



2022. XXII. évfolyam 3. szám

Tartalom:

Néhány, eddig nem vizsgált vírus diagnosztizálási lehetőségei Magyarországon: Sindbis-, Mayaro- és sandfly láz vírusok

Szerzők: Koroknai Anita, Nagy Anna, Nagy Orsolya, Csonka Nikolett, Takács Mária

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Viroológiai Laboratóriumi Osztály; Budapest

A hepatitis E vírus – globális helyzet és aktualitások

Szerzők: Dencs Ágnes, Hettmann Andrea, Dömötör Anett

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Viroológiai Laboratóriumi Osztály; Budapest

2022



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Müller Cecília

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pászti Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Dr. Áy Éva

Erdősi Tímea

Dr. Tóth Ákos

Technikai szerkesztő:

Adraveczi Lilla

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes

Prof. Dr. Pál Tibor

ISSN 2063-9813 (Online)

A Mikrobiológiai Körlevelek az NNK honlapján

www.nnk.gov.hu elérhetőek



Tartalom

Néhány, eddig nem vizsgált vírus diagnosztizálási lehetőségei Magyarországon: Sindbis-, Mayaro- és sandfly láz vírusok	3
Sindbis-vírus	3
Mayaro-vírus	6
Sandfly láz vírusok	9
Hazai esetek:	12
Irodalomjegyzék:	13
A hepatitis E vírus – globális helyzet és aktualitások	16
Taxonómia	16
A HEV fertőzés járványtana	17
Biológiai tulajdonságok	18
Kórlefolyás	20
Terápia	21
Extrahepatikus manifesztációk	22
Megelőzés	23
Laboratóriumi diagnosztika	24
Eredményeink	25
Irodalomjegyzék:	27

Néhány, eddig nem vizsgált vírus diagnosztizálási lehetőségei Magyarországon: Sindbis-, Mayaro- és sandfly láz vírusok

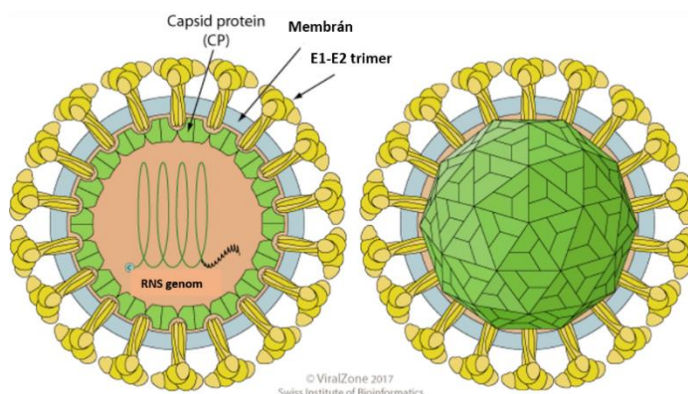
Koroknai Anita, Nagy Anna, Nagy Orsolya, Csonka Nikolett, Takács Mária

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály,
Virologiai Laboratóriumi Osztály

A Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumában ízeltlábú vektorok és rágcsálók által terjesztett vírusok diagnosztikus vizsgálatait végezzük. A jelenlegi diagnosztikus panelt alkotó ismert, hazánkban endémiás vírusok (kullancsencephalitis-, nyugat-nílusi-, Usutu-, lymphocytás choriomeningitis vírus, hantavírusok) és behurcolható vírusok (dengue-, Zika-, Chikungunya-, japán encephalitis-, sárgaláz-vírus) mellett két ízületi gyulladást okozó, ún. artritogén alphavírussal (Sindbis-vírus, Mayaro-vírus) és egy phlebovírus csoporttal (sandfly láz vírusok) bővült a laboratóriumunkban diagnosztizálható vírusok száma. Jelen összefoglalóban ezek a vírusok és diagnosztikájuk kerülnek részletesebb bemutatásra.

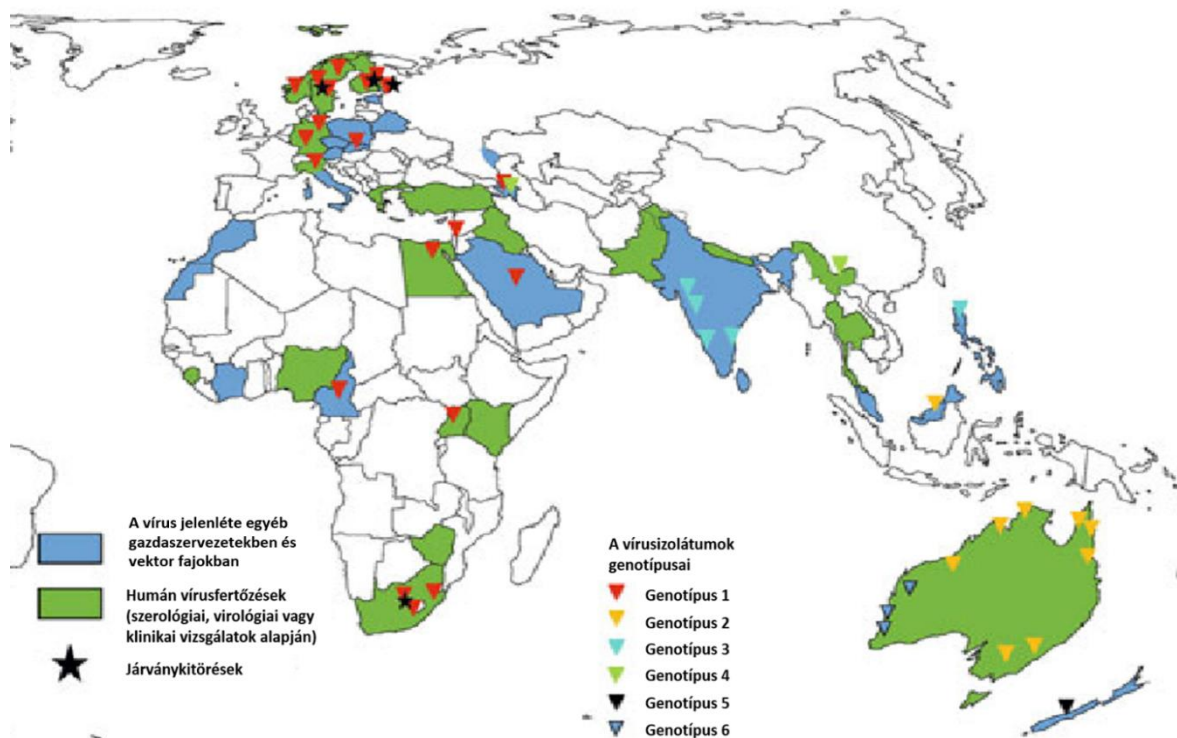
Sindbis-vírus

A Sindbis-vírus (SINV) egy szúnyogok által terjesztett, széles körben elterjedt arbovírus, a *Togaviridae* család *Alphavirus* nemzetségének tagja. Az általa okozott klinikai kórkép szerint az artritogén vírusok közé tartozik, csakúgy, mint a Chikungunya-, Mayaro-, Ross River-, Barmah Forest- és O'nyong-nyong-vírusok. Ugyanakkor a filogenetikai analízisek és a szerológiai keresztreakciók alapján a nyugati lóencephalitis-vírus szerokomplex tagja [1; 2]. Burokkal rendelkező, gömb alakú, kb. 70 nm átmérőjű vírus (1. ábra), pozitív egyszálú RNS genomja 11,7 kb nagyságú, mely a vírus 5 strukturális (C, E3, E2, 6K, E1) és 4 nem-strukturális (NSP1-4) fehérjéjét kódolja [3]. Az E2 gén filogenetikai analízise alapján a Sindbis-vírusnak eddig 6 genotípusát (SINV-I-VI) különítették el [4; 5].



1. ábra: Az alphavírusok szerkezete.

A Sindbis-vírust 1952-ben Egyiptom Sindbis kerületében izolálták először szúnyogból, egy kiütéssel és ízületi gyulladással járó lázas megbetegedés okozta járvány kapcsán [6]. Később egy beteg vérmintájából (Uganda, 1961), majd bőrlézió biopsziából (Dél-Afrika, 1963) is sikerült a vírust izolálni [7]. A SINV Eurázsia, Afrika és Ausztrália területén is előfordul, de a legtöbb megbetegedést és járványt Dél-Afrikából és Észak-Európából jelentették (2. ábra) [1; 8]. Dél-Afrikában több alkalommal is voltak járványok, legutóbb 2010-ben, ugyanakkor más afrikai országban nem írtak le SINV okozta járványos megbetegedéseket. Két nagy dél-afrikai epidémia időpontja egybeesik a Sindbis-vírus Észak-Európában való megjelenésével: Svédországban 1967-ben, Finnországban 1974-ben diagnosztizálták az első humán SINV fertőzést, de az ezt megelőző években már több európai országban (Izrael, Olaszország, Finnország, Görögország, Törökország, Románia és Ausztria) mutattak ki Sindbis-vírus specifikus ellenanyagokat madár és humán mintákból is [1; 9-12]. Finnországban a legnagyobb járvány 1995-ben zajlott, a legutolsó ismert SINV járvány pedig 2013-ban volt Svédország északi részén [13; 14]. A dél-afrikai és észak-európai humán megbetegedésekért és a járványokért a SINV I-es genotípusa felelős, mely még a Közel-Keleten is előfordul. A SINV-II és SINV-VI Ausztráliában és Kelet-Ázsiában, a SINV-III Délkelet-Ázsiában, a SINV-IV Azerbajdzsán és Kína területein jellemző [1; 4; 5]. A SINV V-ös genotípusát Új-Zélandon detektálták, ahol Whataroa vírus néven ismert [15] (2. ábra).



2. ábra: A Sindbis-vírus földrajzi elterjedése. [1]

A SINV madarak között cirkulál főként ornitofil *Culex* szúnyogok közvetítésével. A humán fertőzések átvitelében a *Culex* mellett az *Aedes* fajok is szerepet játszanak. A vírus elterjedésének elősegítésében nagy szerepet tulajdonítanak a vándormadaraknak.

A Sindbis-vírus által okozott kórkép Finnországban Pogosta láz, Svédországban Ockelbo betegség, Oroszországban pedig Karéliai láz néven ismert [14; 16; 17]. A fertőzések többsége tünetmentesen zajlik, vagy csak enyhe tünetek tapasztalhatók. A kezdeti tünetek 2-18 nappal a szúnyogcsípés után jelenhetnek meg, általában viszkető kiütések, láz, fejfájás képében, de hányinger, szédülés, hidegrázás, nyirokcsomó duzzanat is előfordulhat. Bőrelváltozások a betegek 92-100%-ánál kialakulnak. A kiütések először makulák, majd papulák formájában jelentkeznek leginkább a törzsön és a combokon. A SINV fertőzés legjellegzetesebb tünete az izom-ízületi fájdalom és az ízületi gyulladás, mely szinte minden betegnél megjelenik. Leggyakrabban a nagyízületeket érinti (boka, csukló, térd), de az ujjak ízületi gyulladása is jellemző. Ezek a musculoskeletális szimptomák az artritogén alphavírusokra jellemzően akár évekig is elhúzódhatnak, de a betegek többsége idővel teljesen felépül [18]. A fertőzést követően ritkán krónikus arthritis is kialakulhat, mely sok tekintetben hasonlít autoimmun kórképekhez. Egyes tanulmányok feltételezik, hogy maga az alphavírus-fertőzés indukálhatja a később kialakult autoimmun betegséget [19; 20].

A SINV fertőzött betegeknél csak rövid és alacsony szintű virémia alakul ki. A vírus RNS-e nagyon alacsony kópiaszámban van jelen a szérumban, így a vírus izolálása és reverz transzkripciós PCR módszerrel való kimutatása leginkább bőrlézió biopsziából lehet sikeres, vérsavó mintából csak ritkán és leginkább a fertőzés akut szakaszában detektálható a SINV RNS-e. A vírus izolálása vérmintából eddig mindössze két alkalommal volt eredményes [21]. A Sindbis-vírus diagnosztikája tehát elsősorban szerológiai módszereken alapul. A SINV-specifikus IgM ellenanyagok a fertőzést követő egy héten belül megjelennek, és általában 2 hétig detektálhatók, de ritkán évekig is perzisztálhatnak. Az IgG ellenanyagok leghamarabb a fertőzés utáni 11. napon mutathatók ki, szintjük kb. 6 hónapig növekszik, és feltehetőleg élethosszig tartó védettséget nyújtanak. Az IgM és IgG ellenanyagok enzyme linked immunoassay (ELISA), immunfluoreszcens assay (IFA), valamint vírusneutralizációs módszerekkel megbízhatóan detektálhatók, másik szerokomplexbe tartozó alphavírusokkal való keresztreakció ritka. A SINV differenciáldiagnosztikájánál mindig figyelembe kell venni az utazási anamnézis alapján az adott területen endemikus egyéb artritogén alphavírusokat, a szintén ízületi gyulladást okozó parvovírus B19-et, illetve a nem-fertőző reumatikus tényezőket is [1; 22].

A Sindbis-fertőzés kezelésére csak szupportív terápiát alkalmaznak, védőoltás nem áll rendelkezésre. Az alphavírusok elleni prevenció leginkább a szúnyogok csípése elleni védekezésre, repellensek használatára korlátozódik [1].

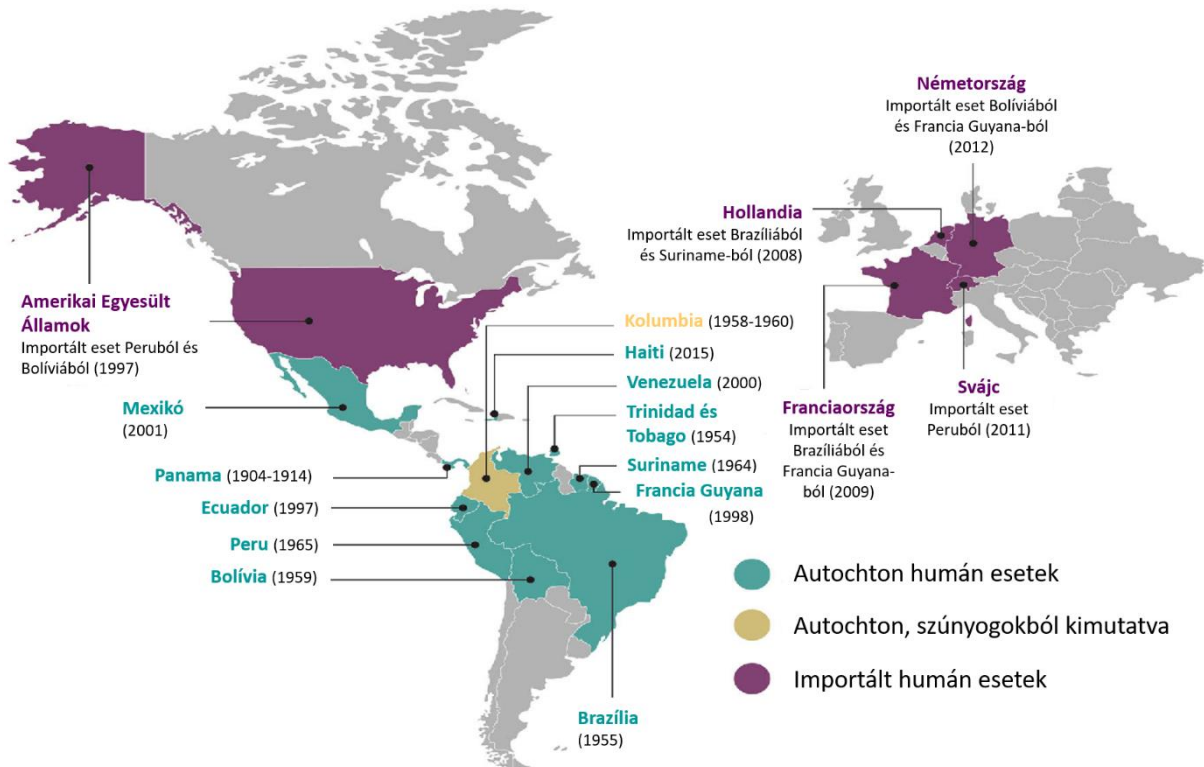
Mayaro-vírus

A Mayaro-vírus (MAYV) szintén egy szúnyogok által terjesztett, a *Togaviridae* családba tartozó alphavírus, mely a Semliki Forest vírus antigén komplex tagja. Az ide tartozó vírusok (pl. Chikungunya-, O'nyong-nyong-, Ross River-, Semliki Forest vírus) általában lázzal, ízületi gyulladással és kiütéssel járó humán megbetegedéseket okoznak, és a szerológiai vizsgálatokban egymással erősen keresztreakálnak. A MAYV egy burokkal rendelkező RNS vírus, mely az alphavírusokra jellemző szerkezetet mutatja. (Részletesen ld. 3. oldal, és 1. ábra.) [2; 22]

A Mayaro-vírust először 1954-ben izolálták egy lázas beteg vérmintájából Trinidad és Tobago területén, Mayaro megyében [23]. Egy retrospektív tanulmány szerint viszont a vírus már jóval korábban is jelen volt latin-amerikai területen, ugyanis Panamában és Kolumbiában a csatornaépítés ideje alatt (1904 és 1914 között) gyűjtött humán szérumokból Mayaro-vírus specifikus ellenanyagokat mutattak ki [24]. A vírust azóta már több dél- és közép-amerikai országban (Braziliában, Ecuadorban, Venezuelában, Francia Guyana-ban, Bolíviában, Peruban, Suriname-ban és Mexikóban), valamint a Karib-térségben is detektálták (3. ábra), de a legtöbb megbetegedést és járványt Braziliából jelentették. 2015-ben Haitin egy 8 éves gyermeknél pedig dengue-Mayaro koinfekciót diagnosztizáltak [25]. A MAYV különösen az Amazonas-medencében, a trópusi és szubtrópusi esőerdők környékén terjedt el, a vírus által okozott Mayaro láz emiatt kaphatta a „jungle flu” elnevezést. Egy tanulmány kimutatta, hogy Ecuadorban az amazóniai bennszülötteknél 20-szor magasabb a MAYV-fertőzés szeroprevalenciája (46%), mint más területekről származó egyéneknél (2%) [26]. A Mayaro-vírusnak eddig 3 genotípusát írták le. A D genotípus Dél-Amerikában és a Karib-térségben is széles körben elterjedt, míg az L genotípus csak Brazília északi és középső részén, a nemrégiben leírt N genotípus pedig csak Peruban jellemző. Az első humán importált eseteket Észak-Amerikában 1997-ben, míg Európában (Hollandiában) 2008-ban írták le. Később további három európai országban (Franciaország, Svájc, Németország) is beszámoltak behurcolt esetekről (3. ábra) [27; 28].

Bár a Mayaro-vírus fő átviteli vektorai az esőerdőkben élő *Haemagogus* szúnyogfajok (leginkább a *H. janthinomys*), a vírus terjedésében nagy valószínűséggel az *Aedes aegypti* és az *Aedes albopictus* is fontos szerepet játszik, melyek a dengue-, Zika- és Chikungunya vírusok fő terjesztői is egyben [29; 30; 31]. Ennélfogva a Mayaro-vírusnak feltételezhetően egy összetett, 3 ciklusból álló transzmissziós dinamikája lehet: a vírust a dzsungelben a *Haemagogus* szúnyogok terjesztik (silvaticus ciklus), innen a városban, vagy városok

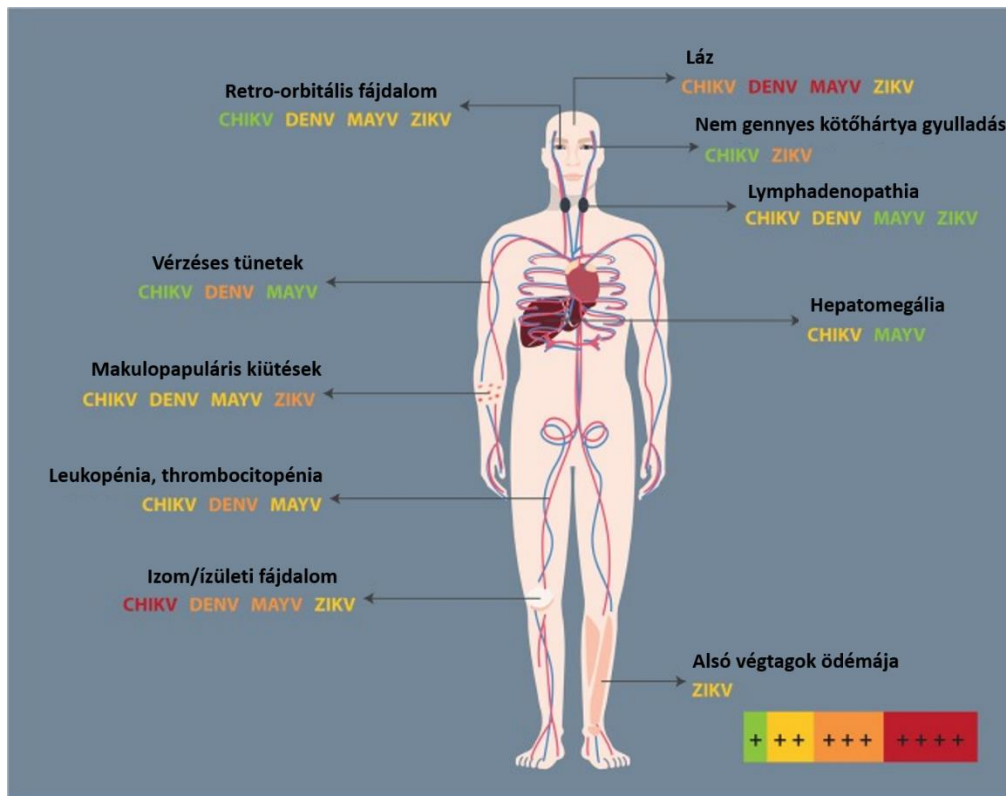
környékén élő, és az erdő szélén dolgozó, vagy odalátogató emberek révén a vírus eljuthat a városi területekre (köztes ciklus), ahol már potenciálisan az *Aedes aegypti/albopictus* terjesztheti (városi ciklus). A MAYV-t több más szúnyogfajból is izolálták már (pl. *Culex*, *Mansonia*, *Sabethes*, *Psorophora* fajokból), és az emberen kívül többféle természetes gazdája is lehet: pl. nem emberszabású majmokban, különféle rágcsálókban, madaraktól és lajhárokból is kimutatták már a vírust, vagy a vírus elleni ellenanyagokat [28].



3. ábra: Mayaro vírusos esetek epidemiológiai megoszlása a világon. A zárójelben lévő szám azt az évet jelöli, amikor a vírust az adott országban először detektálták [27].

A Mayaro láz általában egy enyhe lefolyású, magától gyógyuló lázas megbetegedés. A vírus epithel- és endothel sejteket fertőz, de a fehérvérsejtekben (pl. monocitákban, makrofágokban) is szaporodik. A vírus fő replikációs helyei a lép és a máj, melyeken keresztül a csontokba, az izmokhoz és az ízületekhez is eljut. A 7-12 napos inkubációs időt követően az akut fázis kb. 3-5 napig tart. A legjellemzőbb tünetek a magas láz (39-40°C), a makulopapuláris kiütések (különösen gyerekeknél jellemző), illetve a kétoldali ízületi fájdalom, mely leginkább a csuklót, bokát, valamint a kéz és lábfej kisízületeit érinti. Ezeken kívül előfordulhat még fejfájás, hidegrázás, viszketés, nyirokcsomó duzzanat, hányás, hasmenés, retro-orbitális fájdalom is. A láz akár 10 napig is fennállhat és rövid lázlatan periódus után újra megjelenhet. Az esetek kb. felénél az ízületi gyulladáshoz hasonló tünetek hosszán, akár 1-2 évig is elhúzódhatnak, illetve ritkán súlyos komplikációk is kialakulhatnak: pl. visszatérő láz, neurológiai problémák,

szívizom-gyulladás. A vérzéses manifesztációk, valamint az encephalitis megjelenése és a halálozás ritka [27; 28; 32].



4. ábra: A Chikungunya- (CHIKV), dengue- (DENV), Mayaro- (MAYV) és Zika-vírusfertőzés (ZIKV) klinikai tünetei. Az ábrán lévő színek jelzi az egyes arbovírusok által kiváltott tünetek intenzitását: a piros a +++++, a narancssárga a +++++, a sárga a ++, a zöld a +, az arbovírus nevének hiánya pedig azt jelenti, hogy az adott vírusra az a tünet nem jellemző [33].

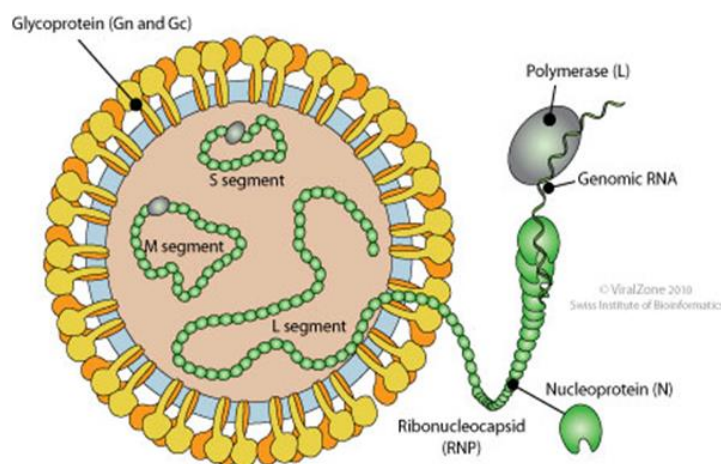
A Mayaro-vírus által okozott megbetegedéseket a klinikai tünetek alapján egyáltalán nem lehet elkülöníteni a területen endémiás más arbovírus-fertőzésektől (pl. Chikungunya-, dengue-, Zika-vírusok – 4. ábra) [33], és nehéz megkülönböztetni egyéb vírusfertőzésektől (pl. parvovírus B19, rubeola-, kanyaró vírusok), illetve bakteriális és parazita (pl. malária) okozta megbetegedésektől is, ezért a laboratóriumi diagnosztika különösen fontos. A rövid virémiás periódus miatt a vírus RNS-ének vérmintából való kimutatása real-time vagy nested PCR módszerrel általában csak a tüneteket követő 2-6 napig lehetséges. Szerológiai vizsgálatokra leggyakrabban ELISA teszteket használnak, melyekkel az IgM és IgG antitestek is kimutathatók, illetve verifikálásra vírusneutralizációt is alkalmaznak. A MAYV elleni IgM ellenanyagok leghamarabb a tünetek megjelenése utáni harmadik napon detektálhatók és 1-3 hónapig jelen vannak. Az IgG ellenanyagok a tünetek kezdetétől számított 4-10. napon jelennek meg, és akár évekig is perzisztálhatnak. Mivel a MAYV a Semliki Forest vírus szerokomplexbe tartozó más artritogén alphavírusokkal erősen keresztreakál, a kapott eredményeket körültekintően kell értékelni. A MAYV

diagnosztikájánál fontos megjegyezni, hogy a differenciáldiagnosztikát az utazási anamnézis alapján a területen endémiás egyéb arbovírusokra is minden esetben el kell végezni, és az eredményeket együttesen kell kiértékelni [27; 28; 32].

A Mayaro láz ellen csak tüneti kezelés létezik. Mivel engedélyezett oltóanyag nincs forgalomban, a betegség endémiás területeken való terjedésének csökkentésére az egyedüli hatékony módszer a vektorkontroll [32].

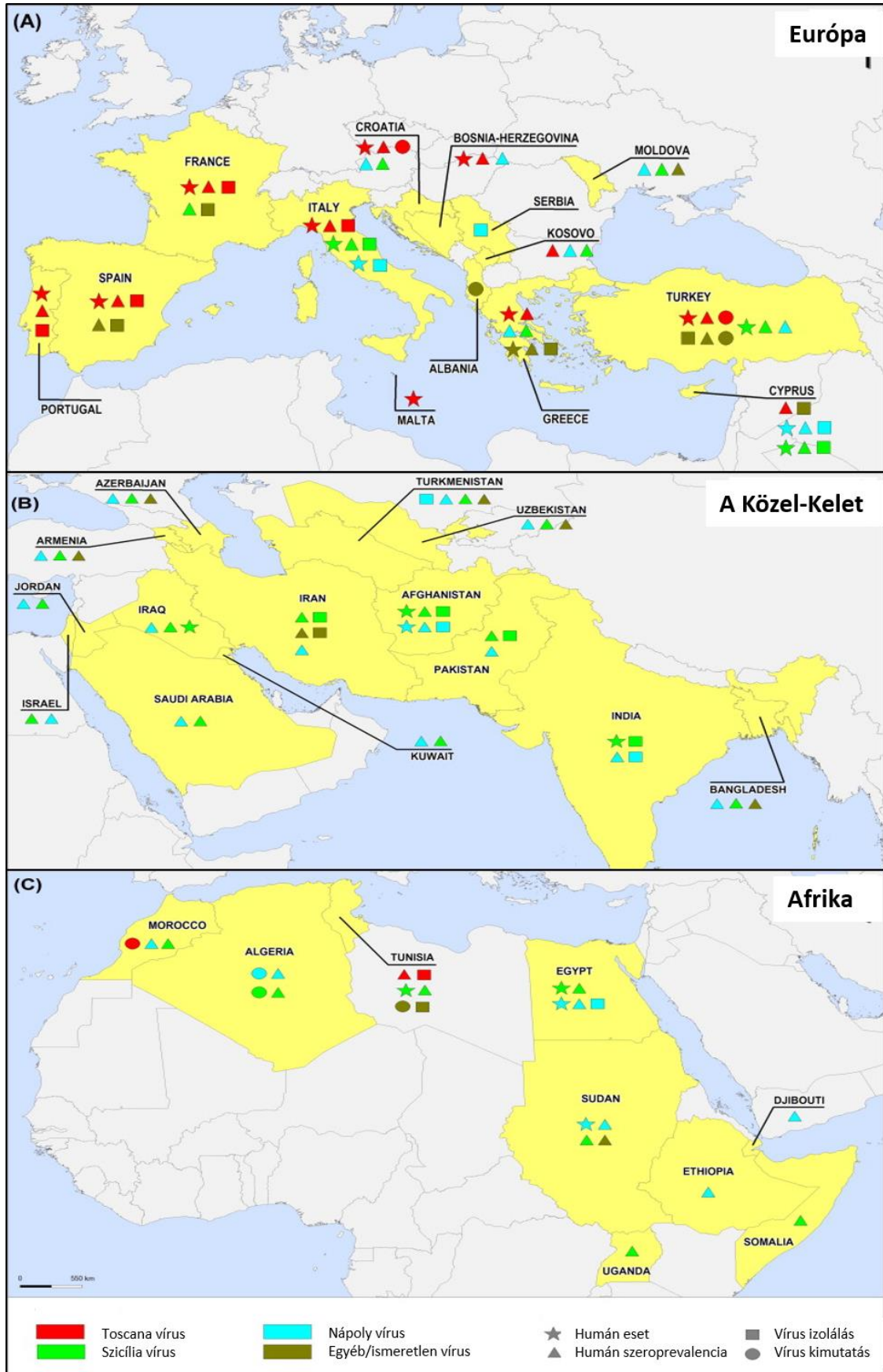
Sandfly láz vírusok

A sandfly láz vírusok a *Bunyavirales* rendbe tartozó *Phenuiviridae* család *Phlebovirus* nemzetségének tagjai. Nevüket a genus tagjainak leggyakoribb vektorairól, a lepkeszúnyogokról (*Phlebotomus* fajok), vagy másnéven homoki legyekről („sandflies”) kapták. 80-120 nm nagyságú, gömb alakú, burokkal rendelkező, negatív egyszálú RNS vírusok. Genomjuk három szegmenst tartalmaz: egy nagyobb L, egy közepes méretű M és egy kisebb S szegmenst, melyek a virális L polimerázt, a Gn és Gc felszíni glikoproteineket és az N nukleoproteint kódolják (5. ábra) [34].



5. ábra: A phlebovírusok szerkezete.

Az óvilágban előforduló, sandfly lázat okozó phlebovírusokat (pl. Nápoly-, Szicília-, Toscana-vírusok) főként a *Phlebotomus* lepkeszúnyog fajok terjesztik, melyek jellemzően a Mediterrán régióban, Észak-Afrikában, a Közel-Keleten, Közép-Ázsiában és az Indiai szubkontinensen fordulnak elő (6. ábra). Az Amerikában elterjedt sandfly láz vírusok (pl. Bujaru-, Candiru-, Chilibre-, Punta Toro-vírusok) vektorai pedig a *Nyssomyia* (korábban *Lutzomyia*) lepkeszúnyog fajok [35; 36].



6. ábra: A sandfly láz vírusok elterjedése az óvilágban. (A) Európa, (B) a Közel-Kelet, (C) Afrika [35]

Európában először 1886-ban tettek említést sandfly lázas megbetegedésről „pappataci láz” néven, feltételezve a lepkeszúnyogokkal való összefüggést. Az első nagy járvány a második világháború idején, 1943-44-ben tört ki Olaszországban a szövetséges csapatok katonái között. Ekkor izolálta elsőként Albert Sabin a Szicília-, majd a Nápoly-vírust beteg katonák vérmintájából. A vírusok terjesztő vektoraként a *Phlebotomus papatasi* lepkeszúnyog fajt azonosították, de a Nápoly-vírussal ezen kívül a *P. perniciosus* és a *P. perfiliewi* is szerepet játszik a vírus terjesztésében [37]. Filogenetikai vizsgálatok alapján megállapították, hogy a Nápoly- és Szicília-vírusok között magas a genetikai diverzitás, illetve szerológiai vizsgálatokban nem keresztreakálnak egymással, így két különböző antigén-komplexbe tartoznak [38]. A sandfly láz vírusoknak azóta már több különálló fajtát (pl. Toscana-, Corfu-, Massilia-, Punique-, Salehabad-, Tehran-vírusok) és alfaját/szerotípusát (pl. Cyprus-, Turkey-, Granada-, Arbia-vírusok) is azonosították, melyek közül a Nápoly-vírussal közeli rokonságot mutató Toscana-vírussal kiemelten jelentős kóroki szerepe van [39]. A Toscana-vírust (TOSV) 1971-ben sikerült izolálni a *Phlebotomus perniciosus* lepkeszúnyogból, majd később a *P. perfiliewi*ből [40]. Jelenlegi ismereteink szerint ez az egyetlen lepkeszúnyog által terjesztett phlebovírus, amely neuroinvaszív fertőzést okoz emberben. Olaszország középső részein a nyári időszakban előforduló meningitises megbetegedések nagy többségét a TOSV fertőzések okozzák [41]. A sandfly láz vírusok jelenlétét több gerinces állatfajban is igazolták már, sőt a Toscana-vírust egy denevérfaj (*Pipistrellus kuhli*) agyszövetéből is kimutatták, de ezeknek az állatoknak a vírus életciklusában betöltött szerepe egyelőre nem egyértelmű [42].

A Nápoly- és Szicília-vírusok által okozott sandfly láz, vagy „pappataci láz” általában egy enyhe, influenza-szerű tünetekkel járó, magától gyógyuló megbetegedés. 2-6 nappal a szúnyogcsípés után fáradtság, fejfájás, izom- és ízületi fájdalmak, hasi- vagy hátfájdalom, hidegrázás, majd 39-40 °C-os láz jelentkezik, mely 2-3 napig fennáll (3 napos láz). A Toscana-vírusfertőzés is a klasszikus sandfly láz szimptomákkal indul, a neurológiai tünetek csak később, és csak az esetek egy részénél jelentkeznek. A neuroinvaszív fertőzést mérsékelt láz, erős fejfájás, hányinger, hányás, tarkókötöttség jelzi, majd kialakul az aszeptikus meningitis vagy meningoencephalitis. Súlyosabb esetekben eszméletvesztés, kézremegés, részleges bénulás és hallásvesztés is előfordulhat. Az esetek többségében azonban a betegek 1–2 héten belül maradványtünetek nélkül gyógyulnak, a halálozás ritka [35; 43].

A sandfly láz vírusok ellen termelődött neutralizáló ellenanyagok a fertőzést követő egy héten belül már megjelennek, így vérmintából – illetve Toscana vírusfertőzés esetén liquormintából is – az IgM és IgG ellenanyagok megbízhatóan kimutathatók. Az IgM ellenanyagok ritka esetben akár még a fertőzés után egy évvel is jelen lehetnek, de általában pár hét vagy hónap elteltével

már nem detektálhatók. Az IgG antitestek évekig is perzisztálhatnak, hosszútávú védeettséget nyújtva. A szerológiai vizsgálatokat leggyakrabban ELISA tesztekkel, vagy indirekt immunfluoreszcens assay-vel (IFA) végzik, mivel a gold standardként használt vírusneutralizációs tesztek speciális laboratóriumi körülményeket igényelnek. Az akut fertőzés szakaszában a vírusok RNS-e kimutatható vér- vagy liquormintából (TOSV) real-time PCR, vagy nested RT-PCR módszerrel. Fontos megjegyezni, hogy TOSV fertőzésnél a neurológiai tünetek megjelenésével a vírus vérből már nem detektálható. A vírusok a lázas fázis alatt vett vérmintából, vagy liquormintából (TOSV) izolálhatók [41; 43].

A phlebovírusok ellen jelenleg nincsen elérhető humán vakcina, a fertőzés megelőzésére leginkább a lepkeszúnyogok csípése elleni védekezés, repellensek használata javasolt. A sandfly láz vírusok által okozott betegségek legtöbb esetben nem igényelnek kezelést, de a súlyos betegségben szenvedők számára is csak általános szupportív terápiát alkalmaznak. A phlebovírusok általában érzékenyek a ribavirinre, az interferon és az interferon induktorok képesek gátolni ezeket a vírusfertőzéseket állatmodellekben [43; 44].

Hazai esetek:

Importált Sindbis- és Mayaro-vírusfertőzést eddig még nem diagnosztizált laboratóriumunk, de Toscana-vírusfertőzést már három esetben sikerült igazolnunk. Az elsőt 2019-ben, a második és harmadik esetet 2022-ben. Mindhárom beteg neurológiai tüneteket mutatott és a mediterrán régióban járt. Két beteg liquormintájából sikerült kimutatnunk a Toscana-vírus RNS-ét is.

Az összefoglalóban szereplő vírusok diagnosztikájához szükséges fontosabb információkat, valamint a beküldendő minták típusait az *1. táblázat* foglalja össze.

	Sindbis-vírus	Mayaro-vírus	Sandfly láz vírusok
Előfordulás	Dél-Afrika, Észak-Európa, Közel-Kelet, Délkelet-Ázsia, Ausztrália, Új-zéland	Dél-Amerika, Közép-Amerika, Karib-térség	Mediterrán régió, Közel-Kelet, Közép-Ázsia, Indiai szubkontinens, Észak-Afrika, Amerika
Terjedési mód	szúnyogcsípéssel	szúnyogcsípéssel	lepkeszúnyogok csípésével
Fertőzés főbb tünetei	láz, fejfájás, gyengeség, viszkető kiütés, izom-izületi fájdalom, izületi gyulladás	magas láz, makulopapulózus kiütések, izom-izületi fájdalom, izületi gyulladás	láz, influenza-szerű tünetek, aszeptikus meningitis, encephalitis, meningoencephalitis kialakulhat
Beküldendő vizsgálati minta	vérsavó, alvadásgátolt teljes vér, vizelet	vérsavó, alvadásgátolt teljes vér, vizelet	vérsavó, liquor
Diagnosztika	szerológia: IFA nested RT-PCR	szerológia: ELISA nested RT-PCR	szerológia: IFA real-time RT-PCR, nested RT-PCR

1.táblázat: A Sindbis-, Mayaro- és sandfly láz vírusok fontosabb tulajdonságai.

(IFA: immunfluoreszcens assay, ELISA: enzyme-linked immunoassay, RT-PCR: reverz-transzkripció PCR)

Irodalomjegyzék:

1. Adouchief S, Smura T, Sane J, Vapalahti O, Kurkela S. Sindbis virus as a human pathogen-epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2016 Jul; 26(4):221-41.
2. Weaver SC, Winegar R, Manger ID, Forrester NL. Alphaviruses: population genetics and determinants of emergence. *Antiviral Res.* 2012 Jun; 94(3):242-57.
3. Strauss EG, Rice CM, Strauss JH. Complete nucleotide sequence of the genomic RNA of Sindbis virus. *Virology.* 1984 Feb; 133(1):92-110.
4. Ling J, Smura T, Lundström JO, Pettersson JH, Sironen T, Vapalahti O, Lundkvist Å, Hesson JC. Introduction and Dispersal of Sindbis Virus from Central Africa to Europe. *J Virol.* 2019 Jul 30; 93(16):e00620-19.
5. Lundström JO, Pfeffer M. Phylogeographic structure and evolutionary history of Sindbis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010.10:889–907.
6. Taylor RM, Hurlbut HS, Work TH, Kingston JR, Frothingham TE. Sindbis virus: a newly recognized arthropodtransmitted virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1955 ep; 4(5):844-62.
7. Malherbe H, Strickland-Cholmley M, Jackson AL. Sindbis virus infection in man. Report of a case with recovery of virus from skin lesions. *S Afr Med J.* 1963 May 25; 37:547-52.
8. Doherty RL, Bodey AS, Carew JS. Sindbis virus infection in Australia. *Med J Aust.* 1969 Nov 15; 2(20):1016-7.
9. Ben-Porath E, Fattal B, Goldblum N, Yofe J. Occurrence of antibodies to Sindbis virus in children from a West Nile endemic area. *Isr J Med Sci.* 1965 Jan; 1:88-90.
10. Balducci M, Verani P, Lopes MC, Gregorig B. Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in man and animals in Italy. II. Serologic status of human beings in a northern Italian region (Gorizia province). *Am J Trop Med Hyg.* 1967 Mar;16(2):211-5.
11. Pavlatos M, Smith CE. Antibodies to arthropod-borne viruses in Greece. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964 Sep; 58:422-4.
12. Drăgănescu N, Iftimovici R, Iacobescu V, Giřjabu E, Bușilă A, Cvașniuc D, Tudor G, Lapușneanu C, Mănăstireanu M. Investigations on the presence of antibodies to several flaviviruses in humans and some domestic animals in a biotope with a high frequency of migratory birds. *Virologie.* 1975; 26(2):103-8.
13. Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Kuusisto P, Saikku P, Manni T, Koskela P, Nygren T, Brummer-Korvenkontio H, Vaheri A. Epidemiology of Sindbis virus infections in Finland 1981-96: possible factors explaining a peculiar disease pattern. *Epidemiol Infect.* 2002 Oct; 129(2):335-45.
14. Bergqvist J, Forsman O, Larsson P, Näslund J, Lilja T, Engdahl C, Lindström A, Gylfe Å, Ahlm C, Evander M, Bucht G. Detection and isolation of Sindbis virus from mosquitoes captured during an outbreak in Sweden, 2013. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015 Feb; 15(2):133-40.
15. Miles JAR. The ecology of Whataroa virus an alphavirus, in South Westland, New Zealand. *J Hyg (Lond).* 1973 dec; 71(4):701-713
16. Espmark A, Niklasson B. Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical, and virological data from the 1982 outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 1203–11.

17. Turunen M, Kuusisto P, Uggeldahl PE, Toivanen A. Pogosta disease: clinical observations during an outbreak in the province of North Karelia, Finland. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1177–80.
18. Kurkela S, Manni T, Myllynen J, Vaheri A, Vapalahti O. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study, Finland, 2002–2003. *J Infect Dis* 2005; 191: 1820–29.
19. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep; 68(9):1505-6.
20. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15; 117(10):801-6.
21. Kurkela S, Manni T, Vaheri A, Vapalahti O. Causative agent of Pogosta disease isolated from blood and skin lesions. *Emerg Infect Dis*. 2004 May; 10(5):889-94.
22. Zaid A, Burt FJ, Liu X, Poo YS, Zandi K, Suhrbier A, Weaver SC, Teixeira MM, Mahalingam S. Arthritogenic alphaviruses: epidemiological and clinical perspective on emerging arboviruses. *Lancet Infect Dis*. 2021 May; 21(5):e123-e133.
23. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, Ahin NW, Reese AA. Mayaro virus: a new human disease agent. II. Isolation from blood of patients in Trinidad, B.W.I. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1957, 6:1012-1016.
24. Srihongse S, Stacy HG, Gauld JR. A survey to assess potential human disease hazards along proposed sea level canal routes in Panama and Colombia. IV. Arbovirus surveillance in man. *Mil. Med*. 1973, 138: 422-426.
25. Lednicky J, De Rochars VM, Elbadry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, Anilis G, Cella E, Ciccozzi M, Okech B, Salemi M, Morris JG Jr. Mayaro virus in child with acute febrile illness, Haiti, 2015. *Emerg. Infect. Dis*. 2016;22, 2000–2002.
26. Izurieta RO, Macaluso M, Watts DM, Tesh RB, Guerra B, Cruz LM, Galwankar S, Vermund SH. Hunting in the rainforest and Mayaro virus infection: an emerging alphavirus in Ecuador. *J. Glob. Infect. Dis*. 2011;3, 317–323.
27. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rodríguez Y, Pacheco Y, Anaya JM, Ramírez-Santana C. Mayaro: an emerging viral threat? *Emerg Microbes Infect*. 2018 Sep 26;7(1):163.
28. Izurieta RO, DeLacure DA, Izurieta A, Hoare IA, Ortiz MR. Mayaro virus: the jungle flu. *Virus Adaptation and Treatment*, 2018:10 9-17.
29. Mackay IM, Arden KE. Mayaro virus: a forest virus primed for a trip to the city? *Microbes Infect*. 2016; 18(12):724–734.
30. Long KC, Ziegler SA, Thangamani S, et al. Experimental transmission of Mayaro virus by *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85(4):750–757.
31. Hotez PJ, Murray KO. Dengue, West Nile virus, chikungunya, Zika— and now Mayaro? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(8):e0005462.
32. Diagne CT, Bengue M, Choumet V, Hamel R, Pompon J, Missé D. Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms. *Pathogens*. 2020 Sep 8; 9(9):738.
33. Paniz-Mondolfi AE, Rodriguez-Morales AJ, Blohm G, Marquez M. & Villamil-Gomez WE. ChikDenMaZika syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 2016;15, 42.



34. Pringle CR. The Bunyaviridae and their genetics: an overview. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1991; 169:1–25
35. Alkan C, Bichaud L, de Lamballerie X, Alten B, Gould EA, Charrel RN. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res.* 2013 Oct; 100(1):54-74.
36. Ergunay K, Ayhan N, Charrel RN. Novel and emergent sandfly-borne phleboviruses in Asia Minor: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2017 Mar; 27(2).
37. Sabin AB. Experimental studies on Phlebotomus (pappataci, sandfly) fever during World War II. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1951; 4(4):367-410.
38. Liu DY, Tesh RB, Travassos da Rosa APA, Peters CJ, Yang Z, Guzman H, Xiao SY. Phylogenetic relationships among members of the genus Phlebovirus (Bunyaviridae) based on partial M segment sequence analyses. *J Gen Virol.* 2003 Feb; 84(Pt 2):465-473.
39. Ayhan N, Charrel RN. Of phlebotomines (sandflies) and viruses: a comprehensive perspective on a complex situation. *Curr Opin Insect Sci.* 2017 Aug; 22:117-124.
40. Verani P, Nicoletti L, Ciufolini MG. Antigenic and biological characterization of Toscana virus, a new Phlebotomus fever group virus isolated in Italy. *Acta Virol* 1984; 28:39–47.
41. Nicoletti L, Ciufolini MG, Verani P. Sandfly fever viruses in Italy. *Arch Virol Suppl.* 1996; 11:41-7.
42. Verani P, Ciufolini MG, Caciolli S, Renzi A, Nicoletti L, Sabatinelli G, Bartolozzi D, Volpi G, Amaducci L, Coluzzi M, Paci P, Balducci M. Ecology of Viruses Isolated from Sand Flies in Italy and Characterization of a New *Phlebovirus* (Arbia Virus). *Am. J. Trp. Med. Hyg.* 1988; 38:433-439.
43. Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, Valassina M. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Oct; 16(5):383-8.
44. Crance JM, Gratier D, Guimet J, Jouan A. Inhibition of sandfly fever Sicilian virus (Phlebovirus) replication in vitro by antiviral compounds. *Res Virol.* 1997 Sep-Oct; 148(5):353-65.

A hepatitis E vírus – globális helyzet és aktualitások

Dencs Ágnes, Hettmann Andrea, Dömötör Anett

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Virologiai Laboratóriumi Osztály

A hepatitis E vírus (HEV) egy enterálisan terjedő hepatotrop vírus, az akut vírushepatitisek leggyakoribb kóroka világszerte. Indiában írták le először 1978-ban egy, a Kasmír-völgyben kitört hepatitis járvány kapcsán, amely több mint 50 000 embert érintett [1]. A WHO a HEV fertőzések számát jelenleg évi 20 millióra becsüli világszerte, ezek közül azonban csak mintegy 3,3 millió jár tünetekkel. A vírus okozta megbetegedés évente körülbelül 44 ezer esetben a beteg halálához vezet [2].

Taxonómia

A hepatitis E vírust a legújabb taxonómia szerint a *Hepeviridae* család *Orthohepevirinae* alcsaládjába, a *Paslahepevirus* nemzetségbe sorolják [3]. A genusban két speciest különítenek el, amelyek körül a HEV variánsai a *Paslahepevirus balayani* speciest alkotják. Az *Orthohepevirinae* alcsalád további nemzetségei az *Avihepevirus*, a *Chirohepevirus* és a *Rocahepevirus*. Ezek madarakat, denevéreket és különféle kisemlősöket fertőznek. A *Hepeviridae* családba tartozó másik alcsalád a *Parahepevirinae*, amelynek tagjait halakból mutatták ki (1. ábra).

Család	Alcsalád	Nemzetség	Species	Genotípus	Gazda
<i>Hepeviridae</i>	<i>Orthohepevirinae</i>	<i>Paslahepevirus</i>	<i>balayani</i>	HEV-A1	ember
				HEV-A2	ember
				HEV-A3	ember, sertés, vaddisznó, szarvas, nyúl
				HEV-A4	ember, sertés, vaddisznó
				HEV-A5	vaddisznó
				HEV-A6	vaddisznó
				HEV-A7	dromedár
				HEV-A8	kétpúpú teve
		<i>alci</i>	jávorszarvas		
		besorolatlan	mókuscickány		
	<i>Avihepevirus</i>	<i>magniecur</i>	háziyúk, fecske		
		<i>egretti</i>	kis kócsag		
		<i>Rocahepevirus</i>	<i>ratti</i>	HEV-C1 patkány, cickány	
				HEV-C2 görény	
				HEV-C3 mezei egér	
		<i>Chirohepevirus</i>	<i>eothernomi</i>	pocok	
			besorolatlan	hőrcsög	
<i>eptesici</i>	közönséges késeidenevér, egérfülű denevérek				
<i>Chirohepevirus</i>	<i>rhinolophi</i>	patkósdenevérek			
	<i>desmodi</i>	vérszopó denevérek			
<i>Parahepevirinae</i>	<i>Piscihepevirus</i>	<i>heenan</i>		pisztráng	

1. ábra. A *Hepeviridae* család új taxonómiája [4]

A HEV fertőzés járványtana

A HEV fertőzést sokáig csupán a trópusokra látogatók utazási betegségének tartották, azóta azonban kiderült, hogy globális jelentősége ennél jóval nagyobb. HEV fertőzések világszerte előfordulnak, és többnyire két eltérő fertőzési mechanizmus valamelyike áll a háttérükben. Fejlődő országokban, főleg Ázsia déli és délkeleti részén, Afrikában, valamint Mexikóban biztonságos ivóvíz hiányában a HEV enterálisan, elsősorban kontaminált ivóvíz útján terjed. Fejlett országokban viszont a HEV fertőzések zoonotikus eredetűek: nem megfelelően hőkezelt hús és húskészítmények a fertőzés fő forrásai [5]. Az utóbbi években patkány eredetű fertőzéseket is leírtak, azonban a transzmisszió módja ezekben az esetekben ismeretlen [6, 7]. A HEV ritkán transzfúzióval, valamint vertikálisan – anyáról gyermekre – is terjedhet. Vizsgálatok szerint Európában minden 700-9000 donációból 1 HEV pozitív [8]. Ezek a donorok többnyire tünetmentesek, sőt májenzim emelkedést sem mutatnak, ezért több országban is bevezették az immunszupprimált betegeknek adandó vér és vérkészítmények rendszeres HEV RNS szűrését.

Eddig 8 HEV genotípust, ezeken belül pedig számos szubtípust különítenek el. A szubtípusok száma feltehetően még nőni fog, mivel a detektált vírustörzsek egy jelentős hányada nem sorolható be a jelenleg elfogadott szubtípusok egyikébe sem [9, 10]. Az 1-es és a 2-es genotípus kizárólag humán kórokozók, jellemzően széklettel szennyezett ivóvízzel terjednek. Több száz, vagy akár több ezer embert érintő járványok is kialakulhatnak így, ezért a HEV fertőzések többsége feltehetően ezzel a két genotípussal történik. A HEV 1 és 2 endémiásak Ázsiában, Afrikában és Mexikóban is [11]. A 3-as és 4-es genotípusok ezzel szemben zoonotikusak. Rezervoárjaik elsősorban a házi sertés, a vaddisznó, szarvasfélék, valamint a nyúl. A fertőzés emberre az állatokkal való szoros kontaktus, vagy vírussal kontaminált húsok és húskészítmények fogyasztása útján jut át. Kontaminált vízzel öntözött friss zöldségekkel és gyümölcsökkel is történt már fertőződés.

A HEV-szeroprevalencia tanulmányonként rendkívül nagy szórást mutat. Egy 2020-ban végzett nagy metaanalízis alapján az anti-HEV IgG prevalenciája globálisan 12,47%-ra, az IgM-é 1,47%-ra, a HEV RNS-é pedig 0,2%-ra tehető. A legmagasabb Afrikában (21,76%), Ázsiában (15,8%), ezt követi Európa (9,31%), Észak-Amerika (8,05%), Dél-Amerika (7,28%) és Óceánia (5,99%). Az értékek Európán belül is széles tartományban mozognak (0,6%-52,5%), jelentős mértékben függve az alkalmazott reagenstől, a vizsgált populációtól, az országtól és azon belül a régiótól is. Ez utóbbi a helyi állattartási és étkezési szokásokkal állhat összefüggésben. A legmagasabb szeroprevalencia eredményeket Franciaországban, Németországban és Hollandiában kapták. Globálisan jellemző, hogy a szeroprevalencia korrallal emelkedik és férfiakban kissé magasabb, mint nőkben [12, 13].

A genotípusok jellegzetes földrajzi eloszlást mutatnak. Az 1-es genotípus Ázsia és Afrika trópusi vidékein, a 2-es Afrikában és Közép-Amerikában jellemző. A 3-as genotípus főleg a fejlett országokban elterjedt, de világszerte előfordul. Domináns Európában, Észak-, és Dél-Amerikában, Ausztráliában, de Ázsia nagy részén is előfordul. A 4-es genotípus Ázsiában dominál, de néhány esetben Európában (pl. Franciaország, Németország, Belgium) is kimutatták. Az 5-ös és 6-os genotípust Japánban azonosították vaddisznókban, a 7-est dromedárokban, a 8-ast pedig kétpúpú tevékben a Közel-Keleten. A 7-es genotípussal (krónikus) humán fertőződést is leírtak már.

A 3-as genotípust jelenleg 13 szubtípusba (3a-3m, illetve a nyúl eredetű 3ra) sorolják, de számos variáns egyenlőre besorolatlan a genotípuson belül. Ennek az oka, hogy ezekből a változatokból csak egy vagy két teljes vírusszekvencia áll rendelkezésre a GenBank adatbázisában. Általában elmondható, hogy kevés HEV szekvencia-adat áll rendelkezésre, ami megnehezíti a fertőzések forrásának felderítését és a keringő variánsok monitorozását. A Magyarországon előforduló hepatitis E vírus törzsek szubtípusairól szintén kevés az adat (14, 15). Az ECDC felállított egy szakértőkből álló munkacsoportot, akiknek a feladata egy online HEV szekvenciaadatbázis létrehozása volt, ami nem csak összegyűjti, hanem genotipizálni is képes a bekerülő vírusszekvenciákat. Ez lett a 2017-ben indult HEVnet, amelynek célja, hogy segítse a HEV halmozódások kivizsgálását, különböző járványügyi és klinikai vizsgálatok elvégzését, hogy nyomon követhetők legyenek a cirkuláló variánsok, felismerhetővé váljanak a trendek.

Biológiai tulajdonságok

A HEV gömbszerű virionjai 27-34 nm átmérőjűek, felszínükön tüskék figyelhetők meg. A HEV genomja lineáris, pozitív szálú, 7,2 kilobázis hosszúságú RNS. Nagyon változékony, mutációs rátája a hepatitis C víruséhoz hasonlóan magas. A gazdaszervezetben kissé eltérő genomszekvenciájú változatok sokasága, ún. kvázispeciesként van jelen. A genotípusok nukleotidsorrendje körülbelül 25%-os eltérést mutat.

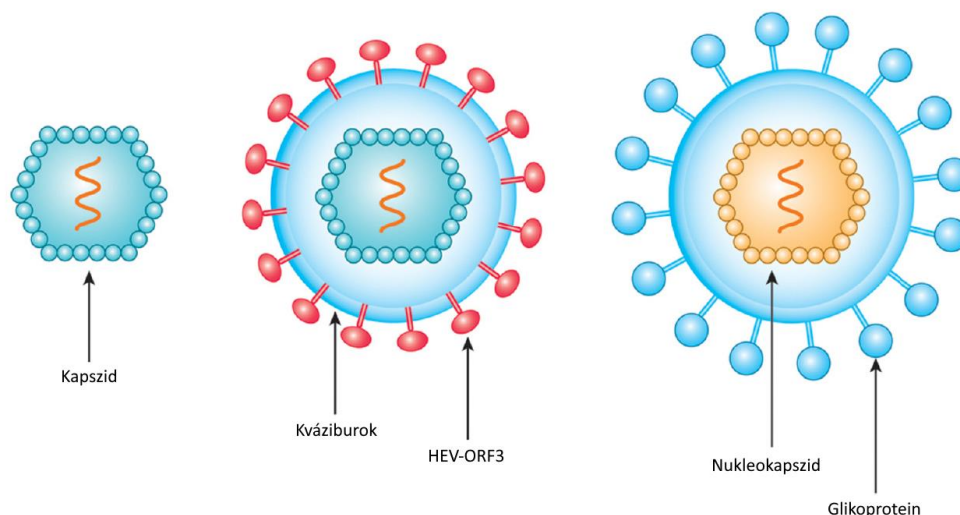
A HEV genomja az mRNS-ekhez hasonló: az 5' végén sapka, a 3' végén poli(A) farok található (2. ábra). Rövid nem translálódó régiók között három nyitott leolvasási keretet (ORF) tartalmaz, amelyek közül a genom jelentős részét kitevő ORF1 a nem strukturális proteineket, az ORF2 a kapszidfehérjét, az ORF2-vel átfedő, de eltérő keretben leolvasott ORF3 pedig egy kisméretű multifunkciós foszfoproteint kódol (MFP, vp13). Az ORF1 teszi ki a genom jelentős részét, nagyjából 5 kilobázis hosszúságú. Tartalmaz egy metiltranszferáz, egy RNS helikáz, papain-szerű cisztein proteáz és egy RNS-függő RNS polimeráz domént. Ezekon kívül egy X, egy Y és egy hipervariábilis régiót (HVR) is elkülönítenek, amelyek szerepe nem tisztázott. A HVR prolinban rendkívül gazdag szakasz, hosszát inzerciók, duplikációk, deléción módosítják. Az ORF2 protein három

domént tartalmaz: S (shell), M (middle) és P (protruding). A kapszid 90 db ORF2 dimerből épül fel. A P domének a kapszid felszínén tüskéket alkotnak, amelyek a receptorkötésért felelősek, és a neutralizáló ellenanyagok is ezeket ismerik fel. Az ORF2-ről termelődő fehérje három különböző formáját figyelték meg a gazdaszervezetben. Egy közülük a sejtben marad és valóban a felépülő kapszidokat alkotja, a másik kettő glikozilálódik és szekretálódik. Ez utóbbiak a HBV felszíni antigénjével ellentétben azonban nem alkotnak szubvirális részecskéket. A vérben jelen levő HEV antigének nagy részét ez a két ORF2 változat teszi ki, feltehetően csaliként szolgálnak az immunrendszer számára. Az ORF3 által kódolt fehérje a replikációban és a gazdaszövetből való kijutásban játszik szerepet, de ioncsatornaként is működik, valamint immunmoduláló szerepet is tulajdonítanak neki. Az 1-es genotípus esetében egy negyedik ORF-et is leírtak az ORF1-en belül [16].



2. ábra. A HEV genom felépítése [17]

Sokáig a HEV-et burok nélküli vírusként tartották számon, ma már azonban tudjuk, hogy a szervezetben a HEV a hepatitis A vírushoz hasonlóan két eltérő formában van jelen: a székletben burok nélküli, a vérben és a vizeletben pedig kváziburkos virionokként. A kváziburkos virionokat egy gazdaszövet eredetű membrán (Golgi) veszi körül. A valódi buroktól eltérően ez nem tartalmaz a felszínén virális glikoproteineket (peplomer), így a vírus antigénjei rejtve maradnak a neutralizáló ellenanyagok elől. A burok nélküli virionok nem tartalmazzák az ORF3 által kódolt vp13-at, míg a kváziburkosok igen (3. ábra). Mindkét forma fertőzőképes, de a burok nélküli forma infektivitása tízszeres a kváziburkoshoz képest. A burok nélküli változat enterálisan terjed, és a tápcsatorna valamely – eddig nem azonosított – sejtjeiben lezajlott replikáció után már burokkal ellátva kerül a vérbe, majd onnan a májba. A kváziburkos virionok enterálisan (pl. nem megfelelően hőkezelt hússal) és vérrel is bejuthatnak a szervezetbe (pl. transfúzió) és szintén a májsejtekhez jutnak. A májban termelődött kváziburkos vírusok a májsejtek apikális felszínén, majd az epekapillárisokon át jutnak a bélbe, de az epe detergens hatására elveszítik burkukat. Így a székletbe már „csupasz” formában jutnak, ezáltal jóval ellenállóbbak a környezeti hatásoknak. A burkos virionok kisebb része a májsejtek bazolaterális oldalán át a keringésbe kerül [18].



3. ábra. A burok nélküli és kváziburkos HEV, valamint egy valódi burokkal rendelkező vírus sematikus felépítése [19].

Kórlefolyás

A heveny hepatitis E az esetek túlnyomó többségében spontán gyógyul, sőt >70%-ban tünetmentesen is zajlik. Az akut megbetegedés lappangási ideje 2-8 hét. Ezután más vírushepatitisekhez hasonló tünetek jelentkezhetnek, mint a fáradékonyság, hőemelkedés, hasi panaszok, egyes esetekben sárgaság, sötétebb vizelet és világosabb színű széklet. A tünetek megjelenése előtt a vérben már kimutatható a májenzimek és a bilirubin megemelkedett szintje. A fertőzés 1-es és 2-es genotípus esetén súlyosabb lefolyású, 3-as és 4-es genotípus esetén enyhébb [18]. A 3-as és 4-es genotípus okozta májgyulladás idősebb férfiakat érint elsősorban: megfigyelték, hogy férfiakban gyakrabban alakul ki tünetekkel járó megbetegedés, ennek oka azonban nem ismert [20]. Egyes tanulmányok a 4-es genotípust virulensebbnek találták a 3-asnál.

A HEV célsejtjei elsősorban a hepatociták, amelyekhez a virionok a máj portális vénáján keresztül érnek el. A vírus a májsejtek citoplazmájában szaporodik és nem citopatogén, vagyis a máj károsodása immunmediált folyamat.

A HEV fertőzés mortalitása kb. 1%, azonban várandósokban 1-es genotípussal történt fertőzés esetén akár 20% is lehet. Várandósokban a HEV okozta fulmináns hepatitis kockázata minden trimeszterrel egyre magasabb, emellett ráadásul magzati halál és a koraszülés veszélye is fennáll. Az ilyen súlyos lefolyás háttérében álló mechanizmus még nem ismert, de kutatások összefüggést találtak az ösztrogénszint, az ösztrogén és a progeszteron receptor expressziója, valamint az anyai és magzati halálozás között. Egy *ex vivo* modell segítségével kimutatták, hogy az 1-es genotípus hatékonyabban szaporodik a placenta és az endometrium egyes sejtjeiben [21].

A hepatitis E vírus fertőzés a háttérben fennálló krónikus májbetegség esetén ACLF (acute-on-chronic liver failure, krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség) kialakulásához vezethet. A fertőzés a már fennálló

májkárosodás gyors progresszióját okozza, emellett gyakori komplikáció a szisztémás gyulladás és az ennek következtében kialakuló sokszervi elégtelenség. Az ACLF mortalitása magas, 34% körülire tehető [22].

Míg a HEV fertőzés – akár jár tünetekkel, akár nem – immunkompetens személyekben spontán gyógyul, immunszupprimált, elsősorban szervtranszplantáción átesett betegek esetében azonban krónikussá válhat. A krónikus HEV fertőzés definíciójában még nincs teljes megegyezés, mivel egyes tanulmányok szerint 3, mások szerint 6 hónap után nincs esély a vírus spontán eliminációjára. Az első krónikus HEV hordozás eseteket 2008-ban írták le máj-, illetve veseátültetésen átesett betegekben. Később hasonló lefolyást figyeltek meg szív-, és tüdőtranszplantált páciensekben, HIV pozitív, illetve reumatológiai betegekben, valamint limfoproliferatív betegségek esetén. Eddig krónikus HEV fertőzést csak 3-as és 4-es, illetve egy esetben 7-es genotípussal figyeltek meg, 1-es és 2-es genotípussal nem [23].

Emelkedett májenzim szinteket transzplantált betegekben (különösen májtranszplantáltakban) számos állapot, primer vagy reaktiválódó vírusfertőzés (EBV, CMV stb.), illetve gyógyszerek is okozhatnak. A differenciáldiagnózis fontos része a hepatitis E vírus fertőzés irányában végzett vizsgálat. Egyes vizsgálatok szerint a hepatitis E vírussal fertőződött transzplantált betegek akár 60%-a is krónikus vírushordozóvá válhat [24]. Az idült HEV fertőzés rövid időn belül fibrózishoz, cirrhosishoz és májelégtelenséghez vezethet, ezért a diagnózis gyors felállítása kulcsfontosságú.

Terápia

A HEV fertőzés kezelésére jelenleg nem létezik specifikus terápia, és az esetek túlnyomó többségében nincs is szükség kezelésre. Súlyos lefolyású fertőzés esetében, ami elsősorban 1-es és 2-es genotípusnál fordul elő, illetve ACLF során off-label ribavirint alkalmaznak, hatásosságával kapcsolatban azonban még kevés adat áll rendelkezésre ilyen betegekben. Kortikoszteroidok alkalmazása is javíthatja a májfunkciót [25]. Várandósokban a ribavirin teratogén hatása miatt kontraindikált, bár a legsúlyosabb lefolyású esetek a terhesség késői szakaszában jellemzőek, amikor az organogenezis már lezárult.

Szervtranszplantáción átesett betegekben a HEV fertőzés krónikussá válása többek között a CD4 és CD8 sejtszámmal, a transzplantáció óta eltelt idővel, és a takrolimusz alkalmazásával függ össze. Ezekben a páciensekben tehát az immunszuppresszió csökkentése jelentheti az első terápiás lehetőséget. Az eddigi adatok szerint az esetek 25-30%-ában sikerül így elérni a vírus eliminációját, ez a módszer azonban sokszor kockázatos, mivel növeli a kilökődés veszélyét.

A ribavirin alkalmazásával kapcsolatban több adat áll rendelkezésre krónikus, mint akut HEV esetében, azonban placebo kontrollált klinikai vizsgálatok eddig nem zajlottak. A rendelkezésre álló eredmények biztatóak: ribavirin terápia segítségével körülbelül 80-85%-ban sikerül tartós vírusválaszt

(sustained virological response – SVR) elérni. Az EASL (European Association for the Study of the Liver) 12 hetes terápiát javasol, amely relapszus esetén további 3 hónappal meghosszabbítható [25]. A terápia sikertelenségének lehetséges prediktoraként több tényező is szóba jött. Ilyen tényező egyrészt a vírus RNS polimerázának C-terminális régiójában talált 1634R mutáció jelenléte, amely feltehetően a hatékonyabb replikáció által biztosít evolúciós előnyt a vírusnak. A mutáció detektálható lehet már a terápia megkezdése előtt is, különösen bizonyos szubtypusok esetében (pl. 3e), azonban nem feltétlenül okozza a terápia sikertelenségét. A terápia kezdetén mért alacsonyabb limfocitaszám is összefüggésben lehet a kezelés végi relapszus előfordulásával. Egyes tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy a terápia monitorozására nem elegendő a virémia vizsgálata, a betegek székletében a HEV a virémia megszűnése után is perzisztálhat [26]. Amennyiben a 3 hónapos terápia befejeztével a székletből még mindig kimutatható a vírus, a szerzők a terápia meghosszabbítását javasolják. A terápia megkezdése utáni korai vírusválasz előre jelezheti a kezelés sikerét: amennyiben a víruskoncentrációban legalább 0,5 log csökkenés mérhető 1 hét után, az magas pozitív prediktív értékkel bír [27].

Amennyiben a beteg nem reagál a ribavirin kezelésre, vagy nem tolerálja azt, májtranszplantált betegekben 3 hónapos pegilált interferon terápia is alkalmazható. Szív-, tüdő-, illetve vesetranszplantáción átesett betegek esetében azonban az interferon nem jöhet szóba a kilökődés veszélye miatt.

Extrahepatikus manifesztációk

A májgyulladás után az akut vagy krónikus HEV fertőzés számos más szervet is érinthet. Az 1-es genotípussal fertőzött betegekben gyakran figyelnek meg pancreatitist, 3-as genotípussal történt fertőződés esetén pedig leírtak már neurológiai, hematológiai, immunológiai és vesét érintő elváltozásokat is. A pontos pathomechanizmus nem ismert, de lehet direkt vagy indirekt hatás is a háttérben. Felmerült a HEV 4-es genotípusának szerepe a férfi meddőség egyik okaként is.

Az utóbbi években a legtöbb figyelem a HEV fertőzés okozta neurológiai tünetekre irányult. A vírus jelenléte kimutatható egyes neurológiai tüneteket mutató betegek liquorjában. A HEV direkt hatására utal, hogy *in vitro* képes megfertőzni emberi idegsejteket, illetve replikálódik is bennük. Indirekt, immunmediált hatások szerepére utal viszont az, hogy egy tanulmány szerint a neurológiai tünetek szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő immunkompetens betegekben (22,6%), mint immunszupprimáltakban (3,2%). Mind a perifériás, mind pedig a központi idegrendszer érintheti a fertőzés. A leggyakrabban kimutatott kórképek a Parsonage-Turner szindróma, a Guillain-Barré-szindróma és a meningoencephalitis, valamint különféle neuropathiás elváltozások.

Más megbetegedések (cryoglobulinemia, autoimmun hepatitis, glomerulonephritis, pancreatitis, myocarditis) és a HEV fertőzés kapcsolata szintén felmerült, de további vizsgálatokat igényel [28].

Megelőzés

A HEV fertőzés megelőzésére szolgáló oltóanyag kifejlesztését nagymértékben hátráltatja, hogy a vírus tenyésztése sejt kultúráján nehézkes. Egyelőre csak az 1-es genotípus ellen áll rendelkezésre vakcina. A HEV 239 (Hecolin néven) az ORF2 239 aminosav hosszúságú szakaszát tartalmazó rekombináns oltóanyag, ami hatékonynak és biztonságosnak bizonyult, és 10 évvel ezelőtti engedélyezése óta sikerrel alkalmazzák Kínában [29]. Más vakcinajelöltekkel is zajlottak kísérletek, a klinikai fázisig azonban ezek többnyire el sem jutottak.

Az eddigi kísérletek szinte kizárólag az 1-es genotípusú HEV alkalmazásán alapultak és az eredmények azt mutatják, hogy a vakcinák elsősorban a homológ törzssel szemben nyújtanak védelmet. Az 1-es genotípus egyetlen ismert rezervoárja az ember és ez a legkonzervatívabb is a genotípusok körül. Bár a HEV genotípusok egy szerotípust alkotnak, és a kapszidot kódoló szakaszon a humán fertőzések többségét okozó 4 genotípus között több mint 85% a homológia, ez nem biztos, hogy elegendő a heterológ törzsek elleni immunitás kiváltására. További vizsgálatokat igényel, hogy a HEV 239 védettséget nyújt-e a többi genotípus ellen is, az azonban biztató, hogy 4-es genotípus ellen állatkísérletekben hatékonynak bizonyult. Ez azért különösen fontos, mert bár az 1-es és 2-es genotípus jelentős járványokat tud okozni, ma már a bejelentett HEV fertőzések többségét a zoonotikus variánsok okozzák [19].

Tovább bonyolítja a helyzetet a HEV burok nélküli és kváziburkos formája, amelyek antigenitása eltér. A vakcinakísérletek során az állatok fertőzésére székletből származó, burok nélküli virionokat alkalmaztak intravénásan, azonban a zoonotikus genotípusokkal történő természetes fertőzés során kváziburkos vírus jut a szervezetbe, hiszen a vérben és így a húsokban is elsősorban ez van jelen. A kváziburkos forma felszínén nincs jelen az ORF2 protein, ezért tehát az ORF2 alapú vakcinajelöltek hatékonysága valójában alacsonyabb lehet a vártnál. Ahogy a hepatitis A esetében is, feltehető, hogy a HEV elleni vakcinák nem előzik meg a fertőzést, csak a replikáció első körének lezajlása után fejtik ki a hatásukat, amikor már burok nélküli virionok is termelődtek.

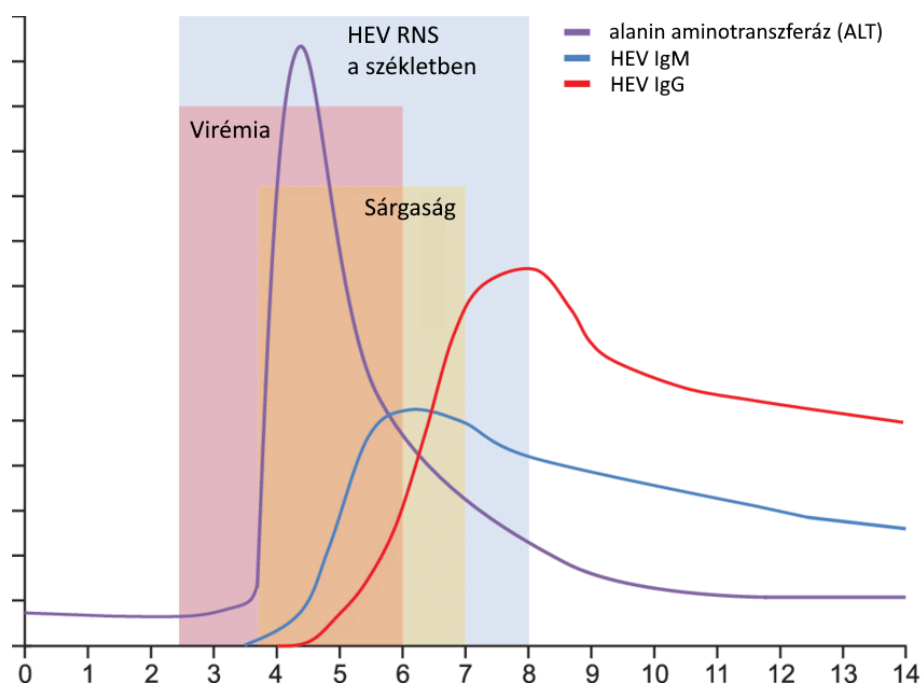
Így jelenleg a zoonotikus HEV fertőzések megelőzésére egyetlen módszer áll rendelkezésre: a rezervoár állatokból készült, fogyasztásra szánt máj, húsok, húskészítmények megfelelő hőkezelése. A megfelelő hőkezelésre nincs egységes ajánlás, mivel az erre vonatkozó kísérletek nem igazán összehasonlíthatók. A HEV hőérzékenysége függ attól, hogy honnan származik (vér, széklet), a vírust körülvevő mátrixtól (pl. hús), de feltehetően a vírus genotípusától is.

Vírusszuspenziókon végzett kísérletekben teljes inaktiválást 5 perces forralással vagy 20 percig 71°C-on tartással sikerült például elérni [30].

Laboratóriumi diagnosztika

A HEV fertőzés lappangási ideje 2-8 hét. A diagnózis felállításához leggyakrabban szerológiai vizsgálatot végeznek. A HEV ellen termelt IgM a tünetek megjelenése után nem sokkal kimutathatóvá válik legmagasabb titerét a következő 1-4 hétben éri el és 3-5 hónapig perzisztál (4. ábra). Az IgG az IgM után rövid időn belül szintén detektálhatóvá válik, és az eddigi adatok alapján hosszan, akár egy évtizednél is tovább fennmarad. Az IgM detektálása érzékeny módszer az akut HEV fertőzés kimutatására, azonban specifitása nem minden tesztnek megfelelő. Citomegalovírus, illetve Epstein-Barr vírus fertőzés esetén gyakran téves pozitív eredményt ad.

Szintén rendkívül érzékeny módszer a virális RNS kimutatása hagyományos vagy valós idejű RT-PCR-rel. A virémia viszonylag rövid: a HEV RNS a vérben a fertőződés után 2-3 héttel jelenik meg és kb. egy hónapig mutatható ki. A székletből általában valamivel tovább detektálható a vírus [31].



4. ábra. HEV markerek szintje immunkompetens betegben a fertőzéstől eltelt hetek függvényében [32].

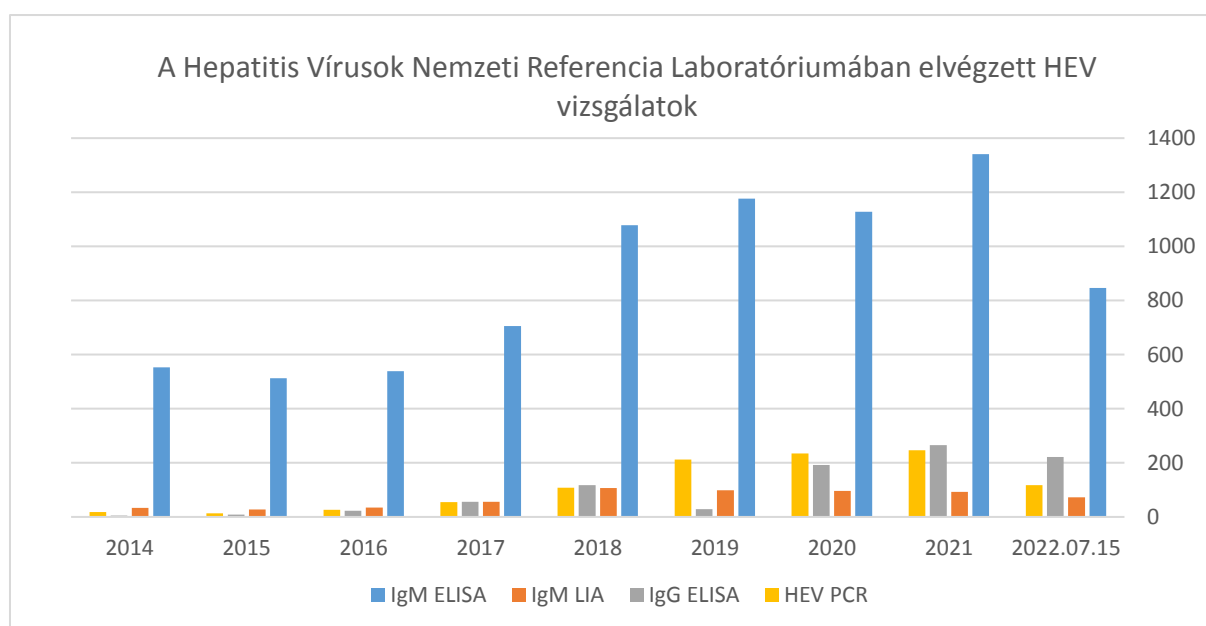
A vírus közvetlen kimutatásának különösen nagy jelentősége van immunszupprimált, főleg szervátültetett betegekben, akiknél nem minden esetben jelennek meg kimutatható ellenanyagok. Amennyiben a fertőzés krónikussá válik, a kvantitatív valós idejű RT-PCR a terápia során a vírus kópiaszámának monitorozására is alkalmas.

A HEV genom egyes szakaszainak vagy teljes genomjának szekvenálása járványügyi szempontból jelentős. Segítségével meghatározható a vírus

genotípusa és szubtípusa, részletesebb filogenetikai elemzéssel pedig akár a fertőzések lehetséges forrásáról is információt nyerhetünk.

Eredményeink

Az elmúlt években egyre nagyobb figyelem irányul a hepatitis E vírus fertőzésekre, így az NNK Hepatitis Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma is egyre több HEV irányú vizsgálatot végez. A szerológia mellett a molekuláris vizsgálatok száma is jelentősen megemelkedett, elsősorban a szervtranszplantáltak körében előforduló fertőzések miatt (5. ábra).



5. ábra. A Hepatitis Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriumában évente elvégzett HEV vizsgálatok 2014. január 1. és 2022. július 15. között.

Laboratóriumunkban a hagyományos PCR-t két évvel ezelőtt egy érzékenyebb, valós idejű mennyiségi RT-PCR-re cseréltük, amelynek pontosságát nemzetközi körvizsgálat során ellenőriztük. Így rutinszerűvé vált a ribavirinnel kezelt betegek terápiájának monitorozása. Pozitív PCR eredmény esetén a detektált vírusok genotípusának és szubtípusának meghatározását is minden betegnél elvégezzük.

A HEV RNS kimutatást 2015.01.01 és 2022.07.15 között összesen 883 beteg 1034 mintáján végeztük el. Vizsgálataink során 79 beteg 120 mintája bizonyult HEV RNS pozitívnak. Közülük 21 volt szervátültetett beteg. Négy esetben krónikus fertőzés alakult ki (2 szív-, 2 májtranszplantált beteg), egyikük ribavirin kezelés ellenére több, mint 3 évig volt HEV RNS pozitív. Két beteg csontvelő transzplantáción esett át, egy beteg akut myeloid leukémia, egy Non-Hodgkin lymphoma, egy pedig reumatoid arthritisre kapott metothrexát + rituximab kezelés miatt volt immunszupprimált. Két beteg vizsgálatát felső végtagi neurológiai tünetek miatt kérték. A legtöbb esetben sajnos a beküldő nem tüntetett



fel semmilyen előzményt a vizsgálatkérő lapon, három betegnél azonban szerepelt az anamnézisben lehetséges fertőzőforrásként valamilyen húsfogyasztás (vadhús, háztáji, disznótoros).

A kimutatott vírusok közül 56 esetben sikerült a genotípust és a szubtípust meghatározni. Ahogy a fejlett országokra jellemző, hazánkban is a zoonotikus 3-as genotípus szubtípusai domináltak: a 3a (n=15), 3c (n=15) és 3e (n=13) voltak a leggyakoribbak, de találtunk 3f, 3g, 3h, 3i, illetve nyúlból származó 3ra szubtípust is.

Mivel rövid, néhány száz bázis hosszúságú genomszakaszokat használva a szubtipizálás eredménye esetenként bizonytalan, a jelenlegi irányelvek szerint a vírusgenomok egészének szekvenálása javasolt, ami lehetővé teszi esetleges rekombinánsok felismerését is. Ezért 2022-ben bevezettük a HEV genomok új-generációs szekvenálását Illumina MiSeq platformon. Eddig 23 teljes genomot sikerült meghatároznunk, a többi vírus szekvenálása jelenleg is folyamatban van. Célunk az, hogy hazai adatokkal bővítsük a HEVnet adatbázisát, illetve saját szekvencia-adatbázist is létrehozzunk, segítve ezzel a molekuláris epidemiológiai vizsgálatokat.

Irodalomjegyzék:

1. Balayan M S, 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. doi: 10.1159/000149370
2. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
3. Purdy MA, Drexler JF, Meng X, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022, *Journal of General Virology*, (in press)
4. Wang B, Yang XL. Chirohepevirus from Bats: Insights into Hepatitis E Virus Diversity and Evolution. *Viruses*. 2022; 14(5):905. Published 2022 Apr 27. doi:10.3390/v14050905
5. Khuroo MS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9):253. Published 2016 Sep 20. doi:10.3390/v8090253
6. Sridhar S, Yip CCY, Wu S, et al. Rat Hepatitis E Virus as Cause of Persistent Hepatitis after Liver Transplant. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(12):2241-2250. doi:10.3201/eid2412.180937
7. Rivero-Juarez A, Frias M, Perez AB, et al. Orthohepevirus C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: First report in Europe [published online ahead of print, 2022 Feb 12]. *J Hepatol*. 2022; S0168-8278(22)00075-7. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.028
8. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother*. 2019; 46(2):95-103. doi:10.1159/000499121
9. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol*. 2016; 97(3):537-542. doi:10.1099/jgv.0.000393
10. Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *J Gen Virol*. 2020; 101(7):692-698. doi:10.1099/jgv.0.001435
11. Kmush B, Wierzba T, Krain L, Nelson K, Labrique AB. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis*. 2013;33(1):15-29. doi:10.1055/s-0033-1338111
12. Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020; 40(7):1516-1528. doi:10.1111/liv.14468
13. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*. 2016;8(8):211. Published 2016 Aug 6. doi:10.3390/v8080211
14. Forgách P, Nowotny N, Erdélyi K, et al. Detection of hepatitis E virus in samples of animal origin collected in Hungary. *Vet Microbiol*. 2010; 143(2-4):106-116. doi:10.1016/j.vetmic.2009.11.004
15. Pankovics P, Némethy O, Boros Á, Pár G, Szakály P, Reuter G. Four-year long (2014-2017) clinical and laboratory surveillance of hepatitis E virus infections using combined antibody, molecular, antigen and avidity detection methods: Increasing incidence and chronic HEV case in Hungary. *J Clin Virol*. 2020; 124:104284. doi:10.1016/j.jcv.2020.104284



16. LeDesma R, Nimgaonkar I, Ploss A. Hepatitis E Virus Replication. *Viruses*. 2019;11(8):719. Published 2019 Aug 6. doi:10.3390/v11080719
17. van Tong H, Hoan NX, Wang B, Wedemeyer H, Bock CT, Velavan TP. Hepatitis E Virus Mutations: Functional and Clinical Relevance. *EBioMedicine*. 2016; 11:31-42. doi:10.1016/j.ebiom.2016.07.039
18. Lin S, Zhang YJ. Advances in Hepatitis E Virus Biology and Pathogenesis. *Viruses*. 2021;13(2):267. Published 2021 Feb 9. doi:10.3390/v13020267
19. Nan Y, Wu C, Zhao Q, Sun Y, Zhang YJ, Zhou EM. Vaccine Development against Zoonotic Hepatitis E Virus: Open Questions and Remaining Challenges. *Front Microbiol*. 2018;9:266. Published 2018 Feb 19. doi:10.3389/fmicb.2018.00266
20. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(12):1200-1205. doi:10.1097/MEG.0b013e32834ca4da
21. Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, et al. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat Commun*. 2018; 9(1):4748. Published 2018 Nov 12. doi:10.1038/s41467-018-07200-2
22. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Sep; 3(3):225-30. doi: 10.1016/j.jceh.2013.08.013. Epub 2013 Sep 16. PMID: 25755504; PMCID: PMC3940130.
23. von Wulffen M, Westhölter D, Lütgehetmann M, Pischke S. Hepatitis E: Still Waters Run Deep. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6(1):40-47. doi:10.14218/JCTH.2017.00030
24. 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):1481-1489. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.050
25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256-1271. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.005
26. Marion O, Lhomme S, Del Bello A, et al. Monitoring hepatitis E virus fecal shedding to optimize ribavirin treatment duration in chronically infected transplant patients. *J Hepatol*. 2019;70(1):206-209. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.011
27. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, et al. An Early Viral Response Predicts the Virological Response to Ribavirin in Hepatitis E Virus Organ Transplant Patients. *Transplantation*. 2015;99(10):2124-2131. doi:10.1097/TP.0000000000000850
28. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020; 26(1):16-23. doi:10.3350/cmh.2019.0082
29. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. 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 Sep 11; 376(9744):895-902. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6. Epub 2010 Aug 20. PMID: 20728932.
30. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Ricci, A, Allende, A, Bolton, D, Chemaly, M, Davies, R, Fernandez Escamez, PS, Herman, L, Koutsoumanis, K, Lindqvist, R, Nørrung, B, Robertson, L, Ru, G, Sanaa, M, Simmons, M, Skandamis,



- P, Snary, E, Speybroeck, N, Ter Kuile, B, Threlfall, J, Wahlström, H, Di Bartolo, I, Johne, R, Pavio, N, Rutjes, S, van der Poel, W, Vasickova, P, Hempen, M, Messens, W, Rizzi, V, Latronico, F and Girones, R, 2017. Scientific Opinion on the public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal* 2017; 15(7):4886, 89 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4886>
31. Osterman A, Nitschko H, Eberle J, Campe H. Diagnostics and importance of hepatitis E virus infections. *LaboratoriumsMedizin*. 2015; 39(s1): 000010151520150070. <https://doi.org/10.1515/labmed-2015-0070>
32. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119837162. Published 2019 Apr 3. doi:10.1177/2049936119837162