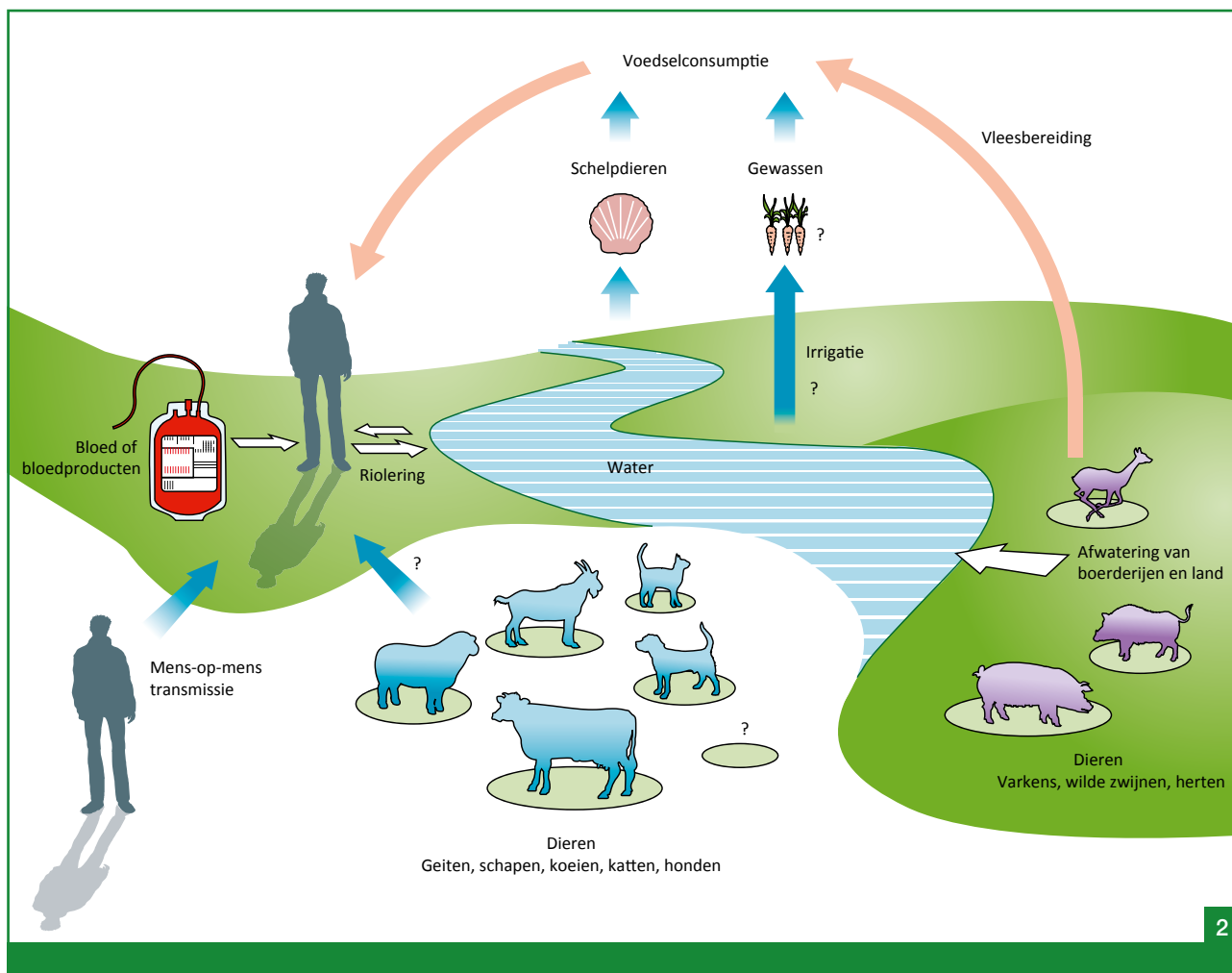
Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)
HEV is een enkelstrengs RNA-virus, zonder envelop, uit de familie van *Hepeviridae*, genus *Hepevirus*. Het genoom van 7,2 kilobases bestaat naast twee niet-codeerende regio's uit drie overlappende open reading frames (ORFs).^{2,29} De moleculaire diagnostiek naar HEV richt zich vooral op ORF2 en ORF3, waarbij ORF3 de meest geconserveerde regio en dus het meest geschikte target lijkt te zijn, in ieder geval voor de detectie van genotype 3.^{30,31} Om de moleculaire diagnostiek voor HEV te standaardiseren heeft de Wereldgezondheids-

raad ('World Health Organization', WHO) een internationale standaard ontwikkeld.³² Er zijn sinds kort commerciële HEV-PCR-assays verkrijgbaar.³³

Kliniek

Acute autochtone hepatitis E

De incubatietijd van HEV varieert van twee tot zes weken (met uitloop naar acht weken).^{6,29} Het grootste deel van de acute autochtone HEV-infecties verloopt asymptomatisch. Het klinisch beeld van een symptomatische infectie varieert van milde hepatitis met koorts, malaise, buikpijn, misselijkheid en braken, tot fulminante hepatitis met leverfalen. Een risicofactor voor een ernstig beloop is onderliggend leverlijden.⁶ Genotype 4 leidt mogelijk vaker tot een ernstige hepatitis dan genotype 3.² HEV-genotype 1 is geassocieerd met een zeer hoge morbiditeit en mortaliteit bij zwangere vrouwen (15-25%); dit is niet beschreven voor genotype 3 en 4.^{6,7,34-36} Extrahepatische verschijnselen kunnen zowel bij immunocompetente als immunogecompromiteerde patiënten voorkomen. Vooral neurologische complicaties zijn beschreven, zoals guillain-barrésyndroom en neurale amyotrofie.³⁷⁻³⁹ Meer zeldzame extrahepatische manifestaties zijn: glomerulonefritis, pancreatitis en hematologische afwijkingen.^{6,40}



Figuur 2. Bronnen en transmissieroutes van hepatitis E-virusinfectie. Figuur overgenomen van Kamar et al. met toestemming van Elsevier.¹

Chronische autochtone hepatitis E

Immuungecompromiteerde patiënten kunnen na een autochtone HEV-genotype 3-infectie een chronische hepatitis E ontwikkelen. Dit kan voorkomen bij hiv, bij chemotherapie in het kader van een hematologische maligniteit, na stamceltransplantatie en na solide orgaantransplantatie.^{6,22,41-43} Er is sprake van een chronische hepatitis E wanneer de patiënt het virus zes maanden na de acute infectie niet heeft geklaard (HEV-RNA >6 maanden aantoonbaar in plasma). Deze chronische hepatitis kan bestaan zonder dat de patiënt symptomen ondervindt, gaat gepaard met milde tot ernstige leverenzymstoornissen en leidt onbehandeld in ongeveer 10-15% tot levercirrose.⁴⁴ Voor andere genotypen dan genotype 3 is dit ziektebeeld niet beschreven.⁶

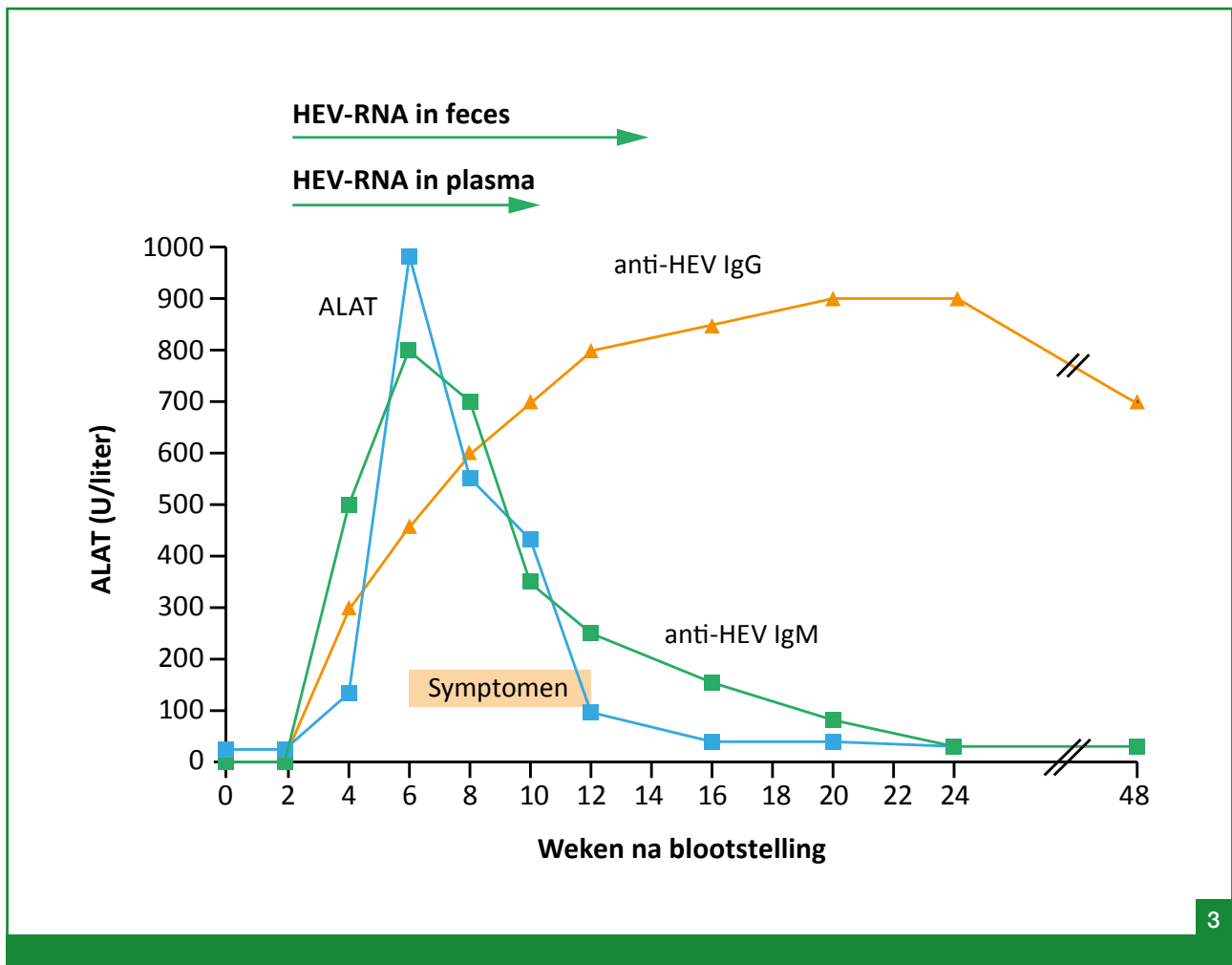
Re-infectie en reactivatie

Na een doorgemaakte HEV-infectie voorkomen anti-HEV IgG-antistoffen over het algemeen dat een HEV-re-infectie kan optreden.⁴⁵ Toch lijkt het mogelijk voor immuungecompromiteerde patiënten om deze anti-

stoffen te verliezen en een re-infectie te krijgen.^{22,41,46,47} Tot op heden is niet overtuigend aangetoond dat HEV de capaciteiten heeft om zich in het lichaam te handhaven en in een periode van zwakke immuniteit te leiden tot reactivatie. Er zijn in de literatuur twee patiënten beschreven die rondom een stamceltransplantatie een HEV-infectie opliepen en leken te klaren, maar waarbij hetzelfde virus twee tot drie maanden na het negatief worden van de plasmaloed weer aantoonbaar was.^{41,48} Of dit daadwerkelijk een reactivatie betrof of dat er sprake was van een laaggradige infectie onder de detectielimiet van de huidige technieken, is niet zeker.⁴⁹

Epidemiologie

De epidemiologie van HEV-genotype 3 en 4 verschilt opvallend van genotype 1 en 2.^{6,29} HEV-genotype 3 en 4 veroorzaken geen grote epidemieën in tegenstelling tot genotype 1 en 2. Symptomatische acute autochtone hepatitis E treft voornamelijk mannen boven de leeftijd van 50 jaar, waar voornamelijk jongvolwassenen worden getroffen in genotype 1- en 2-endemische gebieden.^{6,29}



Figuur 3. Het beloop van een hepatitis E-virusinfectie. ALAT: alanine aminotransferase.

De seroprevalentie van anti-HEV IgG benadert in Nederland de 30% en is leeftijdsafhankelijk. Dit zijn resultaten uit een studie van Slot et al. onder 5.239 bloeddonoren.²⁸ Het oplopen van de seroprevalentie met de leeftijd kan enerzijds samenhangen met cumulatieve blootstelling gedurende het leven, anderzijds met een cohort-effect waarbij de blootstelling vroeger hoger was, bijvoorbeeld door minder optimale hygiënische omstandigheden en/of een hogere circulatiegraad van het virus. Nederlandse cijfers ten aanzien van de incidentie van acute hepatitis E onder immunocompetente personen (met of zonder leverfunctiestoornissen) zijn schaars. Een oorzaak hiervan is dat het virus lange tijd relatief onbekend is geweest, maar ook het lage percentage infecties dat symptomatisch verloopt draagt hieraan bij. Ten derde werden veel verschillende serologische ‘assays’ gebruikt, waardoor de resultaten van beschikbare studies moeilijk te interpreteren zijn. Hepatitis E is geen meldingsplichtige ziekte. Wel worden HEV-infecties bijgehouden in de virologische weekstaten van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Slot et al. toonden door middel van PCR aan dat 13 van 40.176 geteste bloeddonoren (0,03%) viremisch waren ten tijde van de bloeddonatie.²⁸ In deze studie werd de jaarlijkse incidentie van hepatitis E geschat op 1,1% op basis van anti-HEV IgG-seroconversiecijfers. Waar et al. vonden in 2005 drie HEV-RNA-positieve patiënten in een cohort van 209 patiënten met onbegrepen leverfunctiestoornissen (1,4%).⁵⁰ Studies waarin alleen wordt getest op HEV-RNA kunnen de incidentie bij immunocompetente patiënten onderschatten omdat HEV-RNA maar kort aantoonbaar is.

Transplantatiepatiënten

Nederlandse studies waarin transplantatiepatiënten werden gescreend op een HEV-infectie door middel van PCR tonen een prevalentie van 1-3%, afhankelijk van het soort transplantatie (en de daarbij behorende immunosuppressieve therapie) en de aan- of afwezigheid van leverfunctiestoornissen.^{22,41-43} Uit prospectieve studies blijkt het risico op een chronisch beloop bij een HEV-infectie na transplantatie te liggen rond de 60%.^{42,44}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk bij een immunocompetente patiënt met leverfunctiestoornissen (in het bijzonder mannen van >50 jaar) aan hepatitis E en maak gebruik van serologische diagnostiek.
2. Bij een immuungecompromitteerde patiënt met onverklaarde leverenzymstoornissen dient een (chronische) hepatitis E-virusinfectie door middel van PCR te worden uitgesloten.
3. Een chronische hepatitis E behoeft behandeling: zo mogelijk het verlagen van immunosuppressieve therapie, eventueel antivirale behandeling met ribavirine.

Therapie

Acute autochtone hepatitis E is een ziektebeeld waarvan patiënten gemiddeld binnen vier tot zes weken herstellen en hoeft dan ook geen behandeling. In het geval van chronische hepatitis E moet eerst overwogen worden of de immunosuppressieve therapie kan worden verlaagd. Een deel van de patiënten zal het virus dan alsnog klaren. Wanneer dit niet mogelijk is of hiermee onvoldoende resultaat wordt bereikt, kan een behandeling met ribavirine worden gestart. Ook pegylated interferon-alfa is gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis E, maar gezien de ernstige bijwerkingen is ribavirine eerste keuze.^{6,51} Ribavirine wordt oraal toegediend in een dosering van 600-800 mg per dag in twee doses; de voornaamste bijwerking is anemie.^{41,43,52} In de literatuur wordt een duur van minstens drie maanden aangehouden, maar of dit voor alle patiënten geïndiceerd is moet nog worden onderzocht.⁵² Tijdens de behandeling kan aanwezigheid van HEV-RNA in plasma en eventueel feces worden gemonitord middels PCR. Studies naar het gebruik van deze gegevens in de besluitvorming omtrent het continueren of staken van de therapie moeten nog volgen.

Preventie

Isolatiemaatregelen

Preventie van infectie met HEV-genotype 1 en 2 bestaat voornamelijk uit het verbeteren van hygiënische omstandigheden en het bewerkstelligen van schoon drinkwater. Infectie met HEV-genotype 3 en 4 kan worden voorkomen door vlees voor consumptie goed te verhitten en door hygiënische omgang met dieren en dierproducten. Bij ziekenhuisopname van een patiënt met hepatitis E (alle genotypen) kan de richtlijn van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP-richtlijn) worden gevolgd, waarin wordt geadviseerd contactislatie in te stellen indien sprake is van incontinentie voor feces of onhygiënisch gedrag, of wanneer het een kind jonger dan zes jaar

betreft.⁵³ Over de duur van isolatie wordt in de richtlijn geen uitspraak gedaan, maar deze kan gezien de gelimiteerde periode van uitscheiding (zie *Figuur 3*) op één tot twee weken worden gesteld. Wanneer immuungecompromitteerde patiënten voor isolatie in aanmerking komen, verdient het aanbeveling om de duur van isolatie te verlengen gezien de mogelijkheid van langdurige uitscheiding.⁴⁹

Vaccinatie

Er zijn twee kandidaat-vaccins tegen hepatitis E onderzocht in gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II/III-studies in respectievelijk Nepal en China.^{54,55} De vaccins zijn gebaseerd op eiwitten die gecodeerd liggen op ORF2 van HEV-genotype 1: respectievelijk het 56 kDa en het HEV-239 proteïne. De resultaten van de studies waren veelbelovend, gegeven de hoog-endemische setting. Kruisbescherming tussen de verschillende genotypen moet nog nader worden onderzocht, evenals de werkzaamheid en veiligheid onder hoog-risico patiënten in laag-endemische gebieden. Het HEV-239 vaccin is in China geregistreerd en commercieel verkrijgbaar.

Screening bloedproducten

Er wordt gediscussieerd over het belang van screening van bloedproducten op HEV. Voorstanders geven aan dat juist patiënten met een hoog risico op een chronische hepatitis E frequent bloedproducten ontvangen. Tegenstanders benadrukken de relatief kleine bijdrage van HEV-infecties via bloedtransfusie ten opzichte van andere transmissieroutes en de lage kosteneffectiviteit van screening.

Conclusie

Autochtone hepatitis E wordt in toenemende mate herkend in Nederland. Toekomstige studies kunnen inzicht verschaffen in de incidentie onder immunocompetente personen, bronnen en transmissiewegen, het optimale

behandelregime van chronische hepatitis E en de waarde van vaccinatie. Daarnaast moeten we streven naar optimalisatie en standaardisatie van de diagnostische technieken.

Dankwoord

M.C.W. Feltkamp, A.C.M. Kroes, A. Russcher en H.L. Zaaijer hebben bijgedragen door het artikel kritisch te lezen en te becommentariëren.

Referenties

- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379(9835):2477-88.
- Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007;127(2):216-28.
- Borgen K, Herremans T, Duizer E, et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2. *BMC Infect Dis* 2008;8:61.
- Herremans M, Vennema H, Bakker J, et al. Swine-like hepatitis E viruses are a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J Viral Hepat* 2007;14(2):140-6.
- Bouamra Y, Gerolami R, Arzouni JP, et al. Emergence of autochthonous infections with hepatitis e virus of genotype 4 in europe. *Intervirology* 2014;57(1):43-8.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, et al. Hepatitis e virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):116-38.
- Rab MA, Bile MK, Mubarik MM, et al. Water-borne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source outbreak traced to the malfunction of a modern water treatment plant. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57(2):151-7.
- Hakze-van der Honing RW, Van Coillie E, Antonis AF, et al. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011;6(8):e22673.
- Rutjes SA, Lodder-Verschoor F, Lodder WJ, et al. 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.
- Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202(6):825-34.
- Crossan C, Baker PJ, Craft J, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2012;18(12):2085-7.
- Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiology and Infection* 2010;138(2):145-66.
- Chaussade H, Rigaud E, Allix A, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol* 2013;58(3):504-8.
- Teshale EH, Grytdal SP, 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;50(7):1006-10.
- Somani SK, Aggarwal R, Naik SR, et al. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10(6):446-9.
- Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992;11(3):113-6.
- Aggarwal R. Hepatitis E virus and person-to-person transmission. *Clin Infect Dis* 2010;51(4):477-8.
- Bouwknegt M, Teunis PF, Frankena K, et al. Estimation of the likelihood of fecal-oral HEV transmission among pigs. *Risk Anal* 2011;31(6):940-50.
- Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48(7):1368-75.
- Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16(2):79-83.
- Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat* 2009;16(7):519-23.
- 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(5):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. *J Clin Virol* 2013;58(4):629-34.
- Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol* 2013;58(4):624-8.
- Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. 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.
- Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17(12):2309-12.
- Verhoef L, Koopmans M, Duizer E, et al. Seroprevalence of hepatitis E antibodies and risk profile of HEV seropositivity in The Netherlands, 2006-2007. *Epidemiol Infect* 2012;140(10):1838-47.
- Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, et al. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18(31).
- Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367(13):1237-44.
- Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, et al. Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 2012;50(3):897-902.
- Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, et al. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1234-9.
- Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, et al. World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerg Infect Dis* 2013;19(5):729-35.
- Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, et al. Performance of two commercial assays for detecting hepatitis E virus RNA in acute or chronic infections. *J Clin Microbiol* 2013;51(6):1913-6.
- Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1401-4.
- Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003;10(1):61-9.
- Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect* 2012;140(5):767-87.
- Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic

- disorders. *Emerg Infect Dis* 2011;17(2):173-9.
38. 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(6):491-7.
39. Van Eijk JJ, Madden RG, Van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82(6):498-503.
40. Taton B, Moreau K, Lepreux S, et al. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):E211-5.
41. 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(6):1079-86.
42. Riezebos-Brilman A, Verschuuren EA, Van Son WJ, et al. The clinical course of hepatitis E virus infection in patients of a tertiary Dutch hospital over a 5-year period. *J Clin Virol* 2013;58(3):509-14.
43. Riezebos-Brilman A, Puchhammer-Stockl E, Van der Weide HY, et al. Chronic hepatitis E infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(3):341-6.
44. 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(5):1481-9.
45. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2013. Epub ahead of print.
46. 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(1):30-7.
47. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve to chronic infections. *J Infect Dis* 2014. Epub ahead of print.
48. Le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 2009;58(5):699-702.
49. Ambrosioni J, Mamin A, Hadengue A, et al. Long-term hepatitis E viral load kinetics in an immunocompromised patient treated with ribavirin. *Clin Microbiol Infect* 2014. Epub ahead of print.
50. Waar K, Herremans MM, Vennema H, et al. Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in The Netherlands. *J Clin Virol* 2005;33(2):145-9.
51. Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus. *Antiviral Res* 2014;102:106-18.
52. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111-20.
53. Werkgroep Infectiepreventie. WIP-Richtlijn Indicaties voor isolatie. www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectiepreventie_WIP.
54. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356(9):895-903.
55. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, 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.