



RAPPORTI ISTISAN 18|19

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue (Italia, 2016-2017)

E. Spada, S. Pupella, G. Pisani, R. Bruni, S. Taffon, S. Boros,
R. Urciuoli, P. Chionne, E. Madonna, U. Villano, M. Simeoni, S. Fabi,
D. Adriani, G. Marano, C. Marcantonio, P. Pezzotti, A.R. Ciccaglione,
G.M. Liembruno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue (Italia, 2016-2017)

Enea Spada (a), Simonetta Pupella (b), Giulio Pisani (c),
Roberto Bruni (a), Stefania Taffon (a), Stefano Boros (a),
Roberta Urciuoli (a), Paola Chionne (a), Elisabetta Madonna (a),
Umbertina Villano (a), Matteo Simeoni (c), Sara Fabi (c),
Daniela Adriani (c), Giuseppe Marano (b), Cinzia Marcantonio (a),
Patrizio Pezzotti (a), Anna R. Ciccaglione (a),
Giancarlo M. Liumbruno (b)

(a) Dipartimento Malattie Infettive

(b) Centro Nazionale Sangue

(c) Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
18/19

Istituto Superiore di Sanità

Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue (Italia, 2016-2017).

Enea Spada, Simonetta Pupella, Giulio Pisani, Roberto Bruni, Stefania Taffon, Stefano Boros, Roberta Urciuoli, Paola Chionne, Elisabetta Madonna, Umbertina Villano, Matteo Simeoni, Sara Fabi, Daniela Adriani, Giuseppe Marano, Cinzia Marcantonio, Patrizio Pezzotti, Anna R. Ciccaglione, Giancarlo M. Liumbruno
2018, 40 p. Rapporti ISTISAN 18/19

Nei Paesi sviluppati l'infezione da virus dell'epatite E (*Hepatitis E Virus*, HEV) ha carattere zoonotico avvenendo spesso la trasmissione attraverso il consumo di carni contaminate. È però anche possibile la trasmissione per via trasfusionale. Per verificare il rischio legato a quest'ultima modalità di trasmissione abbiamo valutato la prevalenza dell'infezione da HEV in 10.011 donatori di sangue ed emocomponenti reclutati in tutte le regioni italiane nel 2015-2016. La prevalenza è stata di 8,7% per anti-HEV IgG e di 0,5% per anti-HEV IgM. Si è rilevata un'ampia variabilità della prevalenza anti-HEV IgG nelle regioni con i valori più alti (>15%) in Abruzzo e Sardegna. Il riscontro di tassi di prevalenza elevati sembra essere dovuto ad abitudini alimentari locali e/o a contaminazione ambientale. La prevalenza osservata è comunque tra le più basse in Europa. Prima di implementare lo screening universale per HEV sulle donazioni di sangue ed emocomponenti in Italia, servono ulteriori studi.

Parole chiave: HEV; Prevalenza; Trasfusioni di sangue

Istituto Superiore di Sanità

Hepatitis E virus infection in blood donors (Italy, 2016-2017).

Enea Spada, Simonetta Pupella, Giulio Pisani, Roberto Bruni, Stefania Taffon, Stefano Boros, Roberta Urciuoli, Paola Chionne, Elisabetta Madonna, Umbertina Villano, Matteo Simeoni, Sara Fabi, Daniela Adriani Giuseppe Marano, Cinzia Marcantonio, Patrizio Pezzotti, Anna R. Ciccaglione, Giancarlo M. Liumbruno
2018, 40 p. Rapporti ISTISAN 18/19 (in Italian)

Hepatitis E virus (HEV) infection is mainly a food-borne zoonosis, but it can also be transmitted by blood transfusion. Since this potential threat to blood safety, we aimed to investigate HEV infection prevalence in Italian blood donors. We tested a total of 10011 plasma samples, collected during 2015-2016 by Blood Services (BS) in Italy, for IgG and IgM anti-HEV by using validated assays. Overall IgG and IgM prevalence rates were 8.7% and 0.5% respectively (one of the lowest prevalence estimates reported among blood donors in Europe) and differed greatly by region. The highest IgG anti-HEV prevalence rates (>15%) were found in Abruzzo and Sardinia. Particularly high prevalence figures in some regions and provinces may be explained by local eating habits and/or intensive environmental HEV contamination. Before considering the introduction of HEV blood donations screening, further issues should be addressed, requiring the undertaking of prospective cost-benefit studies.

Key words: HEV; Prevalence; Blood transfusion

Si ringraziano per la collaborazione i Responsabili delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) delle seguenti Regioni e Province Autonome (PA): Abruzzo, Basilicata, PA Bolzano, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Piemonte, Regione Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, PA Trento, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: stefania.taffon@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Spada E, Pupella S, Pisani G, Bruni R, Taffon S, Boros S, Urciuoli R, Chionne P, Madonna E, Villano U, Simeoni M, Fabi S, Adriani D, Marano G, Marcantonio C, Pezzotti P, Ciccaglione AR, M. Liumbruno GM. *Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue (Italia, 2016-2017)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/19).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Virus dell'epatite E	1
Introduzione.....	1
Biologia del virus.....	1
Genotipi e spettro d'ospite.....	1
Diagnosi.....	2
Epidemiologia.....	2
Studio di prevalenza dell'infezione da HEV nei donatori di sangue	4
Obiettivo.....	4
Materiali e metodi.....	4
Caratteristiche dello studio.....	4
Raccolta dei campioni di plasma.....	4
Disegno dello studio e saggi virologici.....	5
Analisi statistica.....	8
Risultati.....	8
Discussione e conclusioni.....	11
Bibliografia.....	14
Appendice	
Dati sui donatori esaminati per regione.....	19
Regione Piemonte.....	21
Regione Valle d'Aosta.....	22
Regione Lombardia.....	23
Regione Trentino-Alto Adige.....	24
Regione Veneto.....	25
Regione Friuli Venezia Giulia.....	26
Regione Liguria.....	27
Regione Emilia-Romagna.....	28
Regione Toscana.....	29
Regione Marche.....	30
Regione Umbria.....	31
Regione Lazio.....	32
Regione Abruzzo.....	33
Regione Molise.....	34
Regione Campania.....	35
Regione Puglia.....	36
Regione Basilicata.....	37
Regione Calabria.....	38
Regione Sicilia.....	39
Regione Sardegna.....	40

VIRUS DELL'EPATITE E

Introduzione

Il virus dell'epatite E (*Hepatitis E virus*, HEV) è un virus appartenente alla famiglia *Hepeviridae*, genere *Orthohepevirus*, specie *Orthohepevirus A* e rappresenta una delle principali cause di epatite per l'uomo.

Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono circa 20 milioni i casi di infezione da HEV ogni anno, di cui oltre 3 milioni sintomatici (generalmente a decorso benigno), e circa 44.000 le morti associate (1).

Biologia del virus

Le particelle virali di HEV sono sferiche, hanno simmetria icosaedrica, diametro compreso tra 27 e 34 nm e sono sprovviste di involucro (2). Il genoma virale è formato da una molecola di RNA positivo a singolo filamento poliadenilata, di circa 7,2 kilobasi (Kb) contenente tre cornici di lettura aperte (*Open Reading Frame*, ORF):

- ORF1, di 5Kb, localizzata nella regione del 5', codifica per le proteine non strutturali (*Non-Structural Proteins*, NSP) che includono una proteasi, una metiltransferasi, una RNA elicasi e una RNA polimerasi RNA-dipendente, insieme ad altri domini a funzione non nota.
- ORF2, di 2 Kb, localizzata nella regione del 3', codifica per la maggiore proteina capsidica (72 kilodalton).
- ORF3, la cornice più piccola, codifica per una fosfoproteina associata al citoscheletro. Non è ancora chiaro che funzioni abbia, ma sembra sia coinvolta in numerosi processi durante l'infezione virale e nella regolazione della risposta dell'ospite all'infezione da HEV (3).

Il genoma contiene piccole regioni non tradotte (UTR) agli estremi 3' e 5', rispettivamente di 68 e 26 nucleotidi. La replicazione del virus in colture cellulari è limitata e questa condizione ha fortemente influenzato lo studio del ciclo replicativo (4).

Genotipi e spettro d'ospite

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione degli *Hepeviridae* che prevede la distinzione in 2 generi: *Orthohepevirus* (include tutti gli isolati virali che infettano mammiferi e uccelli), e *Piscihepevirus* (virus che infettano la trota) (5-6).

Il genere *Orthohepevirus* comprende 4 specie differenti (A-D).

Gli *Orthohepevirus A* infettano sia l'uomo che altre specie animali.

Nella specie *Orthohepevirus A*, almeno 4 genotipi, indicati come genotipo 1 (HEV-1), genotipo 2 (HEV-2), genotipo 3 (HEV-3) e genotipo 4 (HEV-4), possono causare infezione nell'uomo.

I genotipi appartenenti alla specie *Orthohepevirus A* sono ulteriormente suddivisi in numerosi sottotipi (7); tuttavia esiste un unico sierotipo di HEV (8).

Diagnosi

La diagnosi di epatite E acuta si basa sul rilevamento di anticorpi anti-HEV IgM, IgG e del genoma virale nel siero. Dopo un periodo di incubazione che varia da 2 a 6 settimane, si osserva la produzione di anticorpi IgM, alla quale segue la risposta anticorpale delle IgG. Per il rilevamento anticorpale si utilizzano saggi immunoenzimatici commerciali (specifici per IgM e IgG) che utilizzano proteine ricombinanti o peptidi sintetici corrispondenti ad epitopi immunodominanti delle proteine virali dei 4 principali genotipi che infettano l'uomo.

La presenza di anticorpi IgM è indice di infezione acuta o recente; il picco di produzione delle IgM coincide con la comparsa dei sintomi dell'epatite, permanendo ad alti livelli per otto settimane. Nel periodo successivo, nella maggior parte dei pazienti, i livelli di IgM declinano rapidamente e raggiungono valori al di sotto della soglia di rilevamento al massimo in 32 settimane. Nella fase acuta aumenta anche il titolo delle IgG, i livelli anticorpali raggiungono il valore massimo in media 4 settimane dopo l'esordio clinico e rimangono elevati per più di un anno (9). Non è definitivamente chiarito se gli anticorpi IgG abbiano o meno potere neutralizzante.

Il rilevamento del genoma virale avviene tramite la tecnica di reazione a catena della polimerasi previa trascrizione inversa (RT-PCR, *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) dell'RNA. L'HEV RNA si rileva nelle feci durante il periodo che va dalla settimana precedente l'inizio dei sintomi fino a 2-4 settimane dopo. Nel sangue il genoma virale può essere rilevato ancor prima della comparsa dell'ittero e dell'aumento delle transaminasi, quindi circa 2 settimane prima della comparsa dei sintomi, e continua ad essere presente fino a 4 settimane dopo (9). La tecnica di amplificazione genica, seguita dal sequenziamento nucleotidico, permette di determinare il genotipo infettante. La metodica *real time*-PCR viene impiegata per la quantizzazione dell'HEV RNA, fornendo informazioni sul livello di viremia. Si tratta di una metodica sensibile, specifica e attendibile che rileva tutti i genotipi principali del virus HEV permettendo inoltre una più precisa identificazione dello stato dell'infezione (10).

Epidemiologia

L'infezione da HEV è diffusa in tutto il mondo, tuttavia i diversi genotipi mostrano una differente distribuzione geografica.

I genotipi HEV-1 e HEV-2 infettano esclusivamente l'uomo e l'infezione da essi causata è endemica nei Paesi in via di sviluppo. L'HEV-1 è comune in Asia mentre l'HEV-2 è prevalente in Africa Occidentale, Messico e America centro-meridionale. La trasmissione di questi genotipi avviene per via feco-orale, principalmente attraverso l'acqua contaminata e può dar luogo sia ad epidemie che a casi sporadici. Le infezioni da HEV-1 e HEV-2 sono spesso (80%) asintomatiche e la malattia clinicamente manifesta si osserva soprattutto nei giovani adulti. L'infezione può causare una malattia severa nelle donne in gravidanza e in pazienti con pregressa epatopatia cronica, potendo raggiungere tassi di mortalità pari rispettivamente al 25% e al 75% (4-6). Nei Paesi sviluppati questi genotipi possono essere responsabili di casi sporadici osservabili talvolta in viaggiatori provenienti da regioni endemiche (4-7).

I genotipi HEV-3 e HEV-4 infettano l'uomo e vari mammiferi domestici e selvatici, in particolare maiali, cinghiali, cervi e conigli che possono rappresentare serbatoi di infezione per l'uomo. L'HEV-3 è responsabile della maggior parte dei casi di infezione che si rilevano in Europa, Nord America, Asia (Cina, Giappone) e Oceania, mentre l'HEV-4 è prevalente in Asia (Cina, Giappone e Indonesia) ma si rileva in misura minore anche in Europa (Belgio, Germania,

Francia e Italia) (7, 11-15). I virus HEV-3 e HEV-4 vengono trasmessi all'uomo principalmente attraverso l'ingestione di carni e prodotti a base di carne, consumati crudi o poco cotti, oppure attraverso il contatto con animali infetti (1, 6-7, 13-16). La trasmissione del virus attraverso il consumo di ortaggi, frutti, molluschi e acqua potabile, contaminati da concimi animali o da rifiuti umani, sembra anch'essa possibile per quanto non definitivamente dimostrata. L'ipotesi che la trasmissione del virus avvenga per via zoonotica è sostenuta dall'osservazione che i ceppi di HEV-3 che infettano esseri umani e animali provenienti dalla stessa zona sono di solito strettamente correlati tra loro dal punto di vista filogenetico (5-7, 13-16). Infine, è anche possibile la trasmissione inter-umana di HEV-3 e HEV-4 attraverso la trasfusione di sangue o emoderivati (17-19) e il trapianto di organi solidi (20, 21). La maggior parte delle infezioni da HEV-3 o HEV4 è asintomatica; la malattia colpisce principalmente uomini di età superiore ai sessanta anni e individui con malattia epatica preesistente. L'HEV-3 e anche l'HEV-4 possono causare epatite cronica in pazienti immunocompromessi (individui con malattie linfo-proliferative, pazienti sottoposti a trapianto di organo o a chemioterapia antitumorale, soggetti HIV positivi), che possono poi sviluppare cirrosi epatica in circa il 60% dei casi (1, 13-15).

Studi effettuati in vari Paesi europei hanno riportato tassi di prevalenza dell'infezione da HEV (cioè prevalenza di anti-HEV IgG) assai variabili e, a volte, inaspettatamente elevati, sia nella popolazione generale (22-27) che nei donatori di sangue (28-40). Una analisi degli studi condotti in Europa dal 2003 al 2015 ha riportato stime che vanno dallo 0,6% al 52,5% (41). In Italia, la prevalenza di anti-HEV nella popolazione generale nazionale non è stata finora determinata con certezza. Infatti, in letteratura sono disponibili al riguardo solo dati relativi ad un numero non elevato di studi, tutti peraltro a carattere regionale. La prevalenza osservata in questi studi varia molto da regione a regione ed è compresa tra 1-17,8% nella popolazione generale (42-47) e 0,7-49% nei donatori di sangue (40, 48-50). L'ampia variabilità dei dati di prevalenza anti-HEV registrati nei diversi Paesi europei e persino all'interno dello stesso Paese è probabilmente dovuta a diversi fattori, tra i quali assumono un ruolo di rilievo il tipo di test anti-HEV utilizzato, il tipo di coorte esaminata e alcuni fattori geografico-ambientali che possono svolgere un ruolo significativo (13, 15, 16, 41) nella diffusione del virus (comportamenti delle persone, abitudini alimentari regionali, presenza di serbatoi animali di infezione, contaminazione ambientale).

STUDIO DI PREVALENZA DELL'INFEZIONE DA HEV NEI DONATORI DI SANGUE

Obiettivo

La possibilità che i genotipi HEV-3 e HEV-4 possano essere trasmessi mediante trasfusione di sangue ed emoderivati e le gravi conseguenze che l'infezione può dare nei pazienti immunocompromessi (i quali sono spesso proprio coloro maggiormente esposti a terapie trasfusionali) hanno suscitato qualche preoccupazione per quanto riguarda la sicurezza delle donazioni di sangue. Questo ha indotto molti Paesi europei ad intraprendere studi per determinare la sieroprevalenza di HEV nei donatori di sangue e la prevalenza di HEV RNA nelle donazioni di sangue, allo scopo di decidere se introdurre o meno lo screening preventivo, selettivo od universale delle stesse (36).

Come detto in precedenza, in Italia non è ad oggi disponibile una stima della prevalenza su scala nazionale dell'infezione né nella popolazione generale né nei donatori di sangue. Per colmare questa lacuna conoscitiva e attivare eventuali misure di prevenzione è stato condotto nel periodo 2016-2017, con il coordinamento del Centro Nazionale Sangue (CNS), uno studio nazionale con l'obiettivo di valutare la prevalenza di infezione da HEV nei donatori di sangue.

Materiali e metodi

Caratteristiche dello studio

Questo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute per l'importanza dell'argomento per la salute pubblica (finanziamento annuale del Centro Nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie, 2015). Considerato l'elevato numero di soggetti partecipanti (circa 10.000), l'assenza di ricadute dei risultati sulla salute dei donatori, e il fatto che i campioni di sangue sono utilizzati per valutare la sicurezza delle donazioni di sangue e emocomponenti, non è stato necessario raccogliere uno specifico consenso informato dei donatori, come previsto dall'Autorizzazione 9/2014 (51).

Lo studio, coordinato dal Centro Nazionale Sangue, è stato realizzato in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive e il Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si è avvalso del prezioso contributo della Rete dei Servizi Trasfusionali e dei Responsabili delle Strutture regionali di coordinamento delle attività trasfusionali.

Raccolta dei campioni di plasma

Per l'acquisizione dei campioni di plasma da sottoporre alla ricerca degli anticorpi anti-HEV e del genoma virale (HEV RNA) è stata coinvolta la ditta Kedrion Biopharma SpA (Castelvecchio Pascoli, Lucca), specializzata nello sviluppo, produzione e distribuzione di prodotti plasma-derivati. La ditta Kedrion è autorizzata al frazionamento del plasma delle donazioni di sangue (ricevute dai Servizi Trasfusionali diffusi su tutto il territorio nazionale) per la produzione dei prodotti plasma-derivati, in accordo con le regioni italiane. Ogni unità di plasma inviata alla Ditta è accompagnata

da una “provetta pilota” che viene utilizzata per la ricerca dei genomi virali attraverso le tecniche di amplificazione genica (test NAT), come richiesto dalla Farmacopea Europea, attraverso la strategia dei “minipool”. Questa strategia prevede l’allestimento di piastre di archivio da 96 pozzetti da utilizzare nel caso in cui il minipool risulti reattivo al test NAT. Infatti, seguendo un determinato algoritmo, il singolo donatore che ha determinato la reattività al test NAT può essere identificato e l’unità di plasma corrispondente non utilizzata per la produzione dei plasma-derivati. Ogni piastra d’archivio viene identificata da un unico codice che indica la città di origine dei donatori. Ciascun campione di plasma (associato ad un unico donatore) si trova in una posizione ben identificabile con una lettera (da A ad H) e un numero (da 1 a 12).

Una volta completati i test NAT sui “minipool” e completata la produzione di farmaci plasma-derivati, le piastre dopo un periodo di conservazione a -20°C sono destinate alla distruzione.

In questo studio le piastre d’archivio delle unità raccolte nel 2015-2016, sono state inviate all’ISS unitamente alle liste delle donazioni (*bleeding list*) dalle quali provengono i campioni di plasma. Attraverso il codice della donazione, noto solo al Servizio Trasfusionale di appartenenza è stato possibile risalire ad alcuni parametri dei corrispondenti donatori quali età e/o sesso per l’89-91% dei casi. Tali informazioni sono state utili ai fini dell’elaborazione statistica dei risultati.

L’approccio seguito in questo studio ha consentito di effettuare in tempi rapidi uno studio di sieroprevalenza dell’HEV su un ampio e rappresentativo campione della popolazione di donatori dell’intero territorio nazionale.

Disegno dello studio e saggi virologici

Nello studio sono state coinvolte le 20 regioni italiane, considerando le due province autonome di Trento e Bolzano come costitutive della regione autonoma Trentino-Alto Adige. Per ciascuna regione sono stati selezionati circa 500 campioni di plasma campionando, ove possibile, dalle piastre provenienti da differenti Servizi Trasfusionali. Nella Tabella 1 è riportato, per ciascuna regione, il numero dei campioni di plasma (equivalenti al numero di donatori) analizzati nello studio.

Tutti i campioni di plasma sono stati inizialmente analizzati per valutare la presenza di anticorpi anti-HEV IgG. Successivamente, nei Servizi Trasfusionali che presentavano una sieroprevalenza di anti-HEV IgG < 15%, la ricerca degli anticorpi anti-HEV IgM è stata realizzata solamente sui campioni risultati anti-HEV IgG positivi. Per le città che presentavano una sieroprevalenza di anti-HEV IgG > 15%, la ricerca degli anticorpi anti-HEV IgM è stata effettuata su tutti i campioni, sia quelli risultati IgG positivi che IgG negativi. La valutazione della presenza di anticorpi anti-HEV IgM e IgG è stata effettuata con i saggi Wantai HEV-IgM ELISA e Wantai HEV-IgG ELISA, basati sull’uso di antigeni ricombinanti dell’ORF2.

Al fine di ottimizzare l’uso delle risorse economiche, il saggio di real time PCR per la ricerca dell’HEV RNA è stato condotto con due diversi metodi e adottando una strategia di minipool tale da garantire un livello di sensibilità analitica accettabile. La fase di estrazione degli acidi nucleici è stata eseguita con il kit Qiamp MinElute Virus Spin kit (Qiagen) partendo da 200 µL di plasma.

Sui campioni risultati positivi agli anticorpi anti-HEV IgG, la ricerca di HEV RNA è stata condotta con il metodo *in house* in minipool da 2-3 campioni con una sensibilità di circa 80-120 UI/mL. Il metodo *in house* prevede l’amplificazione di un piccolo tratto di 71 basi della regione conservata ORF3 (posizione 5261-5332 sulla sequenza del genoma virale). Per la reazione di amplificazione sono stati impiegati 7 µL di eluato corrispondente a 35 µL di plasma equivalente, il kit QuantiTect Probe RT-PCR (Qiagen) e lo strumento Rotor-Gene Q5/6 plex Platform (Qiagen). Il metodo convalidato ha una sensibilità analitica espressa come limite di rilevamento al 95% pari a 35-40 UI/mL di HEV RNA.

Tabella 1. Dati relativi alla prevalenza di IgG e IgM anti-HEV per regione e per Servizio Trasfusionale

Regione	Servizio Trasfusionale	Donatori		IgG+	IgM+ (IgG+)	IgM+
		n.	n.	%	n.	%
Abruzzo		619	141	22,8	13 (10)	2,1
	L'Aquila	288	91	31,6	6 (5)	2,1
	Pescara	192	32	16,7	2 (1)	1,0
	Vasto	139	18	12,9	5(4)	3,6
Basilicata	Potenza	179	4	2,2	0	0
Calabria		504	30	6,0	1 (1)	0,2
	Catanzaro	120	7	5,8	0	0
	Cosenza	96	9	9,4	0	0
	Reggio C.	192	8	4,2	1 (1)	0,5
	Vibo Valentia	96	6	6,2	0	0
Campania		504	28	5,6	0	0
	Aversa	96	4	4,2	0	0
	Battipaglia	96	4	4,2	0	0
	Benevento	96	3	3,1	0	0
	Napoli	120	13	10,8	0	0
	Salerno	96	4	4,2	0	0
Emilia R.		503	18	3,6	0	0
	Bologna	168	9	5,4	0	0
	Ferrara	167	4	2,4	0	0
	Pievesestina	168	5	3,0	0	0
Friuli V.G.	S. Vito al Tagliamento	288	7	2,4	2 (2)	0,7
Lazio		576	71	12,3	5 (5)	0,9
	Frosinone	96	3	3,1	0	0
	Latina	96	5	5,2	1 (1)	1,0
	Rieti	96	24	25,0	1 (1)	1,0
	Roma	192	15	7,8	2 (2)	1,04
	Viterbo	96	24	25,0	1 (1)	1,0
Liguria		480	39	8,1	4 (4)	0,8
	Genova NG	96	9	9,4	1 (1)	1,0
	Genova SM	96	4	4,6	1 (1)	1,0
	Imperia	96	10	10,4	1 (1)	1,0
	La Spezia	96	7	7,3	0	0
	Savona	96	9	9,4	1 (1)	1,0
Lombardia		544	33	6,1	1 (1)	0,2
	Bergamo	64	4	6,2	0	0
	Brescia	64	3	4,7	0	0
	Como	64	2	4,7	0	0
	Cremona	64	6	9,4	1 (1)	1,6
	Lecco	64	3	4,7	0	0
	Milano	96	7	7,3	0	0
	Pavia	64	4	6,2	0	0
	Varese	64	4	6,2	0	0
	Marche		504	65	12,9	6 (6)
Ancona		120	6	5,0	1 (1)	0,8
Ascoli Piceno		96	24	25,0	2 (2)	2,1
Fermo		96	12	12,5	2 (2)	2,1
Macerata		96	21	21,9	1 (1)	1,0
Pesaro		96	2	2,1	0	0
Molise		479	33	6,9	0	0
	Campobasso	192	11	5,7	0	0
	Isernia	191	11	5,8	0	0
	Termoli	96	11	11,5	0	0

segue

continua

Regione	Servizio Trasfusionale	Donatori		IgG+	IgM+ (IgG+)	IgM+
		n.	n.	%	n.	%
Piemonte		616	50	8,1	4 (3)	0,6
	Alessandria	96	3	3,1	0	0
	Asti	40	3	7,5	0	0
	Biella	48	3	6,2	0	0
	Cuneo	96	15	15,6	2 (1)	2,0
	Domodossola	48	5	10,4	0	0
	Novara	96	6	6,2	0	0
	Torino	96	10	10,4	2 (2)	2,0
	Verbania	48	4	8,3	0	0
	Vercelli	48	1	2,1	0	0
Puglia		504	18	3,6	0	0
	Barletta	96	0	0	0	0
	Brindisi	120	7	5,8	0	0
	Casarano	96	7	7,3	0	0
	Gallipoli	96	3	3,1	0	0
	Molfetta	96	1	1,0	0	0
Sardegna		672	134	19,9	2 (2)	0,3
	Alghero	96	6	6,2	0	0
	Cagliari	96	12	12,5	1 (1)	1,0
	Lanusei	96	29	30,2	0	0
	Nuoro	96	37	38,5	0	0
	Oristano	96	12	12,5	0	0
	Ozieri	96	27	28,1	1 (1)	1,0
	Sassari	96	11	11,5	0	0
Sicilia		576	39	6,8	1 (1)	0,2
	Agrigento	48	2	4,2	0	0
	Caltanissetta	96	3	3,1	0	0
	Catania	48	5	10,4	0	0
	Palermo	96	2	2,1	0	0
	Patti	96	11	11,5	0	0
	Ragusa	96	9	9,4	1 (1)	1,0
	Siracusa	96	7	7,3	0	0
Toscana		623	49	7,9	5 (5)	0,8
	Arezzo	96	4	4,2	1 (1)	1,0
	Firenze	96	12	12,5	1 (1)	1,0
	Grosseto	96	11	11,5	0	0
	Livorno	48	2	4,2	1 (1)	4,1
	Lucca	96	10	10,4	1 (1)	1,0
	Pisa	96	1	1,0	0	0
	Prato	95	9	9,5	1 (1)	1,0
Trentino A.A		488	22	4,5	0	0
	Bolzano	240	12	5,0	0	0
	Trento	248	10	4,0	0	0
Umbria		496	51	10,3	2 (2)	0,4
	Foligno	112	12	10,7	0	0
	Perugia	192	11	5,7	0	0
	Terni	192	28	14,6	2 (2)	1,0
V. d'Aosta	Aosta	376	18	4,8	0	0
Veneto		480	19	4,0	0	0
	Arzignano-Bassano (VI)	192	8	4,2	0	0
	Padova	96	3	3,1	0	0
	Rovigo	96	3	3,1	0	0
	Treviso	96	5	5,2	0	0
Totale		10.011	869	8,7	46 (42)	

Sui campioni risultati negativi agli anticorpi anti-HEV IgG, la ricerca di HEV RNA è stata condotta con il kit commerciale (Real Star HEV RT-PCR kit 1.0 dell'Altona Diagnostics) in minipool di un massimo di 10 campioni con una sensibilità di circa 150-200 UI/mL. Questo metodo prevede l'amplificazione della regione conservata ORF3. Per la reazione di amplificazione, eseguita sullo strumento Rotor-Gene Q5/6 plex Platform (Qiagen) sono stati impiegati 25 µL di eluato corrispondente a 125 µL di plasma equivalente. Il metodo convalidato ha una sensibilità analitica espressa come limite di rilevamento al 95% pari a 15-20 UI/mL di HEV RNA.

Analisi statistica

Il calcolo degli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) è stato effettuato utilizzando la distribuzione binomiale. L'associazione tra i dati demografici e i marcatori d'infezione da HEV è stata stimata con il test del chi quadrato, con il test esatto di Fisher e con il test t di Student o il test di Mann-Whitney.

Per la valutazione simultanea dell'associazione tra le diverse caratteristiche dei donatori con la positività agli anticorpi IgG è stato utilizzato un modello di analisi logistica multipla utilizzando il Servizio Trasfusionale, sede delle donazioni, come variabile di clustering. Le variabili analizzate incluse nel modello sono state: età alla donazione, sesso e regione di provenienza.

Risultati

In totale sono stati analizzati 10.011 campioni di plasma. I dati relativi all'età erano disponibili per 8973 donatori (89,6%), l'età media era di 44 anni (intervallo 18-70 anni). I dati sul sesso erano disponibili per 9141 donatori (91,3%), 6835 maschi e 2306 femmine (rapporto ~3:1).

Come mostrato in Tabella 1, la prevalenza media nazionale era pari all'8,7%. In totale, 869 donatori sono risultati IgG anti-HEV positivi (8,7%; IC 95%: 8,14-9,25) e 46 donatori (0,5%; IC 95%: 0,34-0,61) sono risultati IgM anti-HEV positivi (*vedi* Tabella 1). Tra questi, 42 erano anche anti-HEV IgG positivi. Nessun donatore è risultato HEV RNA positivo.

L'analisi statistica ha mostrato che la prevalenza di IgG anti-HEV era significativamente più elevata nei maschi che nelle femmine [9,5% (647/6835; IC 95%: 8,79-10,18) rispetto al 7,1% (164/2306, IC 95%: 6,13-8,23); $p = 0,0006$] e nei donatori di età superiore a 44 anni rispetto ai donatori più giovani [12% (552/4603; IC 95%: 11,09-12,96) rispetto al 5,8% (254/4370; IC 95%: 5,16-6,55) $p = 0,0000$] (dati non mostrati).

La Figura 1 mostra che i dati di prevalenza per ciascuna delle 20 regioni erano caratterizzati da ampia variabilità (dal 22,8% in Abruzzo al 2,2% in Basilicata). Una prevalenza superiore al 15% è stata riscontrata in Abruzzo e Sardegna (rispettivamente 22,8% e 19,9%). Prevalenze comprese tra il 10% e il 15% sono state rilevate in tre regioni dell'Italia Centrale (Lazio, Umbria e Marche). Invece valori tra il 5% e il 10% sono stati osservati nelle regioni del nord-ovest (Lombardia, Piemonte, Liguria e Toscana), nelle regioni Sud-Tirreniche (Campania, Calabria e Sicilia) e nel Molise. Infine, nel Nord-est (Trentino-Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Veneto ed Emilia-Romagna) e altre regioni del Sud-est (Puglia e Basilicata) sono stati rilevati tassi di prevalenza più bassi (<5%), così come nella regione Valle d'Aosta.



Figura 1. Prevalenza delle IgG anti-HEV per ciascuna delle 20 regioni d'Italia (2016-2017)

La Tabella 1 e la Figura 2 mostrano un quadro approfondito dei risultati dello studio, in quanto riportano anche i dati di prevalenza rilevati nei Servizi Trasfusionali, ciascuno dei quali rappresentativo di quasi tutte le province delle 20 regioni di Italia. Anche all'interno della stessa regione, sono stati rilevati valori di prevalenza delle IgG piuttosto variabili. Nelle regioni come l'Abruzzo, in cui la prevalenza totale regionale superava il 15%, per la provincia dell'Aquila si rilevava una prevalenza delle IgG di quasi il doppio rispetto alla prevalenza riscontrata nella provincia di Pescara (31,6% e 16,7% rispettivamente) (Figura 2).

Anche in Sardegna sono stati trovati valori di prevalenza notevolmente variabili tra le differenti province: Nuoro e Lanusei mostravano una prevalenza di oltre il 30%, mentre Alghero e Sassari erano al di sotto del 12%.

La stessa ampia variabilità intra-regionale si riscontrava nelle regioni con prevalenza tra il 10% e il 15%. Nel Lazio, Rieti e Viterbo raggiungevano una prevalenza del 25%, mentre nelle 3 restanti province (Roma, Latina e Frosinone), i tassi rilevati erano al di sotto dell'8%. Nelle Marche è stata rilevata una prevalenza del 25% ad Ascoli Piceno e del 2,1% a Pesaro. In Umbria la prevalenza variava dal 14,6% di Terni al 5,7% di Perugia.

Le 3 principali variabili incluse nell'analisi multivariata (età, sesso e regione) erano tutte significativamente associate con la positività per IgG anti-HEV. I donatori con età tra 30 e 50 anni e quelli con età maggiore di 50 anni avevano una probabilità di risultare IgG anti-HEV rispettivamente di 2-3 volte e 4-5 volte maggiore di quelli più giovani, di età inferiore ai 30 anni. Gli uomini mostravano una probabilità di risultare IgG anti-HEV positivi di circa il 30% maggiore rispetto alle donne. Ci sono state anche significative differenze nella probabilità di risultare IgG anti-HEV positivi tra i donatori residenti al nord o al sud rispetto a quelli residenti in centro Italia. È stata infine evidente una significativa eterogeneità intra-regionale della prevalenza IgG anti-HEV sulla base della localizzazione provinciale del Servizio Trasfusionale.

Nelle 20 tabelle in Appendice sono indicate le caratteristiche dei donatori e i valori di prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG e IgM per ciascuna delle 20 Regioni italiane.

Discussione e conclusioni

Questo è il primo studio su scala nazionale sulla prevalenza dell'infezione da HEV mai effettuato in Italia ed eseguito utilizzando saggi molecolari e sierologici altamente sensibili e specifici per il rilevamento dei marcatori di infezione da HEV (52).

I dati conclusivi mostrano che negli anni 2015-2016 la prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG e IgM nei donatori di sangue era rispettivamente di 8,7% e 0,4%, mentre nessuno dei 10.011 donatori è risultato positivo all'HEV RNA.

È ormai ben noto che i dati sulla prevalenza delle IgG di HEV dipendono fortemente dal tipo di saggio sierologico impiegato, oltre che dalla zona geografica in cui viene effettuato lo studio e dalle caratteristiche della coorte presa in esame (34, 41, 52-55). Ciò implica che i risultati degli studi sulla sieroprevalenza per una data popolazione debbano essere confrontati in primo luogo con i risultati di studi che abbiano utilizzato gli stessi saggi sierologici.

Negli ultimi 2 decenni, sono stati effettuati alcuni studi sulla sieroprevalenza di HEV in donatori di sangue in Italia, ma la maggior parte hanno riportato i risultati ottenuti con metodiche poco sensibili e non validate, ad eccezione di due studi nei quali i campioni sono stati saggiati utilizzando il kit anti-HEV Wantai (40, 56). Uno di questi studi è stato condotto su un campione di 313 donatori di sangue afferenti al Servizio Trasfusionale dell'Aquila, tra febbraio e marzo del 2014 (40). La prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG è risultata del 49%. Tre donatori al momento della donazione avevano marcatori di infezione recente, in quanto risultati positivi alle IgM (n=2; 0,6%) e/o a HEV RNA (n=2; 0,6%); l'unico fattore di rischio per questi soggetti era il consumo di salsicce di fegato di maiale poco cotte.

Il secondo studio italiano sulla sieroprevalenza di HEV effettuato utilizzando i saggi Wantai è stato eseguito su donatori afferenti al Servizio Trasfusionale di Sondrio, in Lombardia (56). La prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG è risultata del 9,8%.

Negli altri Paesi europei, la sieroprevalenza nei donatori di sangue, rilevata utilizzando il saggio Wantai, era la seguente: 27% nei Paesi Bassi (35), 22,4% in Francia (34), in Catalogna (Spagna) 19,9% (54), in Danimarca 19,8% (38), nel Nord dell'Austria 13,5% (39), in Irlanda 5,3% (37); nel Regno Unito sono stati riportati valori del 16,2%, 10% e 4,7% rispettivamente in Inghilterra, Galles del nord e Scozia (29, 33). In Germania, utilizzando un saggio meno sensibile del Wantai, è stata invece riscontrata una prevalenza del 6,8% (31, 55). Da questi dati si può desumere che, per quanto riguarda la prevalenza di IgG anti-HEV, l'Italia ha uno dei tassi più bassi in Europa.

Come precedentemente riportato negli altri studi europei, anche nel nostro lavoro abbiamo osservato una più alta prevalenza di IgG anti-HEV nei donatori di età più avanzata rispetto ai donatori più giovani (29, 34, 35, 37, 39-41, 53, 57). Non è però ben chiaro se questo sia dovuto

ad una esposizione all'HEV ugualmente distribuita nell'arco dell'intera vita oppure se dipenda dal fatto che una certa coorte sia stata maggiormente esposta al virus in passato. Inoltre, abbiamo osservato una prevalenza maggiore negli uomini piuttosto che nelle donne. Questa differenza è stata osservata anche in altri Paesi (34, 35, 53) e potrebbe essere dovuta alla differente esposizione a particolari fattori di rischio (esposizione professionale, dieta, abitudini nel tempo libero come la caccia, ecc.) correlati al sesso.

Non sono ben note le cause della ampia variabilità regionale, inter-regionale e intra-regionale della prevalenza dell'infezione da HEV. Si può ipotizzare che ciò dipenda da particolari abitudini alimentari locali, così come da fattori ecologico/ambientali/geografici. L'influenza di alcune abitudini alimentari sulla diffusione del virus dell'HEV è stata ben evidenziata nel nostro precedente lavoro svolto a L'Aquila e ancora prima da altri studi effettuati in Francia e in Germania (28, 30, 58-60).

Per quanto riguarda il ruolo dei fattori ecologico/ambientali/geografici nell'influenzare la prevalenza dell'HEV, è interessante notare che in Sardegna le aree con i più alti tassi di anti-HEV IgG corrispondono a zone di allevamento brado di maiali (Lanusei, Ozieri e Nuoro). In questa regione, sulla base dei risultati di questo studio, è dunque evidente che esista una precisa corrispondenza tra le aree di allevamento brado dei maiali e le aree a maggior prevalenza di HEV (61). Negli allevamenti allo stato brado il rischio di trasmissione di infezioni tra maiali e/o altri animali selvatici e domestici e da tali animali all'uomo è maggiore rispetto agli allevamenti controllati. In particolare, i cinghiali sembra che possano avere un ruolo importante nella trasmissione del virus. È stato anche osservato che i cinghiali, in particolare quelli che sviluppano un'infezione cronica, possono sia naturalmente che sperimentalmente infettare con il genotipo HEV-3 maiali sani, data la carica virale elevata e l'escrezione virale piuttosto prolungata nel tempo, che caratterizzano le infezioni croniche o comunque protratte (62, 63).

Al contrario, sia nel nostro studio che in studi effettuati in Francia, Paesi Bassi e nord dell'Austria, non ci sono evidenze di un'associazione tra prevalenza di infezione da HEV nell'uomo e aree con elevata densità di popolazione suina allevata tradizionalmente in: Lombardia (4,3 milioni di maiali), Piemonte (1,2 milioni), Emilia-Romagna (1,1 milioni) e Veneto (824.000).

Lo screening universale sulle donazioni è stato implementato in Irlanda nel 2016, mentre la Gran Bretagna è passata dallo screening selettivo (solo sulle donazioni destinate a soggetti a rischio, come i soggetti immunocompromessi) a quello universale nel 2017. Anche i Paesi Bassi hanno iniziato lo screening universale nel 2017. Germania e Francia effettuano lo screening sulle donazioni riservate a pazienti a rischio. In Australia invece non è stato ancora introdotto lo screening delle donazioni di sangue, dal momento che la sieroprevalenza osservata è stata molto bassa con rara presenza di donatori viremici (con conseguente rischio di trasmissione trasfusionale trascurabile) (65). L'Italia, come altri Paesi, è in fase di valutazione (36).

Nei Paesi Bassi recentemente è stato effettuato uno studio costo/beneficio sull'introduzione dello screening nelle donazioni. I risultati hanno mostrato che lo screening universale avrebbe avuto un minimo beneficio in termini di salute, visto l'esiguo numero di casi cronici annuali attesi e la limitata capacità di prevenzione (la maggior parte delle infezioni da HEV sono cioè dovute ad altra causa) (66).

Alcuni importanti aspetti, che devono essere considerati prima di decidere di implementare lo screening per HEV delle donazioni di sangue (tasso di trasmissione per via trasfusionale dell'HEV, durata della viremia, dose infettiva minima, effetto di anticorpi anti-HEV in donatori e riceventi, frequenza di infezione cronica da HEV in vasi sanguigni), sono già state affrontate ed hanno ricevuto risposta da studi condotti in altri Paesi (64, 66, 67).

Pertanto, in Italia, prima di decidere se introdurre a livello nazionale lo screening per HEV sulle donazioni di sangue e emocomponenti, universale o selettivo, appare necessario effettuare uno studio prospettico, su un campione rappresentativo della popolazione dei donatori di sangue,

per stimarvi l'incidenza dell'infezione da HEV e per individuare i fattori di rischio e stimare il costo/beneficio derivante dall'introduzione di un programma di screening. Il nostro gruppo sta tuttora portando avanti uno studio prospettico per cercare di dare risposta alle questioni ancora aperte.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. *Hepatitis E fact sheet*. Geneva: World Health Organization; 2018, Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>; ultima consultazione 12/12/2018.
2. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis virus. *Virus Res* 2011; 161(1):47-58.
3. Chandra V, Kar-Roy A, Kumari S, Mayor S, Jameel S. The Hepatitis E virus ORF3 protein modulates epidermal growth factor receptor trafficking, STAT3 translocation, and the acute-phase response. *J Virol* 2008;82:7100-10.
4. Tam AW, White R, Yarbough PO. In vitro infection and replication of hepatitis E virus in primary cynomolgus macaque hepatocytes. *Virology* 1997;10;238:94-102.
5. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, Oliveira-Filho EF, Ulrich RG, Johne R, Koenig M, Jameel S, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WHM, Purdy MA. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol* 2016;97:537-42.
6. Smith DB, Simmonds P, International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WH, Purdy MA. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014;95:2223-32.
7. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5-36.
8. Guo H, Zhou EM, Sun ZF, Meng XJ, Halbur PG. Identification of B-cell epitopes in the capsid protein of avian hepatitis E virus (avian HEV) that are common to human and swine HEVs or unique to avian HEV. *J Gen Virol* 2006;87:217-23.
9. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, Cai J, Jiang L, Wu T, Wang Z, Guan L, Shih JW, Ng MH, Zhu F, Zhang J, Xia N. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One* 2010;5(10).
10. Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011;49:1234-9.
11. Wang Y, Ling R, Erker JC, Zhang H, Li H, Desai S, Mushahwar IK, Harrison TJ. A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol* 1999;80:169-77.
12. Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N, Mastroianni CM, Sordillo P, Gentile D, La Scala P, Girardi E, Capobianchi MR. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19(1):110-4.
13. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):116-38.
14. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E- a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:126-41.
15. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
16. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol* 2015;10:34-41.
17. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16:79-83.
18. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13:648-9.

19. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, Sato S, Kato T, Nishimori H, Tsuji K, Maguchi H, Yoshida J, Maekubo H, Mishiro S, Ikeda H. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48:1368-75.
20. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2012;56:500-2.
21. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque Afonso AM, Péraldi MN, Rondeau E, Peltier J. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis* 2017;19(1).
22. Buti M, Domínguez A, Plans P, Jardí R, Schaper M, Espuñes J, Cardeñosa N, Rodríguez-Frías F, Esteban R, Plasència A, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1328-32.
23. Fogeda M, Avellon A, Echevarria JM. Prevalence of specific antibody to hepatitis E virus in the general population of the community of Madrid, Spain. *J Med Virol* 2012;84:71-4.
24. Wenzel JJ, Sichler M, Schemmerer M, Behrens G, Leitzmann MF, Jilg W. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in southeastern Germany, 1996-2011. *Hepatology* 2014;60:1180-6.
25. Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, Thamm M, Höhle M, Stark K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1654-7.
26. Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, Pebody RG, Tedder RS, Brown D. Indigenous hepatitis E virus infection in England: More common than it seems. *J Clin Virol* 2009;44:272-6.
27. Dreier J, Juhl D. Autochthonous Hepatitis E virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother* 2014;41:29-39.
28. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L Homme S, Destruel F, Kamar N, Izopet J. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill* 2015;20:27-34.
29. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, Petrik J. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang* 2013;105:283-9.
30. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, Rech H, Destruel F, Kamar N, Dalton HR, Izopet J. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2309-12.
31. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, Görg S, Hennig H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* 2014;54:49-56.
32. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One* 2011;6:e21150.
33. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang* 2011;100:340-2.
34. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, Morel P, Legrand D, Tiberghien P, Izopet J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;63:1145-54.
35. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18. pii: 20550.
36. Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, Saulea Oliveras S, O'Riordan J, Boland F, Harrithøj L, Nascimento MSJ, Ciccaglione AR, Politis C, Adlhoch C, Flan B, Oualikene-Gonin W, Rautmann G, Strengers P, Hewitt P. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to Screening? *Euro Surveill* 2017;22. pii: 30514.

37. O’Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, Murphy WG. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* 2016;56:2868-76.
38. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, Zaaier HL, Georgsen J, Purcell RH, Christensen PB. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015;55:1662-7.
39. Fischer C, Hofmann M, Danzer M, Hofer K, Kaar J, Gabriel C. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS One* 2015;10:e0119576.
40. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, La Rosa G, Pisani G, Dell’Orso L, Ragone K, Tomei C, Ciccaglione AR. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21.
41. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, Vettorazzi E, Lohse AW, Dalton HR, Pischke S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* 2016;8(8).
42. Stroffolini T, Menchinelli M, Dambrosio V, Menniti Ippolito F, Costantino A, Rapicetta M, Lecce R, Taliani G. Prevalence of hepatitis E in a central Italian town at high endemicity for hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol* 1996;28(9):523-5.
43. Vulcano A, Angelucci M, Candelori E, Martini V, Patti AM, Mancini C, Santi AL, Calvani A, Casagni L, Lamberti A. HEV prevalence in the general population and among workers at zoonotic risk in Latium Region. *Ann Ig* 2007;19(3):181-6.
44. Masia G, Orrù G, Liciardi M, Desogus G, Coppola RC, Murru V, Argiolas M, Orrù G. Evidence of hepatitis E virus (HEV) infection in human and pigs in Sardinia, Italy. *J Prev Med Hyg* 2009;50(4):227-31.
45. Scotto G, Martinelli D, Centra M, Querques M, Vittorio F, Delli Carri P, Tartaglia A, Campanale F, Bulla F, Prato R, Fazio V. Epidemiological and clinical features of HEV infection: a survey in the district of Foggia (Apulia, Southern Italy). *Epidemiol Infect* 2014;142(2):287-94.
46. Caruso C, Peletto S, Rosamilia A, Modesto P, Chiavacci L, Sona B, Balsamelli F, Ghisetti V, Acutis PL, Pezzoni G, Brocchi E, Vitale N, Masoero L. Hepatitis E Virus: A Cross-Sectional Serological and Virological Study in Pigs and Humans at Zoonotic Risk within a High-Density Pig Farming Area. *Transbound Emerg Dis.* 2017;64(5):1443-53.
47. La Fauci V, Facciola A, Riso R, Calimeri S, Lo Giudice D, Squeri R. Seroprevalence of hev antibodies in a sample of pregnant women in the city of Messina. *Ann Ig* 2017;29(3):232-8.
48. Zuin M, Caserta C, Romanò L, Mele A, Zanetti A, Cannatelli R, Giorgini A, Tagliacarne C, Amante A, Marcucci F, Battezzati PM. Seroepidemiology of HEV and HAV in two populations with different socio-economic levels and hygienic/sanitary conditions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(3):479-85.
49. De Sabato L, Di Bartolo I, Montomoli E, Trombetta C, Ruggeri FM, Ostanello F. Retrospective Study Evaluating Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Blood Donors and in Swine Veterinarians in Italy (2004). *Zoonoses Public Health* 2017;64(4):308-12.
50. Puttini C, Riccio ML, Redi D, Tordini G, Cenerini M, Romanello F, De Luca A, Carmellini M, Fossombroni V, Cusi MG, Zanelli G. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and renal transplant recipients: a retrospective study from central Italy. *Infez Med* 2015;23(3):253-6.
51. Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione n. 9/2014 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 11 dicembre 2014. *Gazzetta Ufficiale* n. 301 del 30 dicembre 2014.
52. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, de Man RA, Beersma MF, Osterhaus AD, van der Eijk AA. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013;58:629-34.

53. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, Piron M, Casamitjana N, Koppelman M, Danzig L, Linnen JM. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 2015;55:972-9.
54. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010;82:799-805.
55. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013;207:497-500.
56. Galli C, Fomiatti L, Tagliacarne C, Velati C, Zanetti AR, Castaldi S, Romanò L. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in northern Italy (Sondrio, Lombardy) determined by three different assays. *Blood Transfus* 2017;15:502-5
57. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liembruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus* 2015;13:6-17.
58. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, Heyries L, Raoult D, Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825-34.
59. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010;202:835-44.
60. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, Jilg W, Stark K. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008;198:1732-41.
61. Programma straordinario 2015-2017 per l'eradicazione della peste suina africana dalla Sardegna. https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_73_20141230130127.pdf (updated 24.11.2017).
62. Schlosser J, Eiden M, Vina-Rodriguez A, Fast C, Dremsek P, Lange E, Ulrich RG, Groschup MH. Natural and experimental hepatitis E virus genotype 3-infection in European wild boar is transmissible to domestic pigs. *Vet Res* 2014;45:121.
63. Schlosser J, Vina-Rodriguez A, Fast C, Groschup MH, Eiden M. Chronically infected wild boar can transmit genotype 3 hepatitis E virus to domestic pigs. *Vet Microbiol* 2015;180:15-21.
64. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-73.
65. Hoad VC, Seed CR, Fryk JJ, Harley R, Flower RLP, Hogema BM, Kiely P, Faddy HM. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donors: prevalence and risk assessment. *Vox Sang* 2017;112:614-21.
66. de Vos AS, Janssen MP, Zaaier HL, Hogema BM. Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands. *Transfusion* 2017;57:258-66.
67. Dreier J, Knabbe C, Vollmer T. transfusion-transmitted hepatitis e: nat screening of blood donations and infectious dose. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:5.

APPENDICE
Dati sui donatori esaminati
per regione

Regione Piemonte

9 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 616

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Alessandria	23	43	19	61	73	42	21	67
Asti	15	46	21	61	25	48	22	66
Biella	11	32	22	46	37	40	19	60
Cuneo	35	44	18	67	61	42	18	69
Domodossola	13	31	20	56	35	45	21	64
Novara	19	39	21	60	77	44	23	66
Torino	19	45	21	68	77	44	18	65
Verbania	9	39	21	60	39	43	22	66
Vercelli	7	45	21	60	41	43	21	58
Totale	151	41	18	68	465	43	18	69

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Alessandria	F	1	4,3	22	95,7	0	0,0	23
	M	2	2,7	71	97,3	0	0,0	73
Asti	F	1	6,7	14	93,3	0	0,0	15
	M	2	8,0	22	88,0	1	4,0	25
Biella	F	0	0,0	11	100,0	0	0,0	11
	M	3	8,1	33	89,2	1	2,7	37
Cuneo	F	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
	M	10	16,4	50	82,0	1	1,6	61
Domodossola	F	1	7,7	12	92,3	0	0,0	13
	M	4	11,4	31	88,6	0	0,0	35
Novara	F	0	0,0	18	94,7	1	5,3	19
	M	6	7,8	71	92,2	0	0,0	77
Torino	F	1	5,3	18	94,7	0	0,0	19
	M	9	11,7	68	88,3	0	0,0	77
Verbania	F	0	0,0	9	100,0	0	0,0	9
	M	4	10,3	35	89,7	0	0,0	39
Vercelli	F	1	14,3	6	85,7	0	0,0	7
	M	0	0,0	41	100,0	0	0,0	41
Totale		50	8,1	562	91,2	4	0,6	616

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	10	51 (22-60)	1
M	40	47 (25-68)	2
F+M	50	48 (22-68)	3

Regione Valle d'Aosta

1 Servizio Trasfusionale – Totale donatori: 376

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Aosta	70	45	23 - 66	306	44	19 - 65		
Totale	70	45	23 - 66	306	44	19 - 65		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Aosta	F	2	2,9	68	97,1	0	0,0	70
	M	16	5,2	288	94,1	2	0,7	306
Totale		18	4,8	356	94,7	2	0,5	376

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	2	57 (52-61)	0
M	16	52 (38-63)	0
F+M	18	52 (38-63)	0

Regione Lombardia

8 Servizi Trasfusionali – Totale donatori: 544

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Bergamo	ND	4	6,3	60	93,8	0	0,0	64
	F	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4
Brescia	M	0	0,0	9	100,0	0	0,0	9
	ND	3	5,9	48	94,1	0	0,0	51
Como	ND	2	3,1	62	96,9	0	0,0	64
Cremona	ND	6	9,4	58	90,6	0	0,0	64
Lecco	ND	3	4,7	60	93,8	1	1,6	64
	F	0	0,0	9	100,0	0	0,0	9
Milano	M	6	16,7	30	83,3	0	0,0	36
	ND	1	2,0	50	98,0	0	0,0	51
Pavia	ND	4	6,3	60	93,8	0	0,0	64
Varese	ND	4	6,3	58	90,6	2	3,1	64
Totale		33	6,1	508	93,4	3	0,6	544

ND: Non Disponibile;

I dati sull'età dei donatori e in gran parte anche i dati sul sesso sono mancanti

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
ND	27	ND	1
M	6	ND	0
ND+M	33	ND	1

Regione Trentino-Alto Adige

2 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 488

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Bolzano	51	42	22-64	189	42	19-65		
Trento	57	39	18-64	191	43	20-64		
Totale	108	40	18-64	380	42	19-65		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
Bolzano	F	3	5,9	48	94,1	51
	M	9	4,8	180	95,2	189
Trento	F	1	1,8	56	98,2	57
	M	9	4,7	182	95,3	191
Totale		22	4,5	466	95,5	488

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	4	38 (26-59)	0
M	18	42 (26-55)	0
F+M	22	41 (26-59)	0

Regione Veneto

4 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 480

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Arzignano-Bassano (VI)	47	42	19 63	145	43	19 66		
Padova	16	35	19 53	80	46	22 67		
Rovigo	29	45	23 61	67	44	22 65		
Treviso	17	43	22 59	79	45	20 63		
Totale	109	42	19 63	371	44	19 67		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Arzignano-Bassano (VI)	F	1	2,1	46	97,9	0	0,0	47
	M	7	4,8	137	94,5	1	0,7	145
Padova	F	1	6,3	15	93,8	0	0,0	16
	M	2	2,5	78	97,5	0	0,0	80
Rovigo	F	0	0,0	28	96,6	1	3,4	29
	M	3	4,5	64	95,5	0	0,0	67
Treviso	F	0	0,0	17	100,0	0	0,0	17
	M	5	6,3	74	93,7	0	0,0	79
Totale		19	4,0	459	95,6	2	0,4	480

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	2	26 (22-29)	0
M	17	47 (24-65)	0
F+M	19	45 (22-65)	0

Regione Friuli Venezia Giulia

1 Servizio Trasfusionale - Totale donatori: 288

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
S. Vito al Tagliamento (PD)	ND	7	2,4	281	97,6	288
Totale		7	2,4	281	97,6	288

ND: Non Disponibile

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
ND	7	ND	2
ND	7	ND	2

Regione Liguria

4 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 480

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Genova	50	39	19 57	142	44	19 67
Imperia	34	45	19 67	62	45	22 61
La Spezia	23	45	20 63	73	47	20 69
Savona	29	43	18 66	67	45	19 69
Totale	136	42	18 67	344	45	19 69

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Genova	F	1	2,0	49	98,0	0	0,0	50
	M	12	8,5	129	90,8	1	0,7	142
Imperia	F	6	17,6	28	82,4	0	0,0	34
	M	4	6,5	57	91,9	1	1,6	62
La Spezia	F	3	13,0	20	87,0	0	0,0	23
	M	4	5,5	69	94,5	0	0,0	73
Savona	F	4	13,8	25	86,2	0	0,0	29
	M	5	7,5	62	92,5	0	0,0	67
Totale		39	8,1	439	91,5	2	0,4	480

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	14	50 (23-67)	1
M	25	52 (34-64)	3
F+M	39	51 (23-67)	4

Regione Emilia-Romagna

3 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 503

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Bologna	43	49	23 67	125	46	20 67
Ferrara	51	41	19 67	116	44	19 67
Pievesestina	ND	ND	- -	ND	ND	- -
Totale	121	44	19 67	382	45	19 67

ND: Non Disponibile

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
Bologna	F	2	4,7	41	95,3	43
	M	7	5,6	118	94,4	125
Ferrara	F	0	0,0	51	100,0	51
	M	4	3,4	112	96,6	116
Pievesestina	F	1	3,7	26	96,3	27
	M	4	2,8	137	97,2	141
Totale		18	3,6	485	96,4	503

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	3	57 (49-65)	0
M	11	54 (34-67)	0
F+M	13	54 (34-67)	0

In questa tabella non sono inclusi 5 casi (Pievesestina) dei quali manca il dato sull'età

Regione Toscana

7 Servizi Trasfusionali – Totale donatori: 623

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Arezzo	24	40	19 56	72	44	19 64
Firenze	32	36	19 67	64	42	19 66
Grosseto	23	42	21 60	73	46	20 65
Livorno	11	36	18 60	37	43	20 63
Lucca	24	41	19 64	72	45	20 66
Pisa	30	41	20 69	66	43	20 65
Prato	23	45	22 67	72	44	19 65
Totale	167	40	18 69	456	44	19 66

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Arezzo	F	0	0,0	24	100,0	0	0,0	24
	M	4	5,6	67	93,1	1	1,4	72
Firenze	F	5	15,6	26	81,3	1	3,1	32
	M	7	10,9	57	89,1	0	0,0	64
Grosseto	F	3	13,0	20	87,0	0	0,0	23
	M	8	11,0	65	89,0	0	0,0	73
Livorno	F	0	0,0	11	100,0	0	0,0	11
	M	2	5,4	35	94,6	0	0,0	37
Lucca	F	3	12,5	21	87,5	0	0,0	24
	M	7	9,7	65	90,3	0	0,0	72
Pisa	F	0	0,0	30	100,0	0	0,0	30
	M	1	1,5	65	98,5	0	0,0	66
Prato	F	3	13,0	20	87,0	0	0,0	23
	M	6	8,3	66	91,7	0	0,0	72
Totale		49	7,9	572	91,8	2	0,3	623

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	14	43 (25-67)	2
M	35	46 (21-65)	3
F+M	49	45 (21-67)	5

Regione Marche

5 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 504

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Ancona	13	50	21 69	106	44	19 69		
Ascoli P	11	42	20 64	85	44	21 67		
Fermo	19	39	23 55	77	42	21 63		
Macerata	16	37	22 55	80	42	20 82		
Pesaro	15	42	23 64	81	42	19 65		
Totale	74	42	20 69	429	43	19 82		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Ancona	F	1	7,7	12	92,3	0	0,0	13
	M	5	4,7	100	93,5	2	1,9	107
Ascoli P	F	2	18,2	9	81,8	0	0,0	11
	M	22	25,9	63	74,1	0	0,0	85
Fermo	F	4	21,1	15	78,9	0	0,0	19
	M	8	10,4	69	89,6	0	0,0	77
Macerata	F	1	6,3	15	93,8	0	0,0	16
	M	20	25,0	59	73,8	1	1,3	80
Pesaro	F	1	6,7	14	93,3	0	0,0	15
	M	1	1,2	80	98,8	0	0,0	81
Totale		65	12,9	436	86,5	3	0,6	504

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	9	49 (36-64)	0
M	56	49 (25-66)	6
F+M	65	49 (25-66)	6

Regione Umbria

3 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 496

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Foligno	26	43	21 62	86	42	19 63		
Perugia	45	40	19 66	147	44	21 70		
Terni	46	41	20 61	146	46	21 69		
Totale	117	41	19 66	379	45	19 70		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale
		n.	%	n.	%	n.	%	n.
Foligno	F	2	7,7	24	92,3	0	0,0	26
	M	10	11,6	75	87,2	1	1,2	86
Perugia	F	2	4,4	43	95,6	0	0,0	45
	M	9	6,1	137	93,2	1	0,7	147
Terni	F	4	8,7	42	91,3	0	0,0	46
	M	24	16,4	120	82,2	2	1,4	146
Totale		51	10,3	441	88,9	4	0,8	496

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	8	43 (22-60)	1
M	43	49 (27-70)	1
F+M	51	48 (22-70)	2

Regione Lazio

5 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 576

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Frosinone	24	37	19 64	72	40	19 66
Latina	29	42	19 64	67	41	19 63
Rieti	ND	ND	- -	ND	ND	- -
Roma	71	40	19 66	121	43	19 67
Viterbo	21	40	19 63	75	42	19 66
Totale	145	40	19 66	335	42	19 67

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Frosinone	F	0	0,0	24	100,0	0	0,0	24
	M	3	4,2	69	95,8	0	0,0	72
Latina	F	1	3,4	28	96,6	0	0,0	29
	M	4	6,0	63	94,0	0	0,0	67
Rieti	ND	24	25,0	72	75,0	0	0,0	96
Roma	F	7	9,9	64	90,1	0	0,0	71
	M	8	6,6	113	93,4	0	0,0	121
Viterbo	F	4	19,0	17	81,0	0	0,0	21
	M	20	26,6	54	72,0	1	1,0	75
Totale		71	12,3	504	87,5	1	0,2	576

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	12	51 (39-63)	0
M	35	47 (27-63)	4
ND	24	ND	1
F+M+ND	71	48 (27-63)	5

Regione Abruzzo

3 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 619

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
L'Aquila	72	44	20 65	216	45	20 70
Pescara	74	40	20 60	118	45	21 68
Vasto	20	43	23 64	119	42	22 65
Totale	166	42	20 65	453	44	20 70

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
L'Aquila	F	21	29,2	51	70,8	0	0,0	72
	M	70	32,4	143	66,2	3	1,4	216
Pescara	F	6	8,1	68	91,9	0	0,0	74
	M	26	22,0	92	78,0	0	0,0	118
Vasto	F	2	10,0	18	90,0	0	0,0	20
	M	16	13,4	101	84,9	2	1,7	119
Totale		141	22,8	473	76,4	5	0,8	619

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	29	48 (21-65)	3
M	112	47 (22-70)	7
F+M	141	47 (21-70)	10

Regione Molise

3 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 479

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Campobasso	55	42	20 65	137	45	21 69
Isernia	50	44	20 65	141	45	20 70
Termoli	23	43	20 60	73	45	19 69
Totale	128	43	20 65	351	45	19 70

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale
		n.	%	n.	%	n.	%	n.
Campobasso	F	4	7,3	50	90,9	1	1,8	55
	M	7	5,1	129	94,2	1	0,7	137
Isernia	F	1	2,0	49	98,0	0	0,0	50
	M	10	7,1	131	92,9	0	0,0	141
Termoli	F	3	13,0	20	87,0	0	0,0	23
	M	8	11,0	65	89,0	0	0,0	73
Totale		33	6,9	444	92,7	2	0,4	479

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	8	50 (28-60)	0
M	25	55 (33-69)	0
F+M	33	54 (28-69)	0

Regione Campania

5 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 504

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Aversa	36	42	21 63	60	40	19 65		
Battipaglia	14	41	23 57	82	45	21 65		
Benevento	30	41	21 61	66	40	21 59		
Napoli	44	40	19 63	76	43	20 60		
Salerno	37	41	22 59	59	41	19 60		
Totale	161	41	19 63	343	42	19 65		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Aversa	F	0	0,0	35	97,2	1	2,8	36
	M	4	6,7	55	91,7	1	1,7	60
Battipaglia	F	0	0,0	14	100,0	0	0,0	14
	M	4	4,9	78	95,1	0	0,0	82
Benevento	F	0	0,0	30	100,0	0	0,0	30
	M	3	4,5	63	95,5	0	0,0	66
Napoli	F	3	6,8	41	93,2	0	0,0	44
	M	10	13,2	66	86,8	0	0,0	76
Salerno	F	3	8,1	34	91,9	0	0,0	37
	M	1	1,7	58	98,3	0	0,0	59
Totale		28	5,6	474	94,0	2	0,4	504

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	6	44 (33-52)	0
M	22	47 (23-65)	0
F+M	28	46 (23-65)	0

Regione Puglia

5 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 504

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Barletta	20	43	20 63	76	40	18 62		
Brindisi	23	38	18 58	97	43	18 64		
Casarano	19	40	18 62	77	44	19 64		
Gallipoli	32	42	17 63	64	42	21 65		
Molfetta	20	36	18 55	76	42	18 63		
Totale	114	40	17 63	390	43	18 65		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
Barletta	F	0	0,0	20	100,0	20
	M	0	0,0	76	100,0	76
Brindisi	F	1	4,3	22	95,7	23
	M	6	6,2	91	93,8	97
Casarano	F	1	5,3	18	94,7	19
	M	6	7,8	71	92,2	77
Gallipoli	F	0	0,0	32	100,0	32
	M	3	4,7	61	95,3	64
Molfetta	F	1	5,0	19	95,0	20
	M	0	0,0	76	100,0	76
Totale		18	3,6	486	96,4	504

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	3	43 (23-62)	0
M	15	48 (25-61)	0
F+M	18	47 (23-62)	0

Regione Basilicata

1 Servizio Trasfusionale – Totale donatori: 179

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Potenza	109	44	21 65	70	45	20 70
Totale	109	44	21 65	70	45	20 70

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale n.
		n.	%	n.	%	
Potenza	F	3	2,8	106	97,2	109
	M	1	1,4	69	98,6	70
Totale		4	2,2	175	97,8	179

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	3	60 (58-65)	0
M	1	61 (61-61)	0
F+M	4	61 (58-65)	0

Regione Calabria

4 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 504

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Catanzaro	24	49	21 64	96	44	18 65		
Cosenza	9	39	21 59	87	44	19 62		
Reggio Calabria	37	36	18 61	155	38	18 67		
Vibo Valentia	15	44	21 66	81	44	19 66		
Totale	85	41	18 66	419	42	18 67		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
Catanzaro	F	2	8,3	22	91,7	24
	M	5	5,2	91	94,8	96
Cosenza	F	0	0,0	9	100,0	9
	M	9	10,3	78	89,7	87
Reggio Calabria	F	2	5,4	35	94,6	37
	M	6	3,9	149	96,1	155
Vibo Valentia	F	1	6,7	14	93,3	15
	M	5	6,2	76	93,8	81
Totale		30	6,0	474	94,0	504

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	5	48 (39-56)	0
M	25	47 (24-63)	1
F+M	30	47 (24-63)	1

Regione Sicilia

7 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 576

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine			Maschi		
	n.	Età		n.	Età	
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)
Agrigento	12	42	19 65	36	38	19 60
Caltanissetta	8	38	22 58	88	41	18 63
Catania	9	48	20 66	39	46	18 64
Palermo	19	46	20 60	77	45	18 67
Patti	22	31	19 55	74	43	20 64
Ragusa	22	41	19 55	74	41	19 65
Siracusa	26	41	20 63	70	44	19 66
Totale	118	40	19 66	458	43	18 67

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Totale
		n.	%	n.	%	n.
Agrigento	F	1	8,3	11	91,7	12
	M	1	2,8	35	97,2	36
Caltanissetta	F	0	0,0	8	100,0	8
	M	3	3,4	85	96,6	88
Catania	F	0	0,0	9	100,0	9
	M	5	12,8	34	87,2	39
Palermo	F	0	0,0	19	100,0	19
	M	2	2,6	75	97,4	77
Patti	F	2	9,1	20	90,9	22
	M	9	12,2	65	87,8	74
Ragusa	F	1	4,5	21	95,5	22
	M	8	10,8	66	89,2	74
Siracusa	F	2	7,7	24	92,3	26
	M	5	7,1	65	92,9	70
Totale		39	6,8	537	93,2	576

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	6	51 (32-65)	0
M	33	49 (19-66)	1
F+M	39	50 (19-66)	1

Regione Sardegna

7 Servizi Trasfusionali - Totale donatori: 672

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine				Maschi			
	n.	Età		n.	Età			
		Media	Range (min-max)		Media	Range (min-max)		
Alghero	34	41	19 65	62	43	19 66		
Cagliari	28	34	19 67	68	43	19 69		
Lanusei	18	42	21 63	78	44	20 66		
Nuoro	24	39	20 60	72	44	21 66		
Oristano	29	47	24 67	67	45	20 68		
Ozieri	14	30	19 52	82	44	20 69		
Sassari	67	43	20 64	29	45	20 65		
Totale	214	40	19 67	458	44	19 69		

Risultati: ricerca anticorpi IgG anti-HEV

Città	Sesso	Positivi		Negativi		Indeterminati		Totale n.
		n.	%	n.	%	n.	%	
Alghero	F	1	2,9	33	97,1	0	0,0	34
	M	5	8,1	56	90,3	1	1,6	62
Cagliari	F	5	17,9	23	82,1	0	0,0	28
	M	7	10,3	61	89,7	0	0,0	68
Lanusei	F	4	22,2	13	72,2	1	5,6	18
	M	25	32,1	51	65,4	2	2,6	78
Nuoro	F	5	20,8	19	79,2	0	0,0	24
	M	32	44,4	38	52,8	2	2,8	72
Oristano	F	4	13,8	25	86,2	0	0,0	29
	M	8	11,9	59	88,1	0	0,0	67
Ozieri	F	0	0,0	14	100,0	0	0,0	14
	M	27	32,9	54	65,9	1	1,2	82
Sassari	F	7	10,4	60	89,6	0	0,0	67
	M	4	13,8	25	86,2	0	0,0	29
Totale		134	19,9	531	79,0	7	1,0	672

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale IgG positivi	Età media (range)	Totale IgM positivi
F	26	50 (22-67)	0
M	108	49 (19-69)	2
F+M	134	49 (19-69)	2

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2018, 4° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, febbraio 2019