

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

1 мая 2015, 90-й год издания
N 18, 2015, 90, 185–200
<http://www.who.int/wer>

Вакцина против гепатита Е: документ по позиции ВОЗ, май 2015 г.

Вступление

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции организации в отношении вакцин и их комбинаций против болезней, имеющих значение для международного здравоохранения. Эти документы, которые касаются, в основном, использования вакцин в широкомасштабных программах иммунизации, обобщают основную информацию по соответствующим болезням и дают заключение по текущей позиции ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем изучаются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Для систематической оценки качества имеющихся данных используется методология GRADE. Описание процесса разработки документа по позиции ВОЗ в отношении вакцин можно найти на сайте http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Документы по позиции ВОЗ в отношении вакцин в основном предназначены для использования сотрудниками национальных органов здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп по вакцинам, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Это первый документ по позиции ВОЗ в отношении вакцины против гепатита Е. Он сконцентрирован преимущественно на имеющихся данных в отношении только лицензированной в настоящее время вакцины против гепатита Е. Рекомендации по использованию этой вакцины обсуждались СКГЭ в октябре 2014 года; данные, представленные на этом совещании можно найти на сайте: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/en/>

Общие сведения

Эпидемиология

Распространение болезни и ее бремя

Вирус гепатита Е (ВГЕ) является основной причиной возникновения острого вирусного гепатита в развивающихся странах. На основании проведенного исследования глобальное бремя заболевания, вызванного генотипами ВГЕ 1 и 2, составляет примерно 20,1 миллиона случаев инфекции ВГЕ; 3,4 миллиона клинических случаев, 70 000 смертельных исходов и 3000 мертворождений ежегодно¹.

Эпидемиология и клинические проявления заболевания ВГЕ значительно варьируют в зависимости от географического положения, что, в основном, связано с различной циркуляцией генотипов ВГЕ^{2,3,4}. Спорадические случаи гепатита Е или вспышки заболевания были выявлены минимум в 63 странах, в половине из которых были зарегистрированы большие вспышки заболевания⁴. Также имеются страны, в которых не регистрировалось ни спорадических случаев, ни вспышек, но в которых регистрировались серологические данные, указывающие на наличие инфекции ВГЕ в прошлом, что дает право полагать, что ВГЕ-инфекция может быть эндемичной.

В основном инфицирование человека вызывают генотипы ВГЕ 1 и 2, в то время как генотипы 3 и 4 инфицируют преимущественно млекопитающих животных, иногда с наблюдавшейся передачей инфекции людям. Генотип 1 является преобладающим генотипом ВГЕ, и он широко распространен в нескольких странах Азии и Африки. Генотип 1 также был выявлен среди местных случаев гепатита Е в Южной Америке. В Европе, Северной Америке и Австралии случаи, вызванные генотипом 1, наблюдались среди лиц, посетивших Азию или Африку. Распространение генотипа ВГЕ 2 локальное, при котором большинство случаев зарегистрировано в Мексике, Нигерии, Намибии и нескольких других странах Западной Африки⁵. Несмотря на то, что генотип ВГЕ 3 в основном распространен среди свиней, клинические вероятные случаи инфекции среди людей, вызванной этим генотипом, были зарегистрированы практически во всех индустриально развитых странах. В последние годы циркуляция генотипа ВГЕ 4 отмечалась среди животных в Индии и Китае, а также была обнаружена в нескольких европейских странах; большинство случаев инфекции среди людей, вызванной генотипом ВГЕ 4, было зарегистрировано в материковой части Китая и на Тайване.

Путь передачи

Общее бремя заболевания, вызванного гепатитом Е, является наибольшим в тех странах мира, в которых наблюдается нехватка чистой питьевой воды, так как употребление контаминированной фекалиями питьевой воды является основным путем передачи ВГЕ¹. В этих регионах доминируют генотипы ВГЕ 1 и 2. Спорадические случаи заболевания наблюдаются в эндемичных странах с периодически возникающими большими эпидемиями, обычно связанными с контаминацией водных источников. В индустриально развитых странах, где бремя заболевания значительно ниже, зоонозный путь передачи, в основном, в результате употребления сырого или недооваренного мяса считается возможным путем передачи, и генотип ВГЕ 3 является доминирующим в этих странах³. Передача генотипа ВГЕ 4 также происходит, как считается, путем, в основном, употребления инфицированного мяса животных. Нет данных о половом пути передачи ВГЕ³. При беременности ВГЕ передается от матери плоду, что приводит к неблагоприятным исходам в отношении плода⁶. Передача ВГЕ при переливании крови возможна, и этот факт хорошо документирован; однако его влияние на общее бремя заболевания ограничено^{3,7,8}.

Эндемические/эпидемические особенности

В развивающихся странах, где генотипы ВГЕ 1 и 2 вызывают гепатит Е, болезнь в основном поражает молодых взрослых (в возрасте 15 – 39 лет), преимущественно мужского пола. Среди беременных женщин гепатит, вызванный генотипом ВГЕ 1, приводит к высокой смертности. Соотношение случаев инфекции с клиническими проявлениями и бессимптомных случаев, по оценкам, составляет от 1:2 до 1:10 или более в случае возникновения вспышек и может зависеть от возраста, в котором произошло инфицирование. Инфицирование ВГЕ происходит в детском возрасте, и вероятность развития заболевания с клиническими проявлениями возрастает с возрастом⁹. При вспышках водного происхождения у детей может развиваться тяжелая форма гепатита Е в

результате ко-инфицирования вирусом гепатита А¹⁰. Хотя вспышки ВГЕ водного происхождения могут стать причиной возникновения большого числа случаев за короткий период времени, большинство случаев гепатита Е в развивающихся странах наблюдается в виде небольших кластеров или возникает в результате спорадической передачи вируса. Факторы риска возникновения спорадических случаев гепатита Е пока недостаточно понятны, хотя контаминация воды может играть в этом свою роль.

Вспышки гепатита Е водного происхождения были зарегистрированы, по крайней мере, в 30 странах 3-х континентов (Азии, Африке и Северной Америке [Мексика]); все эти вспышки были вызваны генотипами ВГЕ 1 и 2. Большие вспышки гепатита Е водного происхождения часто наблюдаются на Индийском субконтиненте¹¹. В последние годы было зарегистрировано большое число вспышек, вызванных генотипом ВГЕ 1, в лагерях перемещенных лиц (беженцев) в Африке, что привело к значительной заболеваемости и смертности. Лица, находящиеся в таких лагерях, могут не иметь адекватного доступа к чистой воде и находиться в антисанитарных условиях, что является высоким риском воздействия инфекционной дозы вируса. Имеются некоторые данные, что другие пути передачи, включая контактную передачу вируса от человека человеку, могут оказать влияние на продолжительность вспышек, особенно среди перемещенных групп населения¹². Существуют единичные данные о том, что гепатит Е наблюдается среди медицинских работников развивающихся стран, которые работали на вспышке в подобной ситуации.

В индустриально развитых странах основной причиной гепатита Е является генотип ВГЕ 3, и заболевание больше распространено среди лиц более старшего возраста. При этом среди заболевших отмечается значительное преобладание лиц мужского пола (около двух третей случаев)¹³. Гепатит Е, вызванный генотипом ВГЕ 3, обычно наблюдается в территориях, в которых генотипы 1 и 2 не эндемичны. В этих территориях инфицирование генотипом 1 обычно происходит только в результате завоза из стран, в которых он преобладает. Практически все завозные случаи регистрируются среди путешествующих лиц, хотя несколько случаев возникло в результате вторичной передачи.

Генотип ВГЕ 4 преобладает в материковой части Китая и на Тайване, и отдельные случаи наблюдались в некоторых европейских странах. Имеются ограниченные данные о клинических проявлениях заболевания, вызванного генотипом ВГЕ 4; считается, что они сходны с заболеваниями, вызываемыми генотипами ВГЕ 1 и 2, хотя они более легкие.

В развитых странах большие вспышки гепатита Е зарегистрированы не были. Однако несколько небольших кластеров случаев, связанных с передачей пищевого происхождения, имели место в Европе и Японии¹⁴.

Возбудитель

ВГЕ является РНК-содержащим вирусом и входит в семейство *Hepeviridae*. Известны 4 генотипа, которые инфицируют млекопитающих хозяев (генотипы 1, 2, 3 и 4), которые относятся к одному серотипу. Вирусный геном включает в себя 3 открытых рамки считывания (ORF1–3). Из них ORF2 кодирует белок вирусного капсида, который является целью для нейтрализующих антител против ВГЕ¹⁵. Вирус относительно стабилен в окружающей среде¹⁶, чувствителен к повышенной температуре, воздействию хлорирования и ультрафиолетовым лучам^{17, 18}.

Заболевание

Клинические проявления гепатита Е (все генотипы) сходны с картиной острого вирусного гепатита, вызванного другими гепатотропными вирусами. Однако у иммунокомпетентных

лиц острое заболевание наблюдается нечасто, и болезнь протекает в легкой форме. Инкубационный период колеблется от 15 до 60 дней и в среднем составляет 40 дней¹⁹. У инфицированных ВГЕ лиц наблюдается широкий спектр клинических проявлений заболевания: от бессимптомной инфекции до тяжелого гепатита с желтухой и даже фульминантного гепатита. Инфицирование генотипом ВГЕ 1 ассоциируется более часто с фульминантным гепатитом и смертельным исходом среди беременных женщин и лиц, уже имеющих хроническое заболевание печени. Степень распространения такого острого заболевания, наблюдаемого в случае инфицирования генотипами 2 и 4, недостаточно задокументирована. В регионах, в которых заболевание в основном связано с генотипом 3, ВГЕ является причиной возникновения тяжелого заболевания, включая хронический гепатит E, у лиц с ослабленным иммунитетом. Хроническая инфекция не наблюдается среди здоровых индивидуумов. Исследования, проведенные среди приматов, показали связь между количеством попадающего в организм вируса и иммунным ответом хозяина, а также степенью поражения печени²⁰.

Определенные подгруппы населения в результате инфицирования ВГЕ имеют больший риск развития тяжелого заболевания. К ним относятся беременные женщины, лица с уже имеющимися заболеваниями печени и лица с ослабленным иммунитетом¹¹. В связи с особенностями условий проживания, включая перенаселенность и плохие санитарно-гигиенические условия, среди перемещенных лиц и беженцев наблюдается наибольшая пораженность при возникновении вспышки.

Путешествующие из индустриально развитых стран в территории, где гепатит E эндемичен, подвергаются риску воздействия вируса в случае, если водные источники там контаминированы.

Во время эпидемий фульминантный гепатит E наблюдается в непропорционально высокой степени среди беременных женщин^{6, 21, 22}. Обычно заболевание тяжелее всего протекает во время третьего триместра беременности^{23, 24}. В то время как смертность от гепатита E среди обычного населения составляет от 0.1 до 4% среди женщин в третьем триместре беременности, она может колебаться от 10 до 50%. Точный механизм, объясняющий такую непропорционально высокую смертность среди беременных женщин, неясен²⁵. Причинами смерти являются молниеносная печеночная недостаточность и гинекологические осложнения, включая обильное кровотечение²¹. Инфекция, вызванная генотипом ВГЕ 1, во время беременности также ассоциируется с неблагоприятными исходами для плода, включая выкидыш, преждевременные роды и мертворождение¹¹.

У лиц с имеющимися хроническими заболеваниями печени имеется склонность к развитию тяжелого гепатита в результате инфицирования ВГЕ. У лиц с запущенными заболеваниями печени, включая цирроз, может развиваться острая печеночная недостаточность в результате инфицирования ВГЕ¹¹. Бремя острой печеночной недостаточности, развивающейся в результате инфицирования ВГЕ пациентов с уже имеющимся хроническим заболеванием печени, неизвестно.

Инфицирование ВГЕ лиц, получающих лечение, подавляющее иммунитет, после пересадки органов или костного мозга, а также лиц с тяжелым иммунодефицитом другого происхождения, ассоциируется с риском развития хронического гепатита E²⁶. ВИЧ-инфицированные пациенты не подвергаются повышенному риску инфицирования ВГЕ; число острых заболеваний в группах этих лиц низкое, и лишь несколько случаев хронического заболевания было зарегистрировано^{27, 28, 29}.

Лица с ослабленным иммунитетом, особенно лица, которым была проведена трансплантация органа и которые получают терапию, подавляющую иммунитет, могут не справиться с вирусом, что приводит к развитию хронической ВГЕ-инфекции (продолжающейся >6 месяцев). Клинические проявления и развитие хронического гепатита Е варьируют, в некоторых случаях за достаточно короткий период времени может развиваться выраженный фиброз тканей печени.

Не так давно вспышки наблюдались среди перемещенных лиц в Судане, Чаде и Уганде^{5, 30, 31}. Первая серологически подтвержденная вспышка, задокументированная в Африке, наблюдалась среди беженцев из Анголы в Намибии в 1983 году. Во время недавней вспышки на севере Уганды был зарегистрирован высокий показатель смертности среди детей в возрасте <2 лет³⁰, однако причина случаев смерти среди этих детей не была проверена. Как и вспышка на севере Уганды в 2007 году, вспышка в Судане также началась в сезон дождей с высоким уровнем пораженности (7.4%) среди лиц, находившихся в лагере, а также высокой смертностью среди беременных женщин (10.4%)³¹. Серологическое выборочное обследование, проведенное во время этой вспышки, показало, что более половины жителей не имели подтверждения инфицирования ВГЕ ни в прошлом, ни в недавнем времени, давая возможность полагать, что эти лица оставались неинфицированными. Обе вспышки в Уганде и Южном Судане продолжались больше года, показывая, что осуществление профилактических и контрольных мер во время таких вспышек может быть сложным.

Диагностика и лечение

Биохимические лабораторные изменения показателей при остром гепатите Е сходны с таковыми при гепатитах, вызванных другими вирусами. Лабораторная диагностика недавно перенесенной инфекции ВГЕ основывается на определении специфических для ВГЕ антител класса IgM, недавно появившегося или многократно возросшего титра специфических антител класса IgG или выявлении РНК ВГЕ в пробах крови³². Однако качественные характеристики (чувствительность и специфичность) различных имеющихся в настоящее время коммерческих тест-систем для определения анти-ВГЕ антител субоптимальны. В одном исследовании, при котором сравнивались 6 различных тестов, чувствительность индивидуальных тестов колебалась от 72 до 98%, а специфичность - от 78 до 96%; более того, коэффициент каппа по соответствию результатов разных пар тестов варьировал от 0.42 до 0.80³³.

Руководства ВОЗ по лечению гепатита Е нет. Лечение острого гепатита Е обычно поддерживающее. Хронический гепатит Е у пациентов после трансплантации органов, которые получают иммунодепрессанты, успешно лечился путем отмены или снижения дозы иммунодепрессантов, применения рибавирина, интерферона или комбинации этих мер^{34, 35}.

Естественно приобретенный иммунитет

Перенесенная в прошлом инфекция ВГЕ характеризуется наличием специфических антител класса IgG в отношении протеина вирусного капсида, которые могут обеспечить защиту от реинфекции; однако защитные титры и продолжительность защиты неясны. В Кашмире при проведении серологического наблюдения за 47 лицами, которые перенесли гепатит Е во время вспышки 1978 года, было обнаружено, что у 47% из них имелись определяемые антитела против ВГЕ класса IgG через 14 лет после инфицирования³⁶. В другом исследовании у 100% лиц сохранились признаки перенесенного заболевания через 5 лет³⁷. Однако значимость персистенции антител четко не установлена, так как субъекты изучения проживали в гиперэндемичных территориях, в которых не может быть исключена возможность множественного реинфицирования.

Данные о том, что распространенность антител против ВГЕ класса IgG среди населения не достигает очень высокого уровня, наблюдаемого при гепатите А, и тот факт, что пораженность выше среди лиц молодого и лиц среднего возраста, дают возможность полагать, что инфекция, перенесенная в раннем возрасте, не обеспечивает пожизненной защиты, или что инфицирование происходит на более поздних этапах жизни. Интерпретация этих данных осложняется повторением вспышек в странах, в которых предшествующие эпидемии должны были бы привести к формированию достаточного уровня коллективного иммунитета для предотвращения вспышек заболевания в дальнейшем. Продолжительность наличия антител против ВГЕ класса IgG и защиты обеспечивается за счет естественно приобретенных антител и имеет важное значение в отношении долгосрочной эффективности вакцины.

Вакцина

По крайней мере 11 экспериментальных вакцин против ВГЕ прошли испытания на приматах, зараженных вирусом. Однако только 2 из этих вакцин дошли до стадии клинических испытаний на человеке, одна из которых, Necolin®, была разработана и произведена компанией Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd. в Китае. Эта вакцина была лицензирована в Китае в декабре 2011 года для использования среди лиц в возрасте ≥ 16 лет. Производитель рекомендует использовать эту вакцину среди лиц высокого риска инфицирования ВГЕ, включая тех, кто работает в животноводстве, производит продукты питания, а также среди студентов, военнослужащих, женщин детородного возраста и лиц, путешествующих в эндемичные территории³⁸. На сегодняшний день эта вакцина не была лицензирована в других странах или территориях.

Другая экспериментальная вакцина, которая дошла до клинических испытаний (rHEV, созданная на базе 56 kDa капсидного белка), не подверглась дальнейшей коммерческой разработке³⁹.

Характеристика вакцины, ее состав, дозировка, введение, хранение

Necolin® основана на рекомбинантном белке ВГЕ 239 аминокислоты, соответствующем аминокислотам 368–606 открытой рамки считывания 2 (ORF2), который кодирует капсидный белок ВГЕ. Аминокислотная последовательность получена из генотипа 1 Китайского штамма ВГЕ⁴⁰. ВГЕ 239 экспрессирован в *Escherichia coli*. Затем рекомбинантный антиген очищен с использованием Triton X-100 и мочевины и диализирован с участием солевого буферного фосфата для обеспечения ренатурации белка, с последующей очисткой путем гелевой фильтрации и высококачественной жидкой хроматографии⁴¹. Белок формирует гомодимер и представляет собой ~23 нм частиц. Эти диметрические частицы имеют неровности на поверхности, которые соответствуют выступающей поверхности капсида ВГЕ, что, как полагают, является основой для возникновения специфических нейтрализующих антител.

Каждая доза вакцины ВГЕ 239 объемом 0,5 мл содержит 30 мкг очищенного рекомбинантного антигена ВГЕ, плюс хлорид натрия, гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат калия, 0,8 мг гидроксида алюминия, 25 мкг тиомерсала и воду для инъекции. Препарат представляет собой суспензию белого цвета, каждая его доза расфасована в саморазрушающемся готовом к использованию шприце (один в упаковке, объем упаковки = 100 см³). Производитель рекомендует вводить 3 дозы вакцины внутримышечно в возрасте 0, 1 и 6 месяцев.

В соответствии с рекомендацией производителя вакцина должна храниться при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от воздействия прямых солнечных лучей месте. При соблюдении условий хранения срок годности вакцины составляет 36 месяцев, хотя вакцина остается стабильной в течение минимум 45 месяцев. Препарат не получил одобрения для расфасовки в многодозовые флаконы. Анализ серий нерасфасованного препарата, а также анализ готового продукта показали, что при температуре от 30 до 37 °С вакцина остается стабильной в течение 2 месяцев. Воздействие этой температуры в течение более длительного периода времени не изучалось. В нынешней форме выпуска вакцина не сопровождается флаконным термоиндикатором.

Иммуногенность

Иммуногенность вакцины ВГЕ 239 среди людей изучалась в рамках Фазы II⁴² и Фазы III исследования⁴³. Вакцина высоко иммуногенна, почти все реципиенты демонстрировали сероконверсию после введения 3-х доз вакцины по схеме 0, 1 и 6 месяцев. Ограниченные данные показывают, что 2 дозы (в 0 и 6 месяцев или в 0 и 1 месяц) также вызывают высокий уровень сероконверсии, хотя и с более низкими титрами антител⁴⁴.

При проведении Фазы Ia исследования среди здоровых серонегативных лиц в возрасте 16–55 лет изучались календарь прививок и дозировка вакцины среди 457 взрослых и 155 учеников средней школы⁴². В отношении исследования, касающегося календаря прививок, случайно выбранным субъектам вводились 2 дозы по 20 мкг каждая внутримышечно в возрасте 0 и 6 месяцев или 3 дозы по 20 мкг в возрасте 0, 1 и 6 месяцев, в то время как контрольная группа получала вакцину против гепатита В в возрасте 0, 1 и 6 месяцев. У лиц, получавших вакцину ВГЕ 239, уровни сероконверсии были 98% при получении 2-х доз вакцины и 100% при получении 3-х доз вакцины по сравнению с 8% в контрольной группе. Средняя геометрическая концентрация (GMCs) антител при введении 3-х доз вакцины была в два раза выше, чем при введении 2-х доз вакцины [GMC 15.9 World Health Organization Units per millilitre [Wu/ml] (95% ДИ: 13.8–18.2) против 8.6 Wu/ml (95% ДИ: 6.5–11.3)].

В компоненте исследования в Фазе Ib, касающегося увеличения дозы вакцины, реципиенты получали 3 дозы препарата, каждая из которых содержала 10, 20, 30 или 40 мкг, в возрасте 0, 1 и 6 месяцев. При этом исследовании уровни индуцированных антител у ранее серонегативных молодых взрослых (в возрасте 16–19 лет) при введении 3-х доз вакцины прогрессивно повышались от 10.1 до 23.4 Wu/мл по мере увеличения дозы вводимой вакцины от 10 до 40 мкг, но различия между 3 наиболее высокими дозами не достигли статистической значимости. GMC антител против ВГЕ в вакцинированных группах (15.9 Wu/ml) была ниже, чем в пробах сыворотки пациентов с гепатитом Е в анамнезе (43.4 Wu/ml), но выше, чем у здоровых лиц, серопозитивных в отношении ВГЕ без заболевания гепатитом в анамнезе (0.76 Wu/ml).

В большом исследовании в Фазе III, в котором принимало участие примерно 113 000 лиц⁴³, были получены пробы сыворотки до вакцинации ВГЕ 239 и через 1 месяц после введения третьей дозы вакцины от 11 165 лиц (подгруппа для изучения иммуногенности), среди которых 5 567 лиц получили ВГЕ 239 и 5 598 - плацебо. В группе вакцинированных 98.7% лиц имели 4-кратное или даже большее повышение концентрации антител после вакцинации по сравнению с 2.1% в контрольной группе; увеличение в последней группе, скорее всего, было обусловлено субклинической формой ВГЕ-инфекции. GMC антител против ВГЕ в группе вакцинированных увеличилось с 0.14 Wu/ml до 19.0 Wu/ml (95% ДИ: 18.6–19.4).

Позднее был проведен отдельный анализ иммуногенности вакцины среди лиц, с имеющимся хроническим гепатитом В, которые были включены в Фазу III исследования⁴⁵. На 7 месяце HBsAg-позитивные и HBsAg-негативные лица имели сходные показатели анти-ВГЕ сероконверсии (98.34% и 98.7% соответственно) и уровни анти-ВГЕ IgG после вакцинации [19.3 Wu/ml (95% ДИ: 17.7–21.1) и 19.0 Wu/ml (95% ДИ: 18.6–19.4) соответственно]. Ответы в виде выработки антител были сходными среди HBsAg-позитивных и среди HBsAg-негативных лиц, независимо от их базового анти-ВГЕ статуса.

Иммуногенность вакцины среди лиц в возрасте <16 лет и >65 лет не изучалась, так же как и среди населения высокого риска возникновения тяжелого гепатита Е, например, лиц с имеющимися хроническими заболеваниями печени или лиц с ослабленным иммунитетом. Иммуногенность вакцины в случае ее подкожного или внутрикожного введения или в ускоренном режиме в возрасте 0, 1 и 2 месяцев не изучалась.

Эффективность

Оценка действенности вакцины ВГЕ 239 проводилась в рамках рандомизированного испытания в Фазе II⁴² и рандомизированного клинического испытания в Фазе III⁴³. Вакцина защищает от симптоматической ВГЕ-инфекции с очень высоким показателем эффективности⁴⁶. Данные в отношении этой защиты в основном относятся к гепатиту, вызванному генотипом ВГЕ 4; данные в отношении защиты от заболеваний, вызванных другими генотипами ВГЕ, пока еще либо очень ограничены (генотип 1) или отсутствуют (генотипы 2 и 3). Вакцина может эффективно снизить, но не элиминировать риск развития бессимптомной инфекции⁴⁷.

При проведении испытания в Фазе II относительно дозировки и календаря прививок проводился мониторинг возникновения новых случаев ВГЕ-инфекции как вторичных результатов последующего исследования для доказательства спонтанной сероконверсии или >3-кратного повышения уровня анти-ВГЕ антител класса IgG в парных сыворотках⁴². Среди 151 лиц контрольной группы, получивших вакцину против гепатита В, у 20 была впервые выявлена ВГЕ-инфекция, включая 17 случаев с анти-ВГЕ сероконверсией и 3 случая, которые показали >3-кратное повышение уровня анти-ВГЕ антител класса IgG (6, 19 и 78-кратное соответственно). Среди 306 лиц, получивших вакцину ВГЕ 239 (либо 2 дозы в возрасте 0 и 6 месяцев или 3 дозы в возрасте 0, 1 и 6 месяцев), у 13 была выявлена новая ВГЕ-инфекция, включая 3 со спонтанной сероконверсией и 10 с >3-кратным повышением уровня анти-ВГЕ антител между дозами вакцины, что не может быть связано с введением вакцины. Частота появления новых случаев ВГЕ-инфекции среди вакцинированных лиц была значительно ниже, чем в контрольной группе, что дает право полагать, что введение ≥ 2 -х доз вакцины может предотвратить новые случаи ВГЕ-инфекции. Однако ни у одного из 20 человек в контрольной группе и из 13 вакцинированных лиц, у которых наблюдались новые случаи ВГЕ-инфекции, что проявилось в появлении спонтанной сероконверсии, не было признаков какого-либо заболевания, похожего на гепатит.

При проведении двойного слепого рандомизированного полевого испытания в Фазе III 112 604 случайно выбранным здоровым взрослым в возрасте 16-65 лет вводились 3 дозы вакцины ВГЕ 239 в дозе 30 мкг или плацебо (вакцина против гепатита В) внутримышечно в возрасте 0, 1 и 6 месяцев⁴³. Обе группы находились под наблюдением в течение 19 месяцев с целью выявления случаев гепатита путем проведения активного эпиднадзора за гепатитами, осуществляемого 205 пунктами дозорного эпиднадзора, включая 162 общинные клиники, 30 частных клиник, 11 центральных больниц, расположенных в районах и 2 центральные больницы, расположенные в больших городах. Первичным

показателем эффективности было предотвращение гепатита E, который определялся по соответствию 3-м условиям: (i) конституциональные симптомы (утомляемость, потеря аппетита или то и другое) в течение минимум 3 дней, (ii) повышенное количество аланин-аминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови - в ≥ 2.5 раза выше нормы и (iii) доказательство наличия ВГЕ-инфекции (положительный тест на анти-ВГЕ антитела класса IgM или ВГЕ РНК, ≥ 4 -кратное повышение анти-ВГЕ антител класса IgG или обоих) по протоколу у населения в течение 12 месяцев, начиная с 31-го дня после введения третьей дозы вакцины. Анализ эффективности проводился на основании начисленного человеко-времени в группе вакцинированных и в контрольной группе и использовании четкой процедуры при предположении, что число пациентов с гепатитом E в 2-х группах определялось как независимые выборочные величины Пуассона. Кроме того, действенность вакцины оценивалась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса и логарифмического рангового теста.

При проведении первичного анализа (по протоколу), за исключением 15 из 48 663 реципиентов плацебо (с 48 555.1 человеко-лет риска), ни у одного из 48 693 реципиентов вакцины (с 48 594.6 человеко-лет риска) не развился гепатит E в течение 12 месяцев, начиная с 31 дня после введения третьей дозы вакцины, что указывает на 100% действенность вакцины (95% ДИ: 72.1%–100%; $p < 0.0001$). При проведении анализа в соответствии с результатами рандомизации всех обследуемых лиц, которые получили хотя бы 1 дозу вакцины и находились под наблюдением в течение 19 месяцев, действенность вакцины составила 95.5% (95% ДИ: 66.3%–99.4%; $p < 0.0001$). Другой анализ, проведенный в той же группе, в течение 12 месяцев, начиная с 31 дня после введения последней дозы вакцины, установил, что защитная действенность вакцины составила 93.8% (95% ДИ: 59.8%–99.9%). Оценка действенности, проведенная с использованием модели пропорциональных рисков Кокса и логарифмического рангового теста, показала значительное различие между группой вакцинированных и группой лиц, получившей плацебо, в отношении кумулятивной заболеваемости гепатитом E ($p < 0.0001$).

Кроме того, анализ проводился в отношении оценки действенности вакцины после введения двух доз, т.е. в период между 14-м днем после введения второй дозы и до введения третьей дозы. Он позволил выявить 5 случаев гепатита E среди 54 973 реципиентов плацебо (20 196.8 человеко-лет) и ни одного случая среди 54 986 реципиентов вакцины (20 202.1 человеко-лет последующего наблюдения) с действенностью в 100% (95% ДИ: 9.1%–100.0%)⁴³.

Более долгосрочная действенность изучалась с использованием парных проб сывороток, полученных в подгруппе лиц рандомизированного испытания в Фазе III, которые находились под наблюдением в течение 25 месяцев после завершения полного курса вакцинации⁴⁸. Общая действенность против ВГЕ-инфекции по протоколу (на основании сероконверсии или ≥ 4 -кратного повышения уровня анти-ВГЕ антител) была 79.2% и была той же, что и в течение первого и второго годов после вакцинации. Общая действенность среди лиц, получивших хотя бы 1 дозу вакцины (анализ в соответствии с результатами рандомизации), была 77.0%.

Данные об эффективности вакцины среди детей (в возрасте < 16 лет), лиц в возрасте > 65 лет или среди лиц с ослабленным иммунитетом ограничены. Нет данных в отношении иммуногенности и защиты среди беременных женщин. Вакцина иммуногенна среди носителей вируса гепатита B; дальнейшего изучения требует установление иммуногенности среди лиц с хроническими заболеваниями печени.

Эффективность вакцины в защите от инфекции, вызванной генотипами 2 или 3, неизвестна. Эффективность вакцины при ее введении после воздействия вирусом или при проведении мероприятий по борьбе с вспышкой заболевания пока еще не изучена. Кроме того, нет данных относительно защиты от тяжелых форм заболевания с развитием острой печеночной недостаточности, что особенно часто наблюдается среди инфицированных ВГЕ беременных женщин. Данные по этим вопросам послужат основой для подготовки решений относительно использования вакцины в клинических условиях и в рамках общественного здравоохранения⁴¹.

В настоящее время данные в отношении защиты имеются только по результатам клинических исследований; нет данных по эффективности вакцины при ее применении в полевых условиях.

Перекрестная защита

Вакцина ВГЕ 239 представляет собой рекомбинантный белок, основанный на последовательности аминокислоты, соответствующей генотипу ВГЕ 1 Китайского штамма. При проведении большого испытания в Фазе III из 23 лиц, у которых развилась ВГЕ-инфекция (у 22-х из группы плацебо и одного из группы вакцинированных), вирусный генотип мог быть изучен у 13 пациентов⁴³. Из этих 13 изолятов (все из группы плацебо) у 12 был выявлен генотип 4 и у одного - генотип 1. Это показывает, что защита, обеспечиваемая вакциной ВГЕ 239, в этом испытании была в основном против генотипа 4 гетерологичного штамма.

Нет данных о специфической защите от инфекции, вызываемой вакциной ВГЕ 239 против генотипов ВГЕ 1, 2 или 3, хотя существуют косвенные признаки того, что, по всей вероятности, вакцина обеспечивает защиту от инфекции, вызванной этими генотипами. Было обнаружено нейтрализующее моноклональное антитело (8G12), связывающее рекомбинантные E2 капсидные белки всех 4-х генотипов ВГЕ с одинаковым свойством, показывая, что эта область вирусного капсидного белка сохраняется у всех генотипов и, таким образом, служит косвенным доказательством ожидаемой перекрестной защиты. Это антитело также могло нейтрализовать инфекционность генотипов ВГЕ 1 и 4 *in vitro*. Поэтому ожидается, что ВГЕ 239 может защищать от инфекции, вызываемой всеми 4-мя генотипами ВГЕ. Дальнейшие исследования показали, что у макак резус вакцина ВГЕ 239 предотвращает заболевание у животных при их инфицировании генотипами ВГЕ 1 и 4⁴⁹.

Продолжительность защиты

Количество анти-ВГЕ антител, индуцированных вакциной, со временем снижается у большинства вакцинированных, но остается определяемым до 4,5 лет после введения первой дозы. Данные непрерывного наблюдения за оригинальными когортами вакцинированных и невакцинированных лиц в Фазе III исследования в течение 54 месяцев после введения первой дозы вакцины показали наличие защиты от гепатита E с общей защитной эффективностью в 93.3% (95% ДИ: 78.6%–97.9) согласно протоколу анализа^{50, 51, 52}. Долгосрочная эффективность за пределами этого времени, продолжительность защиты и необходимость времени введения потенциальной бустерной дозы должны быть определены.

Одновременное введение с другими вакцинами

Нет данных в отношении иммуногенности вакцины ВГЕ 239 при ее одновременном введении с другими вакцинами.

Безопасность вакцины

Безопасность ВГЕ 239 в отношении ее применения среди людей оценивалась во время пре-лицензионных клинических испытаний (Фазы I–III) и при проведении ретроспективных пост – маркетинговых когортных исследований. Серьезные побочные проявления после вакцинации против гепатита Е редки⁵³.

В Фазе III испытания проводился активный эпиднадзор за побочными проявлениями путем наблюдения за реактогенностью среди подгруппы лиц из одного поселка; эта подгруппа состояла из 1316 лиц, получивших вакцину ВГЕ 239, и 1329 лиц, получивших плацебо. В группе вакцинированных ВГЕ 239 было больше местных реакций по сравнению с группой плацебо, 13.5% по сравнению с 7.1% ($p < 0.0001$), в основном это были боль и припухлость с зудом в месте инъекции. Уровень системных побочных проявлений после введения вакцины ВГЕ 239 и в группе плацебо был идентичным (20.3 и 19.8%). Побочные проявления 3-й категории или более регистрировались крайне редко и включали системные побочные проявления у 7 лиц в группе вакцинированных и у 4 лиц в группе плацебо, повышение температуры у 6 лиц в группе вакцинированных и у 3 лиц в группе плацебо, головную боль и слабость вместе у одного лица в группе вакцинируемых и ни у кого в группе плацебо⁴⁴.

В общей когорте Фазы III (за исключением подгруппы в отношении реактогенности) уровень отслеживаемых местных побочных проявлений, которые наблюдались в течение 72 часов после введения каждой дозы вакцины, составил 2.8 и 1.9% в отношении групп вакцинированных и плацебо соответственно. Обе группы имели одинаковый уровень отслеживаемых системных побочных проявлений, которые наблюдались в течение 72 часов после введения каждой дозы (1.9%). В отношении всей когорты вакцинированных не было значительной разницы между уровнями отслеживаемых или серьезных побочных проявлений в обеих группах в течение 30 дней после введения каждой дозы вакцины. Сходные уровни побочных проявлений наблюдались в 2-х вакцинированных группах в период до 19 месяцев. Уровни госпитализаций и смертельных исходов среди лиц в 2 группах в течение периода исследования были сходными; ни одного из таких проявлений, связанного с вакциной, выявлено не было⁴³.

Данные, полученные в течение периода наблюдения 19-54 месяцев после введения первой дозы вакцины (т.е. от 1 года до 4-х лет после завершения вакцинации) продемонстрировали число серьезных побочных проявлений (4792 против 4667; $p = 0.18$) и число лиц с одним или более серьезным проявлением (4602 против 4490; $p = 0.22$) в группах вакцинированных и плацебо. Число смертельных исходов в течение этого периода было почти на 10% выше среди реципиентов вакцины (408 из 56 302) по сравнению с реципиентами плацебо (370 из 56 032); однако эта разница не была статистически значимой ($p = 0.17$)⁵².

Около 200 000 доз вакцины было распространено на частом рынке в Китае, поскольку вакцина была лицензирована; действительное количество использованной вакцины неизвестно. Был получен только один отчет о местных побочных реакциях за период использования вакцины (неопубликованные данные, Inovax).

Хотя при проведении клинического испытания в Фазе III беременные были исключены, 37 женщин из группы, получившей вакцину ВГЕ 239, и 31 женщина из группы плацебо были беременны либо на момент начала проведения испытания или забеременели в период проведения испытания. Данные этой группы женщин изучались с особым вниманием⁵⁴. 37 женщин, непреднамеренно привитых вакцины ВГЕ 239, получили 53 дозы вакцины (22 получили 1 дозу, 14 – 2 дозы и одна – 3 дозы). Вакцина беременными женщинами

переносилась хорошо, только у одной женщины была отмечена болезненность в месте инъекции. Уровни побочных проявлений среди беременных женщин, непреднамеренно получивших вакцину ВГЕ 239, и среди вакцинированных небеременных женщин были одинаковые. В группе вакцинированных 19 (51.3%) беременных женщин сделали elective аборт; этот уровень среди группы плацебо составил 45.2%. Спонтанных абортов в группе вакцинированных не было, и 18 младенцев были рождены путем нормальных родов (n=7) или путем кесарева сечения (n=11); все дети были здоровы, так же как и дети, родившиеся в контрольной группе (нормальные роды - 7; роды посредством кесарева сечения - 10); ни у одного из детей не было никаких врожденных аномалий. Вес детей при рождении (3573.5±356.7 грамм против 3565.6±531.6 грамм), рост (50.7±1.3 см против 50.8±1.5 см) и гестационный возраст детей (276.2±7.6 дней против 276.6±7.1 дней), родившихся от матерей из контрольной группы и группы плацебо, были сравнимы.

Был проведен ретроспективный анализ проб крови из двух поселков с целью оценки безопасности и иммуногенности вакцины ВГЕ 239 среди HBsAg-позитивных лиц, участвовавших в испытаниях в Фазе III; ни в одном из случаев не было признаков хронического заболевания печени^{43, 45}. Уровни побочных проявлений среди HBsAg-позитивных реципиентов вакцины были те же, что и среди HBsAg-негативных вакцинированных лиц⁴⁵.

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) рассмотрел данные по безопасности вакцины ВГЕ 239 на своем совещании в июне 2014 года и сделал заключение, что имеющиеся данные о безопасности этой вакцины, полученные при проведении I, II и III фаз клинических испытаний среди здоровых лиц, убедительны⁵⁵. Однако ГККБВ отметил отсутствие данных по безопасности вакцины в отношении лиц детского возраста (до 16 лет), пожилых лиц (в возрасте >65 лет), лиц с основными заболеваниями или другими состояниями, такими как подавление функции иммунной системы или заболевания печени, и рекомендовал провести исследование с целью оценки безопасности вакцины среди таких групп населения. Любое наблюдение за беременными женщинами, непреднамеренно вакцинированными в Фазе III испытания, будет полезным для оценки безопасности вакцины в этой группе. Комитет также отметил, что пока не проводилось исследований по оценке безопасности и иммуногенности вакцины ВГЕ 239 при ее одновременном введении с другими вакцинами. Кроме того, ГККБВ рекомендовал, чтобы в Фазе IV пост-маркетингового испытания, поскольку вакцина более широко применяется, продолжить оценку ее безопасности, в дальнейшем в отношении серьезных и редких побочных проявлений.

На основании данных, полученных в результате проведения фаз I, II и III испытаний, проведенных производителем, установлено, что вакцина ВГЕ 239 хорошо переносится и демонстрирует хороший профиль безопасности при ее использовании среди лиц в возрасте 16–65 лет; при этом большинство побочных проявлений ограничивается местными реакциями в месте инъекции. Имеются ограниченные данные о безопасности этой вакцины в отношении последствий ее применения для здоровья матери и плода при введении вакцины во время беременности и отсутствие данных относительно ее использования среди лиц после пересадки органов, а также среди лиц с ослабленным иммунитетом или среди лиц с хроническими заболеваниями печени⁴¹.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность программы вакцинации против гепатита E в условиях вспышек не изучена. При проведении упрощенного варианта имитации применения вакцины против гепатита E в условиях вспышки, подобной вспышке в северной Уганде,

использовались базовые параметры вводимых ресурсов, полученных из не систематических обзоров публикаций или предположений, что позволило предположить, что эффективность вакцинации всех лиц составила 50%⁵⁶. Модель суммировала затраты, связанные с гепатитом Е с или без вакцинации, и использовала различия в индексе лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (DALY), и затраты для оценки стоимости на каждый предотвращенный DALY. С помощью упрощенной модели было установлено, что вакцинация против гепатита Е во время вспышки будет стоить 875 долларов США на каждый предотвращенный DALY. Однако этот расчет зависит от изменений в используемых допущениях.

Позиция ВОЗ

ВОЗ признает важность гепатита Е как проблемы общественного здравоохранения во многих развивающихся странах, особенно среди специальных групп населения, таких как беременные женщины и лица, проживающие в лагерях для перемещенных лиц и в условиях вспышек. Лицензированная в настоящее время вакцина против гепатита Е (ВГЕ 239 вакцина, Necolin®) считается многообещающей вакциной, которая показала высокую степень эффективности против заболевания, вызванного вирусом ВГЕ, среди здоровых лиц в возрасте 16-65 лет в Китае. Однако данные о заболеваемости инфекцией и глобальном распространении болезни, а также влиянии гепатита Е на показатель смертности среди общего населения ограничены.

Применение в рамках плановых мероприятий: Имеющиеся данные об этой сравнительно новой вакцине недостаточны, а по некоторым вопросам их еще нет; особенно это касается иммунизации лиц в возрасте <16 лет и степени перекрестной защиты, которую вакцина может обеспечить в отношении генотипов ВГЕ 1, 2 и 3. Ввиду отсутствия достаточной информации в настоящий момент ВОЗ не рекомендует внедрение вакцины для планового использования в рамках национальных программ иммунизации населения, где наблюдаются случаи заболевания гепатитом Е в виде эпидемий и спорадических эпизодов. Однако национальные органы могут принять решение об использовании вакцины на основании местных эпидемиологических особенностей.

В связи с отсутствием достаточной информации о безопасности, иммуногенности и эффективности вакцины в приведенных ниже возрастных группах ВОЗ не рекомендует плановое использование вакцины среди детей в возрасте <16 лет, беременных женщин, пациентов с хроническим заболеванием печени и пациентов, ожидающих пересадки органов, а также путешествующих лиц.

Специальные группы и вспышки: Могут быть особые ситуации, такие как, например, вспышки, когда риск заражения гепатитом Е или приобретение его осложнений или смертельного исхода в результате заболевания особенно высок. Данный документ по позиции ВОЗ в отношении плановых программ иммунизации не должен предотвращать использование вакцины в этих специфических ситуациях. В частности, также должно быть принято во внимание применение вакцины для ограничения или предотвращения вспышек гепатита Е, а также применение вакцины среди групп высокого риска, таких как беременные женщины, с целью снижения негативных последствий.

ВОЗ признает высокий риск заболевания гепатитом Е для путешествующих лиц, медицинских работников и сотрудников гуманитарных организаций, которые работают или путешествуют в территории, где продолжается вспышка гепатита Е. В таких обстоятельствах каждая личность должна быть оценена индивидуально в отношении рисков и выгод, и вакцинация должна рассматриваться с их учетом.

Медицинские работники, работающие в эндемичных условиях, подвергаются тому же риску заражения гепатитом Е, что и местное население, и специфических рекомендаций для вакцинации этих групп нет; национальные органы могут принять решение об их вакцинации на основании местных эпидемиологических особенностей.

Пробелы в информации: ВОЗ признает необходимость в получении более обстоятельных данных по использованию вакцины против гепатита Е. В любом случае опыт использования вакцины ВГЕ, включая появление любых побочных проявлений, должен документироваться. Анализ вакцинации в условиях вспышки может предоставить ценные данные по безопасности и эффективности вакцины, а также данные о пораженности в конкретных возрастных группах. ВОЗ рекомендует предварительный дизайн протокола научного исследования, который может быть использован для изучения безопасности и иммуногенности вакцины при ее применении в условиях вспышек, среди беременных женщин, пациентов с хроническим заболеванием печени и лиц с ослабленным иммунитетом, включая и тех, кто ожидает пересадки органов или кто уже перенес операцию трансплантации органа.

Недостаток данных остается проблемой в отношении эпидемиологии гепатита Е; в особенности это касается заболеваемости и смертности от болезни среди общего населения, а также среди особых групп населения, эффективности вакцины против гепатита Е, вызванного генотипами ВГЕ 1, 2 и 3, эффективности календаря прививок против гепатита Е в случае снижения числа доз, т.е. <3 доз, или сокращения интервалов между дозами, а также продолжительности защиты после вакцинации против гепатита Е и возможной необходимости введения бустерных доз.

По мере появления новых данных нынешняя позиция ВОЗ относительно вакцины против гепатита Е будет пересмотрена и обновлена на основании полученной новой информации.

1 Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4):988–997.

2 Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and Prevention. *World J. Hepatol.* 2011; 3(12):285–291.

3 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2477–2488.

4 Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf).

5 Kim JH, Nelson KE, Panzner U, et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 5;14:308.

6 Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat*. 2003 Jan;10(1):61–69

7 Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, et al. 2. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766–1773.

8 Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014; 19:20812.

9 Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 1;59(5):689–697.

10 Arora NK, Nanda SK, Gulati S, et al. Acute viral hepatitis types E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in northern India. *J. Med Virol*. 1996; 48(3):215–221.

11 Hepatitis E Vaccine Working Group. Hepatitis E: epidemiology and disease burden. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf?ua=1, accessed December 2014).

- 12 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 Apr 1;50(7):1006–1010.
- 13 Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Dec;9(12):1133–1148.
- 14 Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003 Sep 15;188(6):944.
- 15 Bradley DW. Hepatitis E virus: a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus. *J Hepatol*. 1995;22(1 Suppl):140–145.
- 16 Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis*. 2003 Apr;9(4):448–454.
- 17 Albinana-Gimenez N, Clemente-Casares P, Bofill-Mas S, et al. Distribution of human polyomaviruses, adenoviruses, and hepatitis E virus in the environment and in a drinking-water treatment plant. *Environ Sci Technol*. 2006 Dec 1;40(23):7416–7422.
- 18 Girones R, Carratalà A, Calgua B, et al. Chlorine inactivation of hepatitis E virus and human adenovirus 2 in water. *J Water Health*. 2014; 12(3): 436–442.
- 19 Viswanthan R. Infectious hepatitis in Delhi 1955-56. *Epidemiology*. *Indian J Med Res* 1957,x1v, Suppl.1-29.
- 20 Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys. *J Med Virol*. 1994 Jun;43(2):135–142.
- 21 Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, et al. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J*. 1993 Jul;31(3):173–181.
- 22 Ramalingaswami V, Purcell RH. Waterborne non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1988;1(8585): 571–573.
- 23 Kumar A, Beniwal M, Kar P, et al. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(3): 240–244.
- 24 Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat*. 2003 May;10(3):224–231.
- 25 Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int*. 2008 Nov;28(9):1190–1199.
- 26 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organtransplant recipients. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):811–817.
- 27 Robbins A, Lambert D, Ehrhard F, et al. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol*. 2014;60(4): 422–423.
- 28 Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat*. 2014 Feb;21(2):78–89.
- 29 Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:502–506.
- 30 Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jan;16(1):126–129.
- 31 Thomson K, Dvorzak JL, Lagu J, et al. Investigation of Hepatitis E outbreak among refugees – Upper Nile, South Sudan, 2012-2013. *MMWR*. 2013; 62(29); 581–586.
- 32 Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):84–92.
- 33 Drobeniuc, J. et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis*. 51, e24–e27 (2010).
- 34 Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int*. 2013 May;33(5):722–726.
- 35 Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, et al. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2281–2287
- 36 Khuroo MS. Seroepidemiology of a second epidemic of hepatitis E in a population that had recorded first epidemic 30 years before and has been under surveillance since then. *Hepatol Int*. 2010 Feb 3;4(2):494–499.

- 37 Chadha MS, Walimbe AM, Arankalle VA. Retrospective serological analysis of hepatitis E patients: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 1999 Nov;6(6):457–461.
- 38 Recombinant Hepatitis E Vaccine. Available at <http://www.innovax.cn/en/pro1.aspx?CateID=52#103>, accessed December 2014.
- 39 Hepatitis E Vaccine Working Group. Hepatitis E vaccine pipeline. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/4_Hepatitis_E_vaccine_pipeline_final_29_Sept_14.pdf?ua=1, accessed December 2014).
- 40 Li SW, Zhang J, Li YM, Ou SH, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine*. 2005;23: 2893–2901.
- 41 Li SW, Zhang J, He ZQ, Gu Y, et al. Mutational analysis of essential interactions involved in the assembly of hepatitis E virus capsid. *J Biol Chem*. 2005; 280: 3400–3406.
- 42 Zhang J, Liu CB, Li RC, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*. 2009; 27:1869–1874.
- 43 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: 895–902.
- 44 Hepatitis E Vaccine Working Group. Hepatitis E vaccine: Composition, safety, immunogenicity and efficacy. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_HepEvaccsafety_immunogenicity_efficiency_final_1Oct2014.pdf?ua=1, accessed December 2014).
- 45 Wu T, Huang SJ, Zhu FC, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis E vaccine in healthy hepatitis B surface antigen positive adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:2474–2479.
- 46 Grading of scientific evidence – table 1b: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_disease.pdf
- 47 Grading of scientific evidence – table 1a: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_virus_infection.Pdf
- 48 Zhang J, Shih JW, Wu T, et al. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. *Semin Liver Dis*. 2013; 33:79–88.
- 49 Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine* 23 (2005), 2893–2901.
- 50 Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015;372:914–922.
- 51 Grading of scientific evidence – table 3a. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_duration_virus_infection.pdf
- 52 Grading of scientific evidence – table 3b. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_duration_disease.pdf
- 53 Grading of scientific evidence – table 2. Vaccine safety of hepatitis E vaccine in immunocompetent individuals. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_safety.pdf
- 54 Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012; 55: 2038.
- 55 See No. 29, 2014, pp. 325–335.
- 56 Cost-effectiveness background on Hepatitis E. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/5_HEV_Cost-effectiveness_section_V3.pdf?ua=1, accessed December 2014).