



RAPPORTI ISTISAN 21|16

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

Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue in Italia: un'indagine epidemiologica a livello regionale e nazionale

E. Spada, S. Taffon, M. Simeoni, A. Martina, I. Pati, U. Villano, D. Adriani,
A. D'Angiò, E. Tritarelli, S. Bellino, S. Boros, R. Urciuoli, F. Masiello, G. Marano,
R. Bruni, P. Pezzotti, A.R. Ciccaglione, S. Pupella, V. De Angelis, G. Pisani



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Infezione da virus dell'epatite E
nei donatori di sangue in Italia: un'indagine
epidemiologica a livello regionale e nazionale**

Enea Spada (a), Stefania Taffon (a), Matteo Simeoni (b),
Antonio Martina (b), Ilaria Pati (c), Umbertina Villano (a), Daniela Adriani (b),
Agnese D'Angiò (b), Elena Tritarelli (a), Stefania Bellino (a), Stefano Boros (a),
Roberta Urciuoli (a), Francesca Masiello (c), Giuseppe Marano (c),
Roberto Bruni (a), Patrizio Pezzotti (a), Anna Rita Ciccaglione (a),
Simonetta Pupella (c), Vincenzo De Angelis (c), Giulio Pisani (b)

(a) Dipartimento Malattie Infettive

(b) Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci

(c) Centro Nazionale Sangue

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

Rapporti ISTISAN
21/16

Istituto Superiore di Sanità

Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue in Italia: un'indagine epidemiologica a livello regionale e nazionale.

Enea Spada, Stefania Taffon, Matteo Simeoni, Antonio Martina, Ilaria Pati, Umbertina Villano, Daniela Adriani, Agnese D'Angiò, Elena Tritarelli, Stefania Bellino, Stefano Boros, Roberta Urciuoli, Francesca Masiello, Giuseppe Marano, Roberto Bruni, Patrizio Pezzotti, Anna Rita Ciccaglione, Simonetta Pupella, Vincenzo De Angelis, Giulio Pisani

2021, 49 p. Rapporti ISTISAN 21/16

Nei Paesi sviluppati l'infezione da virus dell'epatite E (*Hepatitis E Virus*, HEV) è essenzialmente una zoonosi di origine alimentare, sebbene possa essere trasmessa col sangue per via trasfusionale. Durante il 2017-2019 determinammo la prevalenza dell'infezione da HEV in 7172 donatori di sangue italiani; di essi 6.235 compilarono un questionario sui fattori di rischio per l'infezione. La prevalenza di anti-HEV IgG, IgM e HEV RNA fu rispettivamente dell'8,3%, 0,5% e 0%. La prevalenza anti-HEV IgG mostrava un'ampia variabilità regionale (1,3-30,0%) e in alcune province di Abruzzo e Sardegna si riscontravano tassi iperendemic (>40%). L'età avanzata, la nazionalità straniera, la caccia, l'assunzione di certi alimenti di origine suina (salame e salsicce di fegato di maiale, salsicce artigianali) erano tutti predittori indipendenti di infezione da HEV. La prevalenza nei donatori di sangue italiani era dunque moderata/bassa in confronto ad altri Paesi. Nelle aree ad alta prevalenza, sarebbero opportune misure preventive individuali e ambientali.

Parole chiave: Donatori di sangue; HEV; Fattori di rischio; Italia; Prevalenza; Zoonosi

Istituto Superiore di Sanità

Hepatitis E virus infection in blood donors in Italy: an epidemiological survey at regional and national level

Enea Spada, Stefania Taffon, Matteo Simeoni, Antonio Martina, Ilaria Pati, Umbertina Villano, Daniela Adriani, Agnese D'Angiò, Elena Tritarelli, Stefania Bellino, Stefano Boros, Roberta Urciuoli, Francesca Masiello, Giuseppe Marano, Roberto Bruni, Patrizio Pezzotti, Anna Rita Ciccaglione, Simonetta Pupella, Vincenzo De Angelis, Giulio Pisani

2021, 49 p. Rapporti ISTISAN 21/16 (in Italian)

In developed countries, hepatitis E virus (HEV) infection is essentially a food-borne zoonosis, although it can be transmitted by transfusion. During 2017-2019 we determined the prevalence of HEV infection markers in 7172 Italian blood donors; 6,235 of them filled out a questionnaire on risk factors for infection. The prevalence of anti-HEV IgG, IgM and HEV RNA was 8.3%, 0.5%, and 0%, respectively. The anti-HEV IgG prevalence showed a wide regional variability (1.3-30.0%) and hyperendemic rates (> 40%) were found in some provinces of Abruzzo and Sardinia. Advanced age, foreign nationality, hunting, consumption of certain foods of swine origin (salami, pork liver sausages, artisanal sausages) were all independent predictors of HEV infection. The prevalence in Italian blood donors was therefore moderate/low compared to other countries. In high prevalence areas, individual and environmental preventive measures would be appropriate

Key words: Blood donors; HEV; Italy; Prevalence; Risk factors; Zoonosis

Si ringraziano per la collaborazione i Responsabili delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) e i Servizi Trasfusionali partecipanti allo studio (*vedi* Appendice A).

Per informazioni su questo documento scrivere a: enea.spada@iss.it

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

Citare questo documento come segue:

Spada E, Taffon S, Simeoni M, Martina A, Pati I, Villano U, Adriani D, D'Angiò A, Tritarelli E, Bellino S, Boros S, Urciuoli R, Masiello F, Marano G, Bruni R, Pezzotti P, Ciccaglione AR, Pupella S, De Angelis V, Pisani G. *Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue in Italia: un'indagine epidemiologica a livello regionale e nazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/16).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

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

Introduzione all'infezione da virus dell'epatite E	1
Biologia, genotipi e spettro d'ospite del virus	1
Diagnosi, manifestazioni cliniche e trattamento dell'infezione da HEV	2
Epidemiologia dell'infezione da HEV	3
Studio di prevalenza e fattori di rischio dell'infezione da HEV nei donatori di sangue (2017-2019)	5
Obiettivo	5
Materiali e metodi	5
Caratteristiche dello studio	5
Raccolta dei campioni di plasma	6
Disegno dello studio e saggi virologici	6
Analisi statistica	9
Risultati	9
Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG	9
Variabili associate alla positività per anti-HEV IgG	11
Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgM	13
Prevalenza HEV RNA e prevalenza complessiva per qualsiasi marcatore d'infezione	13
Discussione e conclusioni	14
Bibliografia	18
Appendice A	
Partecipanti allo studio	23
Appendice B	
Dati sui donatori esaminati per Regione (2017-2019)	29

INTRODUZIONE ALL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE E

Biologia, genotipi e spettro d'ospite del virus

Il virus dell'epatite E (da qui in avanti indicato con l'acronimo HEV, dal termine internazionale *Hepatitis E Virus*) è un virus a RNA appartenente alla famiglia *Hepeviridae*, genere *Orthohepevirus*, specie *Orthohepevirus A*. Esso rappresenta una delle principali cause di epatite per l'uomo ed è stato identificato per la prima volta a seguito di una epidemia in India nel 1978. A partire dal 1983, è stato caratterizzato a livello molecolare ed è stato classificato come virus dell'epatite E (1, 2).

Ad oggi HEV costituisce un problema di salute pubblica mondiale, circolando sia nei Paesi in via di sviluppo che nei Paesi industrializzati (3). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono circa 20 milioni i casi di infezione da HEV ogni anno, di cui più di 3 milioni sintomatici (generalmente a decorso benigno), e circa 44.000 i decessi causati dal virus (dato stimato nel 2015) (4).

Il virione di HEV ha forma icosaedrica ed un diametro di circa 30 nm. È stata osservata di recente la possibile co-esistenza nel ciclo replicativo sia di forme virali con *envelope* che senza *envelope*; entrambe le forme infettano le cellule ospiti, ma i meccanismi di ingresso nella cellula probabilmente sono diversi e devono ancora essere studiati nel dettaglio (5).

Il genoma virale è formato da una molecola di RNA, a singolo filamento a polarità positiva, poliadenilata, di circa 7,2 kilobasi (kb) contenente tre cornici di lettura aperte (*Open Reading Frame*, ORF):

- ORF1, di 5 kb, localizzata nella regione del 5', codifica per le proteine non strutturali (*Non-Structural Proteins*, NSP) tra le quali: proteasi, metiltransferasi, RNA elicasi e RNA polimerasi RNA-dipendente, proteine necessarie alla replicazione del virus. Esistono inoltre altri domini a funzione non nota.
- ORF2, di 2 kb, localizzata nella regione del 3', codifica per la proteina del capsid virale (72 kilodalton). È una proteina altamente immunogena, ed è quindi utilizzata per lo sviluppo di vaccini contro l'HEV.
- ORF3, la cornice più piccola, sovrapposta quasi completamente alla ORF2. È lunga solamente 360 nucleotidi e codifica per una fosfoproteina associata al citoscheletro, coinvolta soprattutto nel rilascio delle particelle virali infettive (3, 6, 7).

Il genoma contiene inoltre tre piccole regioni non tradotte (*UnTranslated Region*, UTR) agli estremi 3' e 5' (8). La replicazione del virus in colture cellulari è limitata e questa condizione ha fortemente influenzato lo studio del ciclo replicativo (9).

Nell'ambito della specie *Orthohepevirus A* sono stati con certezza riconosciuti almeno 5 genotipi capaci di infettare l'uomo: HEV-1-4 e HEV-7, scoperto di recente negli Emirati Arabi Uniti (10). Tuttavia, un *Orthohepevirus* che infetta i ratti, appartenente alla specie *Orthohepevirus C* (*HEV-C1*), è stato recentemente segnalato come potenziale patogeno per l'uomo (11). A parte questi casi le altre specie che infettano vari animali non vengono trasmesse all'uomo: *Orthohepevirus B* (infetta principalmente avicoli), *Orthohepevirus D* (infetta i pipistrelli) e *Piscihepevirus D* (infetta le trote) (12). I genotipi appartenenti alla specie *Orthohepevirus A* sono ulteriormente suddivisi in numerosi sottotipi (13); tuttavia esiste un unico sierotipo di HEV (14).

Diagnosi, manifestazioni cliniche e trattamento dell'infezione da HEV

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi test, sia sierologici che molecolari, in grado di rilevare la presenza dell'HEV nell'organismo, o l'avvenuta infezione con esso (15). Il periodo di incubazione dell'infezione varia dalle 2 alle 6 settimane, durante le quali è possibile rilevare la presenza di RNA virale sia nel circolo ematico che nelle feci. Nel sangue il genoma virale può essere rilevabile prima dell'aumento delle transaminasi e della comparsa dell'ittero, e rimanere tale fino a 4 settimane dopo l'inizio dei sintomi (16). Il rilevamento dell'RNA virale viene effettuato con la tecnica di amplificazione genica denominata *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (ovvero, reazione a catena della polimerasi, previa trascrizione inversa). Negli ultimi anni sono state messe a punto metodiche sempre più sensibili e specifiche mediante l'utilizzo di sonde oligonucleotidiche progettate in modo da rendere possibile l'amplificazione di isolati virali dei differenti genotipi di HEV. La metodica *real time*-PCR, rispetto alla tradizionale PCR, fornisce dati quantitativi relativi ai livelli di genoma circolante, permettendo una più precisa identificazione dello stato dell'infezione. Si tratta di una metodica attendibile, sensibile e specifica che rileva tutti i genotipi virali di HEV appartenenti alla specie *Orthohepevirus A* patogeni per l'uomo (15,17).

Per il rilevamento anticorpale in commercio esistono diversi saggi immunoenzimatici (specifici per IgM e IgG) che utilizzano peptidi sintetici o proteine ricombinanti corrispondenti ad epitopi immunodominanti delle proteine virali di HEV. Il picco di produzione degli anticorpi IgM, indice di infezione acuta, 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 nel circolo ematico per diversi anni (15).

La combinazione di test sierologici e molecolari permette di ottenere ottimi risultati in termini di sensibilità e specificità diagnostica per tutti i genotipi di *Orthohepevirus A* patogeni per l'uomo.

Nella maggior parte dei casi, l'infezione da HEV è asintomatica e si risolve, senza necessità di trattamento, con eliminazione spontanea del virus. Una minoranza dei soggetti con HEV sviluppa epatite acuta, accompagnata talvolta da manifestazioni extraepatiche e, in alcuni casi, anche disordini neurologici. Studi recenti hanno rilevato che il genotipo HEV-1 provoca infezioni acute più severe, con un maggior numero di casi di epatite fulminante rispetto agli altri genotipi (18, 19). Inoltre, si è osservata una mortalità piuttosto elevata (circa il 30%), nelle donne che vengono infettate da HEV-1 e HEV-2 durante la gravidanza, e fino ad un 70% di letalità in pazienti con pregressa epatopatia cronica (20). Infine, l'infezione da HEV può diventare cronica in pazienti immunocompromessi (pazienti con infezione da HIV, disordini linfoproliferativi, neoplasie o sottoposti a trapianto di organi solidi o a terapia immunosoppressiva). L'infezione cronica da HEV in soggetti immunodepressi è stata riscontrata assai spesso nelle infezioni da HEV-3 e talvolta nelle infezioni da HEV-4 e HEV-7, mentre non è mai stata osservata cronicizzazione a seguito di infezione da genotipo 1 o 2. In soggetti con infezione cronica, quasi sempre l'infezione risulta essere paucisintomatica, con livelli di transaminasi moderati e raramente con ittero (21, 22). Tuttavia essa può evolvere in cirrosi fino al 60% dei casi circa (23, 24).

Nella maggior parte dei casi di infezione da HEV, non è necessario nessun trattamento terapeutico risolvendosi essa spontaneamente con l'eliminazione del virus. È importante tuttavia

un continuo monitoraggio della funzionalità epatica. Invece, il trattamento standard per i pazienti immunodepressi, che non risolvono spontaneamente l'infezione e che sviluppano epatite cronica, è la ribavirina che viene spesso preceduto o accompagnato da una riduzione della terapia immunosoppressiva (18, 22).

Epidemiologia dell'infezione da HEV

L'epidemiologia dell'infezione di HEV è piuttosto complessa in quanto si possono distinguere due pattern epidemiologici distinti con una differente distribuzione geografica.

Il genotipo HEV-1 e il genotipo HEV-2, che infettano esclusivamente l'uomo, sono maggiormente diffusi nei Paesi in via di sviluppo, nei quali il virus viene trasmesso per via oro-fecale, spesso attraverso acqua contaminata da feci, dando luogo sia ad epidemie che a casi sporadici. L'HEV-1 è comune in Asia, mentre l'HEV-2 è prevalente in Africa Occidentale, Messico e America centro-meridionale (3, 4, 13, 25-31).

I genotipi HEV-3 e HEV-4, che infettano varie specie animali oltre che l'uomo, sono invece diffusi prevalentemente nei Paesi sviluppati e sono responsabili della maggior parte dei casi autoctoni, quasi sempre sporadici. La trasmissione all'uomo avviene principalmente attraverso l'ingestione di carni e organi di animali infetti, consumati crudi o poco cotti, oppure attraverso il contatto con tali animali. L'ipotesi che la trasmissione di tali virus avvenga per via zoonotica è sostenuta dall'osservazione che i ceppi che infettano esseri umani e animali provenienti dalla stessa zona sono in genere strettamente correlati tra loro dal punto di vista filogenetico (4, 13, 32-35). Gli animali che possono rappresentare serbatoi di infezione per l'uomo sono mammiferi domestici e selvatici, in particolare maiali, cinghiali, cervi e conigli. L'HEV-3 circola soprattutto in Europa, Nord America, Asia (Cina e Giappone) e Oceania, mentre l'HEV-4 è prevalente in Asia (Indonesia, Cina e Giappone) ma si rileva in misura minore anche in Europa (Belgio, Germania, Francia e Italia) (36, 37). La trasmissione può avvenire anche attraverso il consumo di verdure, frutta, molluschi e acqua potabile contaminata da feci infette. Inoltre, diversi studi hanno messo in evidenza che i virus dell'HEV-3 e HEV-4 possono essere trasmessi anche attraverso trasfusione di sangue o emoderivati o attraverso trapianto di organi solidi (38-42). Infine, recentemente, in un paziente è stato rilevato e sequenziato un ceppo di HEV-7, genotipo che infetta i cammelli. Il paziente era un consumatore abituale di carne e latte di cammello ed è stato possibile così documentare, per la prima volta, la trasmissione dell'HEV da questo animale all'uomo (10).

Negli ultimi anni sono stati effettuati in molteplici Paesi numerosi studi sulla prevalenza di HEV nella popolazione generale e tra donatori di sangue, con risultati piuttosto variabili in termini di prevalenza dell'infezione, con tassi compresi tra 5% e 50%. Nei Paesi non endemici, come quelli europei, e più in generale nei Paesi industrializzati, la sieroprevalenza varia notevolmente anche all'interno delle nazioni stesse, come riportato ad esempio in Italia, in Francia e nel Regno Unito (24, 46-48). L'ampia variabilità dei dati di prevalenza anti-HEV è probabilmente dovuta a diversi fattori, tra i quali assumono un ruolo di rilievo il tipo di saggio per il rilevamento di anticorpi anti-HEV utilizzato, il tipo di popolazione esaminata e alcuni fattori geografico-ambientali che possono svolgere un ruolo significativo nella diffusione del virus (comportamenti delle persone, abitudini alimentari regionali, presenza di serbatoi animali di infezione, contaminazione ambientale) (23, 33, 35, 43, 44, 46, 49, 50).

Il test anti-HEV IgG della azienda cinese Wantai è quello più comunemente usato in tutto il mondo. Questo test mostra un'elevata specificità e sensibilità, a differenza di altri test che tendono a sottostimare la sieroprevalenza da HEV (23, 50).

Una recente metanalisi su studi di prevalenza condotti utilizzando tale test tra la popolazione generale e tra i donatori di sangue in 15 Paesi industrializzati ha riscontrato tassi di anti-HEV IgG variabili dal 4,2 al 52,5%. I tassi più alti sono stati rilevati in Francia (22-52,5%), Paesi Bassi (27-31%) e Polonia (44-50%) (50).

STUDIO DI PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DELL'INFEZIONE DA HEV NEI DONATORI DI SANGUE (2017-2019)

Obiettivo

Molti Paesi europei hanno intrapreso studi per stimare la sieroprevalenza di HEV nei donatori di sangue e la prevalenza di HEV RNA nelle donazioni di sangue. In alcuni di questi Paesi, come conseguenza dei risultati ottenuti, è stato deciso di introdurre lo screening delle donazioni per HEV, come in Germania, Paesi Bassi, Regno Unito, Francia, Spagna, Irlanda, Austria e Lussemburgo (51-53). Infatti, la documentata 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 (spesso maggiormente esposti a terapie trasfusionali) hanno suscitato preoccupazione per quanto riguarda la sicurezza delle donazioni di sangue.

In Italia, sono stati condotti finora pochi studi di prevalenza su scala nazionale dell'infezione da HEV, sia sulla popolazione generale che nei donatori di sangue, con test altamente sensibili e specifici come il test Wantai (46, 54, 55). Rispetto agli altri Paesi europei, la prevalenza di HEV risulta essere tra le più basse, anche se sono presenti aree iperendemiche (55).

Nel 2016-2017, grazie alla collaborazione di Centri e Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità (comprendenti il Dipartimento Malattie Infettive, il Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci, e il Centro Nazionale Sangue in qualità di centro coordinatore) è stato condotto uno studio su scala nazionale avente l'obiettivo di valutare la prevalenza dell'infezione da HEV nei donatori di sangue. In tale studio, sono stati utilizzati, per effettuare l'indagine di prevalenza, campioni di accompagnamento alle donazioni di plasma, raccolte tra il 2015 ed il 2016, destinate alla produzione di emoderivati. Le informazioni associate ai campioni analizzati consistevano in età, sesso e provenienza geografica dei donatori.

Il presente studio svolto nel periodo 2017-2019, invece, oltre alla stima di prevalenza dell'infezione da HEV nei donatori di sangue, ha l'obiettivo di valutare i possibili fattori di rischio associati all'infezione.

Materiali e metodi

Caratteristiche dello studio

Lo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute (Progetto Finalizzata n. RF-2013-02354874) e il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

I donatori che hanno partecipato allo studio, hanno firmato un documento di consenso informato al protocollo dello studio stesso.

Lo studio, attraverso il Centro Nazionale Sangue, si è avvalso del prezioso contributo e della collaborazione della Rete dei Servizi Trasfusionali (ST) distribuiti sul territorio nazionale e dei Responsabili delle Strutture regionali di coordinamento delle attività trasfusionali.

Raccolta dei campioni di plasma

La selezione del campione di donatori di sangue utilizzati per questo studio è stata effettuata in base ai seguenti criteri:

- Almeno un ST per ogni provincia. In totale sono stati selezionati 100 ST, distribuiti in diverse Regioni di Italia. Tuttavia, non è stato possibile ottenere campioni da tutte le province delle Regioni partecipanti.
- Per ciascuna provincia/ST, il numero dei donatori arruolati nello studio era proporzionale al numero dei donatori attivi per quella provincia/ST.
- Per evitare di arruolare nello studio ST con un numero troppo basso di donatori, si è stabilito un numero minimo, ossia non meno di 50 donatori, per provincia/ST
- Nelle province con più ST, è stata operata una scelta casuale di uno solo di essi utilizzando come criterio di selezione il numero di donazioni/anno del ST (“scelta pesata”).
- Nelle province ad “alta densità”, con un maggior numero di donatori, sono stati coinvolti più ST della stessa provincia in modo tale da avere un massimo di circa 150 donatori arruolati per ST.
- L’arruolamento del donatore è avvenuto in modo casuale, in base alla consecutività di presentazione al ST, senza tenere conto dell’età e del sesso

Disegno dello studio e saggi virologici

Allo studio hanno preso parte 19 Regioni italiane su 20. Le due Province Autonome di Trento e Bolzano sono state considerate come costitutive della Regione autonoma Trentino-Alto Adige; non è stato possibile ottenere campioni da tutte le province delle Regioni inizialmente selezionate.

Nella Tabella 1 è riportato per ciascuna Regione il numero dei campioni di plasma (equivalenti al numero di donatori) analizzati nello studio e raccolti tra aprile 2017 e marzo 2019.

In base al protocollo dello studio tutti i campioni di plasma dei partecipanti venivano inizialmente analizzati per valutare la presenza di anticorpi anti-HEV IgG.

Successivamente, negli ST con una sieroprevalenza di anti-HEV IgG < 15%, la ricerca degli anticorpi anti-HEV IgM veniva realizzata solamente sui campioni risultati anti-HEV IgG positivi.

Per le province/ST con sieroprevalenza di anti-HEV IgG > 15%, la ricerca degli anticorpi anti-HEV IgM veniva effettuata invece su tutti i campioni, sia quelli risultati IgG positivi che IgG negativi.

Ricerca degli anticorpi anti-HEV IgG

La ricerca di anticorpi anti-HEV IgG, che indicano un’infezione pregressa, è stata effettuata con il kit Wantai HEV-IgG ELISA, un metodo ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) indiretto con una sensibilità clinica del 99-100% e una specificità clinica del 99,99%.

Il test è stato eseguito secondo la procedura descritta dall’azienda produttrice.

Anche per l’interpretazione del risultato è stato seguito l’algoritmo suggerito dal produttore: valore di Sample/cut-off (S/Co) < 0,9: risultato negativo; valore di S/Co compreso tra 0,9 e 1,09: risultato borderline; valore di S/Co uguale o maggiore di 1,1: risultato positivo.

Tabella 1. Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG e IgM nei donatori di sangue in base alla Regione ed alla provincia dei Servizi Trasfusionali (ST) partecipanti (2017-2019)

Regione	ST	Donatori		IgG+		IgM+ (IgG+)	
		n.	n.	%	n.	%	
Abruzzo		584	175	30,0	10 (7)	1,7	
	Chieti	203	38	18,7	7 (5)	3,4	
	L'Aquila	279	112	40,1	3 (2)	1,1	
	Pescara	102	25	24,5	-	-	
Basilicata	Potenza	56	3	5,4	-	-	
Calabria	Catanzaro	150	2	1,3	-	-	
Campania		598	15	2,5	-	-	
	Avellino	94	1	1,1	-	-	
	Benevento	60	2	3,3	-	-	
	Caserta	96	5	5,2	-	-	
	Napoli	100	1	1,0	-	-	
	Salerno	248	6	2,4	-	-	
Emilia Romagna		499	18	3,6	-	-	
	Bologna	156	1	0,6	-	-	
	Modena	160	8	5,0	-	-	
	Parma	105	6	5,7	-	-	
	Reggio Emilia	78	3	3,8	-	-	
Lazio		303	27	8,9	1 (1)	0,3	
	Frosinone	50	1	2,0	-	-	
	Roma	253	26	10,3	1 (1)	0,4	
Liguria	La Spezia	86	4	4,7	-	-	
Lombardia		421	26	6,2	1 (1)	0,2	
	Mantova	200	14	7,0	-	-	
	Milano	221	12	5,4	1 (1)	0,5	
Marche		641	97	15,1	13 (10)	2,0	
	Ancona	100	5	5,0	-	-	
	Ascoli Piceno	200	50	25,0	6 (4)	3,0	
	Fermo	75	14	18,7	3 (3)	4,0	
	Macerata	192	24	12,5	4 (3)	2,1	
	Pesaro e Urbino	74	4	5,4	-	-	
Molise		112	13	11,6	-	-	
	Campobasso	57	8	14,0	-	-	
	Isernia	55	5	9,1	-	-	
Piemonte		443	40	9,0	1 (1)	0,2	
	Asti	25	4	16,0	-	-	
	Torino	303	29	9,6	-	-	
	Verbania	55	3	5,5	1 (1)	1,8	
	Vercelli	60	4	6,7	-	-	
Puglia		497	12	2,7	-	-	
	Andria	80	2	2,5	-	-	
	Bari	210	5	2,4	-	-	
	Brindisi	64	2	3,1	-	-	
	Lecce	53	-	-	-	-	
	Taranto	90	3	3,3	-	-	
Sardegna		447	58	13,0	4 (4)	0,9	
	Cagliari	100	13	13,0	-	-	
	Carbonia	101	10	9,9	1 (1)	1,0	
	Nuoro	43	19	44,2	3 (3)	7,0	
	Oristano	103	9	8,7	-	-	
	Sassari	100	7	7,0	-	-	

Regione	ST	Donatori		IgG+	IgM+ (IgG+)	IgM+
		n.	n.	%	n.	%
Sicilia		526	13	2,5	1 (1)	0,2
	Catania	116	3	2,6	-	-
	Enna	25	1	4,0	-	-
	Messina	59	-	-	-	-
	Palermo	201	5	2,5	-	-
	Ragusa	125	4	3,2	1 (1)	0,8
Toscana		758	63	8,6	-	-
	Arezzo	64	10	15,6	-	-
	Firenze	183	20	10,9	-	-
	Grosseto	60	9	15,0	-	-
	Livorno	74	1	1,4	-	-
	Lucca	180	11	6,1	-	-
	Massa	33	2	6,1	-	-
	Pistoia	50	4	8,0	-	-
	Prato	25	-	-	-	-
	Siena	89	6	6,7	-	-
Trentino Alto Adige		356	8	2,2	1 (1)	0,3
	Bolzano	242	5	2,1	1 (1)	0,4
	Trento	114	3	2,6	-	-
Umbria	Perugia	153	6	3,9	1 (1)	0,7
Valle d'Aosta	Aosta	60	2	3,3	-	-
Veneto		482	15	3,1	1 (1)	0,2
	Padova	154	3	1,9	-	-
	Verona	328	12	3,7	1 (1)	0,3
Totale		7.172	597	8,3	33 (26)	0,5

Ricerca degli anticorpi anti-HEV IgM

La ricerca di anticorpi anti-HEV IgM, che indicano una infezione acuta o comunque recente, è stata eseguita con il kit Wantai HEV-IgM ELISA, un metodo ELISA indiretto con una sensibilità clinica del 97,6-100% e una specificità clinica del 98,4%.

Il test è stato eseguito secondo la procedura descritta dall'azienda produttrice.

Anche per l'interpretazione del risultato è stato seguito l'algoritmo suggerito da quest'ultima: valore di Sample/cut-off (S/Co) < 0,9: risultato negativo; valore di S/Co 0,9-1,09: risultato borderline; valore di S/Co ≥ 1,1: risultato positivo.

Ricerca del genoma virale (HEV RNA)

La presenza di HEV RNA nel siero indica una infezione attiva (acuta o persistente). In questo studio i campioni di plasma (0,5 mL) di tutti i donatori partecipanti sono stati sottoposti alla ricerca di HEV RNA con il kit Procleix HEV assay su strumentazione completamente automatizzata Procleix Panther system (Hologic, Inc., San Diego, CA/Grifols Diagnostic Solutions, Inc., Emeryville, CA).

Il saggio si basa su un processo di amplificazione attraverso la trascrizione di molecole di RNA (*Transcription-Mediated Amplification Assay*, TMA). Il metodo analitico ha una sensibilità dichiarata al 95% di 7,9 UI/mL ed è in grado di rilevare tutti e 4 i genotipi virali (1, 2, 3, e 4) con un range di sensibilità al 95% tra 7,9 e 17,7 UI/mL.

Questionario per la raccolta dei dati socio-demografici e dei fattori di rischio

A tutti i donatori arruolati nello studio è stato chiesto di compilare un questionario finalizzato a raccogliere informazioni sui dati socio-demografici e sui fattori di rischio considerati potenzialmente associati all'acquisizione dell'infezione da HEV.

I dati socio-demografici riguardavano essenzialmente età e sesso.

Analisi statistica

Le prevalenze dei marcatori di infezione da HEV e dei loro Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) sono state calcolate utilizzando la distribuzione binomiale. Il test Chi-quadrato per il trend è stato utilizzato per testare l'esistenza di un andamento lineare crescente della prevalenza all'aumentare dell'età. I fattori di rischio per l'infezione da HEV sono stati valutati utilizzando sia il modello di regressione logistica univariata che multivariata; è stato applicato un metodo di regressione *stepwise* per selezionare i fattori di rischio (basato su un livello di significatività <0,10) da includere nel modello multivariabile. Come analisi di sensibilità, è stato utilizzato un metodo di imputazione multipla per sostituire valori di variabili mancanti dei fattori esplicativi inclusi nel modello finale selezionato.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione 9.4 di SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) e, per l'imputazione multipla, la versione 16 di Stata (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Risultati

Allo studio hanno partecipato 82 dei 100 ST inizialmente selezionati, localizzati in 60 province distribuite in 19 Regioni. Un totale di 7.172 donatori di sangue è stato valutato per i marker di infezione da HEV. Di essi 6.235 hanno completato il questionario relativo ai dati socio-demografici e ai fattori di rischio per l'infezione.

Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG

Come mostrato in Tabella 1, 597 donatori sono risultati positivi per anti-HEV IgG con una prevalenza complessiva pari all'8,3% (IC95% 7,7-8,9).

La prevalenza di anti-HEV IgG risultava significativamente più elevata nei maschi rispetto alle femmine: 9,0% (446/4977; IC95% 8,2-9,8) rispetto al 6,9% (150/2178, IC95% 5,8-8,0). Inoltre, la prevalenza aumentava in modo significativo col crescere dell'età, passando dal 4,7% tra i giovani adulti di età compresa tra 18 e 34 anni, al 13,2% tra i donatori di età ≥ 55 anni (Chi-quadro per trend, $p < 0,001$) (Tabella 2).

Tabella 2. Prevalenza di anti-HEV IgG per fasce di età tra donatori di sangue in Italia (2017-2019)

Età (anni)	Donatori (n.)	Anti-HEV IgG+ (n.)	Anti-HEV IgG+ (%)	IC95%
18-34	1.984	94	4,7	3,8-5,7
35-44	1.821	122	6,7	5,6-7,8
45-54	2.157	228	10,6	9,3-11,9
≥ 55	1.102	146	13,2	11,2-15,3

I tassi di prevalenza per ciascuna delle 19 Regioni analizzate hanno mostrato un'ampia variabilità (dal 30,0% in Abruzzo al 1,3% in Calabria). Una prevalenza superiore al 15% è stata riscontrata in Abruzzo e Marche (rispettivamente 30,0% e 15,1%). Prevalenze comprese tra il 10% e il 15% sono state rilevate in due Regioni dell'Italia Centrale (Molise e Sardegna). Valori di prevalenza tra il 5% e il 10% sono stati osservati in Lombardia, Piemonte, Toscana, Lazio e Basilicata. Infine, tassi più bassi di prevalenza, inferiori al 5%, sono stati rilevati sia in Regioni del Nord Italia (Trentino-Alto Adige, Veneto, Liguria, Valle d'Aosta ed Emilia-Romagna) sia del Centro-Sud (Umbria, Campania, Puglia, Sicilia e Calabria).

La Tabella 1 e la Figura 1 permettono di mostrare più in dettaglio i risultati dello studio, in quanto riportano anche i tassi di prevalenza per anti-HEV IgG relativi alle province in cui erano collocati gli ST partecipanti allo studio. È evidente per alcune Regioni l'esistenza di una importante variabilità intra-regionale. Per esempio, in Abruzzo, dove la prevalenza totale regionale era del 30%, la provincia dell'Aquila faceva rilevare un tasso di anti-HEV IgG molto più alto rispetto alla provincia di Pescara e di Chieti (40,1% in confronto, rispettivamente, al 24,5% e al 18,7%) (Figura 1).

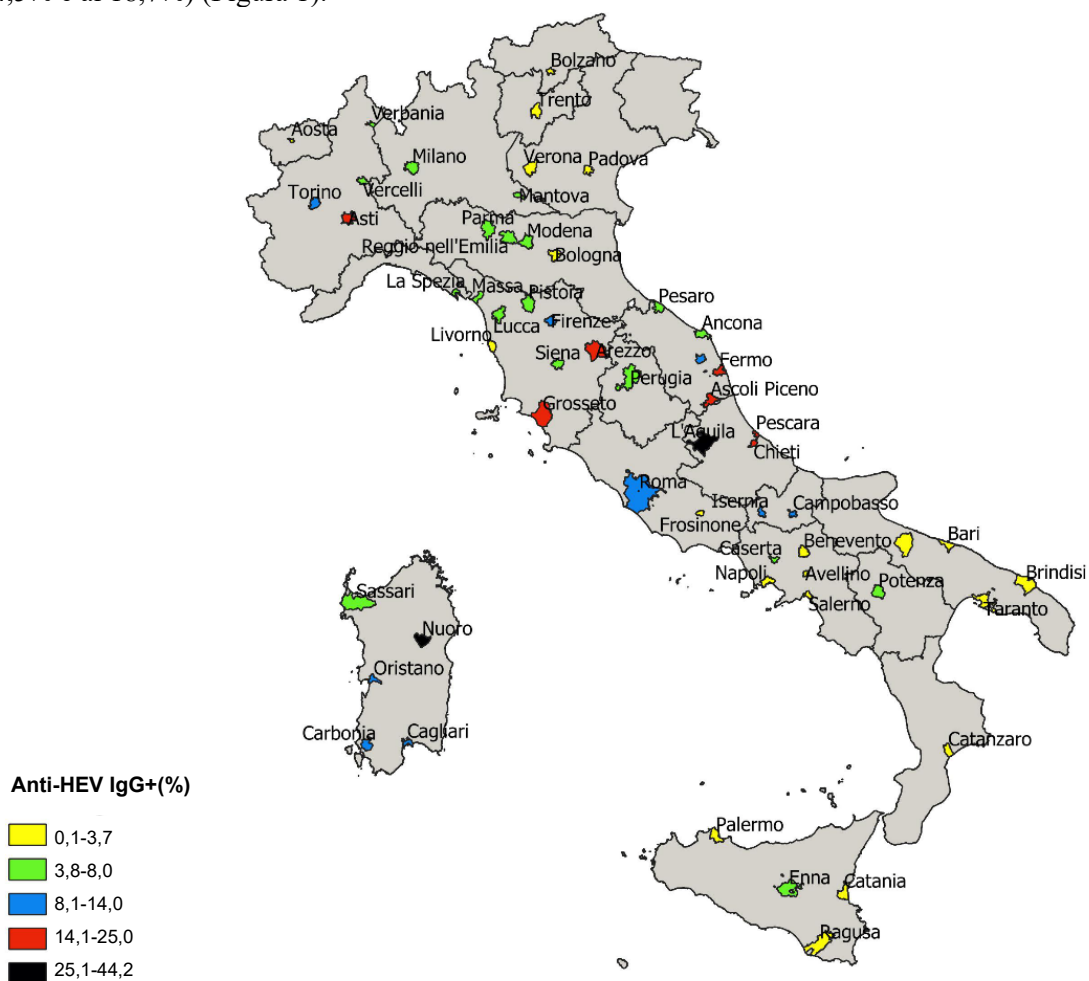


Figura 1. Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgG in base alla provincia di localizzazione del Servizio Trasfusionale partecipante allo studio (2017-2019)

Anche in Sardegna sono stati trovati valori di prevalenza notevolmente variabili tra le differenti province. Nuoro, tra tutte le province esaminate, mostrava la prevalenza più alta con un tasso del 44,2%, valore di gran lunga superiore rispetto alle province di Cagliari, Carbonia, Oristano e Sassari, tutte con valori al di sotto del 13%.

A parte questi esempi eclatanti, un'ampia variabilità intra-regionale si è riscontrata anche in altre Regioni. Nelle Marche è stata rilevata una prevalenza del 25% ad Ascoli Piceno e del 5% ad Ancona. In Piemonte si è osservata una prevalenza del 16% ad Asti e del 5,5% a Verbania. In Toscana, una prevalenza \geq del 15% è stata osservata a Grosseto ed Arezzo e tassi molto più bassi a Massa, Lucca e Livorno. Per i dettagli su ciascuna regione e provincia, vedere Appendice B.

Variabili associate alla positività per anti-HEV IgG

La Tabella 3 mostra i risultati dell'analisi univariata delle variabili socio-demografiche e dei fattori di rischio potenzialmente associati con la positività per anti-HEV IgG. Quasi tutte le variabili considerate sono risultate significativamente associate ($p < 0,05$) alla positività per questo marcatore d'infezione (Tabella 3).

Tabella 3. Analisi di regressione logistica univariata delle variabili socio-demografiche e dei fattori di rischio^a potenzialmente associati all'infezione da virus dell'Epatite E nei donatori di sangue in Italia (2017-2019)

Variabili	Modalità	n.	Anti-HEV IgG+(%)	AOR	IC95%*	p
Sesso	Femmine	1.870	7,3	1	-	
	Maschi	4.365	8,9	1,25	1,02-1,53	0,033
Età (anni)	<40 anni	2.421	5,4	1	-	
	\geq 40 anni	3.774	10,3	2,03	1,65-2,49	<0,001
Nazionalità	Italiana	5.883	8,6	1	-	
	Straniera	74	14,9	1,85	0,97-3,54	0,062
Area di nascita	Urbana	5.065	7,9	1	-	
	Rurale	1.170	10,6	1,38	1,11-1,70	0,003
Area di residenza	Urbana	4.848	8,0	1	-	
	Rurale	1.387	10,0	1,29	1,05-1,58	0,015
Esperienza lavorativa con animali selvatici o da allevamento	No	5.350	7,9	1	-	
	Sì	669	13,5	1,82	1,43-2,32	<0,001
Presenza di animali in famiglia (fattorie, allevamenti)	No	4.187	7,6	1	-	
	Sì	1.663	9,1	1,21	0,99-1,48	0,069
Contatti con maiali, cinghiali o animali selvatici	No	4.948	6,9	1	-	
	Sì	1.051	13,1	2,04	1,65-2,52	<0,001
Contatti con cavalli, polli, pecore o bovini	No	3.974	6,7	1	-	
	Sì	2.063	10,6	1,65	1,37-1,99	<0,001
Pratica la caccia	No	5.898	8,0	1	-	
	Sì	270	16,7	2,29	1,64-3,2	<0,001
Pratica giardinaggio	No	3.753	6,8	1	-	
	Sì	2.213	11,2	1,72	1,43-2,07	<0,001
Concimazione dell'orto	No	4.229	7,0	1	-	
	Sì	1.942	11,2	1,66	1,38-1,99	<0,001

Variabili	Modalità	n.	Anti-HEV IgG+(%)	AOR	IC95%*	p
Consumo di salumi a base di fegato di maiale	No	4.983	6,1	1	-	
	Sì	733	21,7	4,25	3,44-5,24	<0,001
Consumo di salsicce di fegato di maiale non cotte	No	5.098	5,5	1	-	
	Sì	919	24,2	5,46	4,50-6,63	<0,001
Consumo di salsicce di maiale non cotte	No	2.418	3,1	1	-	
	Sì	3.668	12,0	4,19	3,26-5,37	<0,001
Consumo di salsicce di cinghiale non cotte	No	4.317	6,6	1	-	
	Sì	1.697	13,3	2,18	1,81-2,62	<0,001
Consumo di salsicce preparate artigianalmente	No	2.613	3,3	1	-	
	Sì	2.560	13,6	4,57	3,59-5,82	<0,001
Consumo di carne di selvaggina poco cotta	No	4.779	7,4	1	-	
	Sì	1.333	11,9	1,67	1,37-2,04	<0,001
Consumo di frutti di mare crudi	No	3.566	7,7	1	-	
	Sì	2.293	9,9	1,32	1,09-1,58	0,003
Consumo di vegetali del proprio orto	No	3.241	6,9	1	-	
	Sì	2.549	10,6	1,59	1,32-1,91	<0,001
Viaggi all'estero	No	1.661	8,4	1	-	
	Sì	4.476	8,5	1,01	0,82-1,23	0,961

OR: Odds Ratio; AOR, Adjusted Odds Ratio;

* i valori che mancavano in ciascuna variabile non sono stati inclusi nell'analisi.

^a L'esposizione ai fattori di rischio viene considerato lungo il corso della vita

Tuttavia, l'aggiustamento condotto attraverso l'analisi multivariata con selezione *stepwise* delle variabili più significative mostrava un'associazione significativa indipendente con l'infezione pregressa da HEV solo per le seguenti variabili:

- età ≥ 40 anni: *Adjusted Odds Ratio* (AOR) 1,80; IC95% 1,38-2,36;
- nazionalità straniera (per lo più soggetti provenienti dall'Europa centro-orientale e nord-occidentale: AOR 2,89; IC95% 1,16-7,19;
- pratica della caccia: AOR 1,74; IC95% 1,11-2,73;
- consumo abituale di salumi a base di fegato di maiale: AOR 1,44; IC95% 1,02-2,03;
- consumo abituale di salsicce di fegato di maiale: AOR 2,78; IC95% 2,003,86;
- consumo abituale di salsicce di maiale di produzione artigianale: AOR 3,79; IC95% 2,79-5,15.

Entrambi questi due ultimi alimenti risultavano coinvolti se consumati poco cotti o crudi. L'analisi di sensibilità eseguita con il metodo di imputazione multipla confermava questi risultati (Tabella 4).

Pertanto, le abitudini alimentari rappresentavano i fattori più fortemente associati al rischio di infezione da HEV. Scendendo più nel dettaglio dei dati numerici, su 919 donatori che avevano dichiarato di consumare salsicce di fegato di maiale, il 24,2% è risultato essere positivo agli anticorpi anti-HEV IgG. Per quanto riguarda il consumo di salumi contenenti fegato di maiale, su 733 persone che avevano dichiarato di aver consumato questo tipo di salumi, il 21,7% è risultato positivo agli anticorpi anti-HEV IgG. Infine, relativamente al consumo di salsicce di produzione artigianale, la percentuale di positivi tra i soggetti che ne aveva dichiarato il consumo risultava essere del 13,6%.

Tabella 4. Rischio di infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue in Italia: modello di regressione logistica con il metodo *stepwise* e con il metodo di imputazione multipla (2017-2019)

Variabili selezionate	Analisi multivariata (metodo di selezione <i>stepwise</i>)			Analisi multivariata (metodo di imputazione multipla)		
	AOR	IC95%	<i>p</i>	AOR	IC95%	<i>p</i>
Età (≥40 vs. <40 anni)	1,80	1,38-2,36	<0,001	1,98	1,60-2,45	<0,001
Nazionalità (Straniera vs. Italiana)	2,89	1,16-7,19	0,022	2,63	1,30-5,34	0,007
Presenza di animali in famiglia (fattorie, allevamenti) (sì vs. no)	0,77	0,59-1,00	0,049	0,77	0,61-0,97	0,025
Pratica la caccia (sì vs. no)	1,74	1,11-2,73	0,015	1,69	1,18-2,42	0,004
Consumo di salumi a base di fegato di maiale (sì vs. no)	1,44	1,02-2,03	0,038	1,44	1,08-1,93	0,013
Consumo di salsicce di fegato di maiale non cotte (sì vs. no)	2,78	2,00-3,86	<0,001	3,12	2,38-4,09	<0,001
Consumo di salsicce preparate artigianalmente (sì vs. no)	3,79	2,79-5,15	<0,001	3,27	2,55-4,19	<0,001

Metodo di selezione *stepwise*: n. 3666, *p* =0,10; metodo di imputazione multipla: n. 6235.

Prevalenza degli anticorpi anti-HEV IgM

Complessivamente, 33 donatori sono risultati positivi per anti-HEV IgM (0,46%; IC95% 0,33-0,65). Di loro, 26 erano anche positivi per anti-HEV IgG.

La prevalenza di anti-HEV IgM variava da 0 al 2%; i tassi più elevati sono stati riscontrati nelle Marche (2%; IC95% 1,19-3,44), Abruzzo (1,7%; IC95% 0,93-3,12) e Sardegna (0,9%; IC95% 0,35-2,28).

I sette donatori che sono risultati positivi solo per anti-HEV IgM provenivano dall'Abruzzo (n. 3) e dalle Marche (n. 4).

Prevalenza HEV RNA e prevalenza complessiva per qualsiasi marcatore d'infezione

Nessun donatore di sangue è risultato positivo per l'HEV RNA.

Pertanto, in questo studio la prevalenza complessiva per qualsiasi marker di infezione da HEV, considerando i 7 donatori positivi esclusivamente per anti-HEV IgM, è stata dell'8,42% (604/7.172) (IC95% 7,80-9,9).

Discussione e conclusioni

Gli autori dello studio, come sopra accennato, nel 2016-2017 ne avevano già condotto uno sulla sieroprevalenza dei marcatori d'infezione da HEV su donazioni di sangue raccolte nel biennio 2015-2016 (46). La presente indagine è quindi il secondo studio di sieroprevalenza dell'HEV condotto su scala nazionale tra i donatori di sangue in Italia. Tuttavia, nel lavoro

precedente non è stato possibile raccogliere informazioni sui fattori di rischio per l'infezione in quanto la prevalenza dell'infezione è stata stimata eseguendo i test per la ricerca dei marcatori sui campioni di accompagnamento delle donazioni di plasma destinate al frazionamento industriale per la produzione di farmaci plasmaderivati.

Gli obiettivi del presente studio erano pertanto i seguenti:

- 1) confermare i dati di prevalenza rilevati nel corso del primo studio, sia a livello nazionale che regionale;
- 2) attraverso l'analisi dei dati del questionario raccolti a livello nazionale, identificare i fattori di rischio associati alla positività per anti-HEV IgG.

In base ai risultati ottenuti in Italia nel periodo tra il 2017 e il 2019, i tassi di prevalenza complessivi di anti-HEV IgG, IgM ed HEV RNA tra i donatori di sangue erano rispettivamente dell'8,3%, dello 0,5% e 0%. Si è osservata una notevole variabilità interregionale della prevalenza di anti-HEV IgG, ma soltanto in 4 Regioni si è rilevata una prevalenza maggiore del 10%. Osservando i dati di prevalenze per provincia di localizzazione dell'ST, in 2 province si sono rilevati valori iperendemicici (> 40%) e in diverse province sono stati riscontrati tassi di prevalenza di anti-HEV IgG compresi tra il 15 e il 25%.

Sebbene nessuno dei donatori di sangue nel presente studio fosse positivo per HEV RNA, un numero non trascurabile è risultato positivo per anti-HEV IgM (0,5%). Questo anticorpo è marcatore di infezione da HEV acuta o comunque recente, e può persistere fino a diversi mesi dopo l'esordio (23, 34, 50). Le Regioni con le più alte percentuali di donatori positivi per anti-HEV IgM erano le stesse in cui sono state rilevate anche le più alte percentuali di infezione progressiva da HEV. Ciò è in accordo con quanto già osservato sia da noi nel precedente studio nazionale (46), sia da Mansuy *et al.* in Francia (56). È interessante notare che nel nostro studio 7 dei 33 donatori di sangue positivi per anti-HEV IgM erano invece negativi agli anti-HEV IgG. I 7 donatori provenivano da Abruzzo e Marche (rispettivamente 3 e 4 donatori), Regioni con i più alti tassi di progressiva infezione da HEV. Anche altri studi hanno riportato un'elevata frequenza di rilevamento delle sole anti-HEV IgM in aree con elevata endemia (56, 57).

Un confronto dei dati ottenuti nel presente lavoro con quelli di altri studi condotti sia in Italia che in altri Paesi potrebbe rivelarsi fuorviante. Ciò in primo luogo perché i test anti-HEV IgG utilizzati nei vari studi hanno una sensibilità e specificità molto diversa tra loro, e in secondo luogo per la variabilità delle popolazioni analizzate nei vari lavori (es. popolazione generale, donatori di sangue, pazienti ospedalizzati, ecc.). Si possono invece più correttamente confrontare i nostri dati con quelli di altri studi simili condotti su donatori di sangue mediante l'uso del kit anti-HEV IgG Wantai.

In Italia, ad oggi, esistono solo tre studi di prevalenza di HEV condotti nei donatori di sangue utilizzando questo test. Uno di questi è lo studio nazionale precedentemente menzionato, condotto dal gruppo di ricerca del Dipartimento Malattie Infettive in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità (46). In tale studio, si osservarono tassi di prevalenza complessivi di anti-HEV IgG, IgM e HEV RNA rispettivamente di 8,7%, 0,4%, e 0%, quindi valori molto vicini ai corrispondenti tassi registrati nel presente studio.

I tassi di prevalenza anti-HEV IgG osservati nelle varie Regioni, nella prima e nella seconda indagine nazionale, nella maggior parte dei casi sono comparabili tra loro. Tuttavia, per sei Regioni (Abruzzo, Calabria, Campania, Sardegna, Sicilia e Umbria) si sono osservate variazioni statistiche significative (valori sia maggiori che minori rispetto al lavoro precedente). Ciò, per la maggior parte dei casi, è dovuto probabilmente a due ragioni: la diversa identità e numero degli ST provinciali partecipanti per ciascuna Regione alle due indagini e il verificarsi di variazioni temporali nei tassi di prevalenza registrati nelle singole province.

Un altro studio italiano sulla sieroprevalenza di HEV condotto tra donatori di sangue, utilizzando il test Wantai, è stato effettuato a Sondrio, in Lombardia. La prevalenza di anti-HEV IgG rilevata è stata del 9,8% (58). Purtroppo, la provincia di Sondrio non ha partecipato alla presente indagine, e ciò rende impossibile un confronto tra i due studi.

Il terzo studio italiano da citare è stato condotto su donatori di sangue di L'Aquila (Abruzzo) nel periodo febbraio-marzo 2014 (59). La prevalenza di anti-HEV IgG è risultata essere del 49%, un tasso significativamente più alto rispetto alla prevalenza riscontrata nella stessa città sia in questa indagine (40,1%) sia nel primo studio nazionale (31,6%) (46).

Come accennato in precedenza, variazioni del tasso di prevalenza anti-HEV IgG nel tempo nella stessa area geografica, sono state osservate tra donatori di sangue in altri Paesi, anche se in un lasso di tempo molto più lungo (56, 60). Tuttavia, in base alla nostra esperienza, variazioni nella prevalenza all'interno di una stessa area geografica possono verificarsi anche di anno in anno e possono esservi persino variazioni stagionali. Ad esempio, nel presente studio i campioni di plasma di donatori di L'Aquila sono stati raccolti in tre periodi di tempo distinti: dicembre 2017-gennaio 2018, settembre-ottobre 2018, febbraio-marzo 2019. I tassi di prevalenza di anti-HEV IgG rilevati in questi tre periodi sono stati rispettivamente del 36,3% (28/77), del 48% (49/102) e del 34,5% (20/58). Le variazioni annuali e stagionali nella stessa area geografica potrebbero essere dovute a un cambiamento nelle abitudini alimentari (es. durante i periodi di vacanza tradizionali), a condizioni atmosferiche che favoriscono la contaminazione ambientale da HEV (es. contaminazione fecale ambientale delle acque superficiali e delle superfici terrestri, contaminazione delle condutture soprattutto in concomitanza con periodi piovosi), all'introduzione di nuovi fattori di rischio o nuovi (o non riconosciuti) serbatoi animali del virus (46, 56, 61, 62, 63).

Per quanto riguarda gli altri Paesi europei, i tassi più elevati di prevalenza di anti-HEV IgG, determinati con il test Wantai, sono stati rilevati in Francia (la prevalenza nazionale è del 22,4%, ma sono presenti diverse regioni iperendemiche dove il tasso di prevalenza è superiore al 50%), in Polonia (43,5%), nei Paesi Bassi (27% e 31%) e in Svizzera (20,4%) (50, 59, 64-68). Tassi di prevalenza compresi tra il 10 e il 20% sono stati riportati in Spagna, Danimarca, Norvegia, Regno Unito (Inghilterra e Galles del Nord) e Austria (60, 69-73). Mentre, in Scozia e in Irlanda, è stata riscontrata una sieroprevalenza inferiore al 10% (74, 75).

Rispetto agli altri Paesi europei, l'Italia presenta quindi uno dei tassi più bassi di prevalenza di anti-HEV IgG. Tuttavia, come è stato osservato nel sud della Francia, anche nel nostro Paese esistono aree iperendemiche: sulla base dei risultati delle due nostre indagini nazionali, si possono rilevare almeno 2 aree, una in Sardegna e una in Abruzzo (46, 50, 59, 61, 64). La prima indagine nazionale sui donatori italiani ha rilevato tassi di anti-HEV IgG del 38,5% a Nuoro e del 30,2% a Ozieri, città entrambe situate nella parte centro-orientale della Sardegna (46). Nella presente indagine il tasso rilevato a Nuoro era del 44,2%. In Abruzzo, come già accennato in precedenza, sia la prima sia la presente indagine nazionale hanno rilevato tassi di prevalenza di anti-HEV IgG molto elevati a L'Aquila. Inoltre, in uno studio prospettico su donatori di sangue di L'Aquila raccolti in due anni (2013 e 2014) si è osservata un'incidenza di infezione acuta da HEV di 2,1% per anno, valore da 2 a 10 volte superiore a quello osservato in altri Paesi europei tra la popolazione generale e i donatori (76).

Nel nostro studio, le principali variabili associate alla positività delle anti-HEV IgG sono state: il consumo di salame di fegato di maiale, di salsicce di fegato di maiale e di salsicce fatte in casa. L'aumento del rischio di infezione da HEV legato al consumo di fegato di maiale è da collegare con il fatto che il fegato è il luogo principale di replicazione di HEV. Questi risultati sono in accordo con quelli di vari studi condotti in altri Paesi (56, 64, 77-79). Inoltre, in uno studio condotto in Francia, è stato riscontrato che in salsicce di fegato di maiale era presente HEV capace di replicarsi in coltura cellulare, pertanto infettivo (80). Il rischio associato al consumo di salsicce

fatte in casa potrebbe essere correlato al fatto che questi prodotti artigianali, più frequentemente delle salsicce prodotte industrialmente, contengono fegato di maiale, oltre a sangue, frattaglie e budello di maiale potenzialmente infetti. Inoltre, durante la lavorazione casalinga, le feci infette o la bile di animali infetti (specialmente in caso di perforazione accidentale dell'intestino) potrebbero contaminare più facilmente la carne e il grasso di maiale, le attrezzature e gli utensili (81). Anche in questo studio non è stata rilevata una prevalenza maggiore di HEV nelle Regioni dove si trovano allevamenti intensivi (es. Lombardia, Piemonte, Emilia Romagna e Veneto). Ciò conferma la mancata correlazione tra il vivere in aree ad alta densità di suini e l'infezione da HEV negli esseri umani (46, 56, 66, 72).

Nel nostro studio anche la nazionalità straniera era un fattore di rischio indipendente per positività per anti-HEV IgG: infatti, abbiamo riscontrato i più alti tassi di prevalenza per questo marcatore tra gli stranieri provenienti dall'Europa nord-orientale, che rappresentano la popolazione immigrata più numerosa in Italia (fonte dati ISTAT. Statistiche demografiche. <http://demo.istat.it>). Inoltre, considerando i risultati complessivi dello studio, e come rilevato anche da altri autori, abbiamo osservato che i donatori di sangue più anziani avevano una probabilità significativamente maggiore di risultare positivi per anti-HEV IgG (44, 56, 66, 68, 72, 74). Ciò è probabilmente l'effetto di un'esposizione cumulativa al virus nel corso degli anni. Infine, abbiamo osservato che la caccia è un fattore di rischio associato in maniera significativa alla positività degli anti-HEV IgG. In letteratura è stato già riportato questo rischio per i cacciatori, soprattutto se non indossano dispositivi di protezione quali guanti, che possono prevenire un contatto diretto con feci e sangue delle prede (82, 83). A proposito di caccia, in Italia la popolazione di cinghiali è raddoppiata nell'ultimo decennio. Ciò ha determinato, in varie Regioni, la ripresa della caccia al cinghiale, fino a poco tempo fa vietata.

Parlando di cinghiale, una menzione speciale merita la situazione in Sardegna. In entrambe le indagini a livello nazionale, i tassi di prevalenza più elevati sono stati costantemente rilevati nelle province situate nella parte centro-orientale di quest'isola (46), dove sono concentrate le aree di allevamento brado di suini. Questo tipo di allevamento consente frequenti interazioni tra cinghiali e suini, con conseguente possibile trasmissione di vari patogeni (es. HEV, virus della peste suina africana) e generazione di ibridi. Gli ibridi maiale-cinghiale hanno abitudini più simili ai maiali domestici (sono diurni), inoltre si riproducono con più abbondanza rispetto ai cinghiali puri, raggiungendo così un'alta densità di popolazione. L'aumento incontrollato della popolazione di cinghiali, l'allevamento brado di suini e l'ibridazione cinghiale-maiale può così favorire la trasmissione di HEV agli animali domestici e selvatici e all'uomo, e portare ad una diffusa contaminazione ambientale (84-87).

Altri fattori potrebbero avere un ruolo nella diffusione dell'HEV, specialmente nelle aree ad alta prevalenza. È stato anche suggerito un possibile ruolo importante per altre fonti di trasmissione ambientale (56, 61). In Italia, l'HEV è stato riscontrato nelle acque reflue urbane, nelle acque fluviali che ricevono gli scarichi delle acque reflue e nei molluschi e nelle acque marine (88-90). In Europa l'HEV è stato rilevato nelle acque di irrigazione di frutti di bosco e allevamenti di ortaggi a foglia (91).

In conclusione, il presente studio ha mostrato e confermato che i donatori di sangue italiani, rispetto a quelli di altri Paesi europei, presentano una prevalenza d'infezione da HEV bassa o moderata. Tuttavia, sono state osservate importanti variazioni nella prevalenza all'interno delle Regioni ed esistono sicuramente almeno due aree iperendemiche ben delimitate. Inoltre, nelle aree ad alta prevalenza è stata rilevata anche una frequenza non trascurabile di infezioni acute/recenti da HEV.

Le abitudini alimentari (spesso profondamente radicate in certe Regioni) e i fattori ambientali (non ancora del tutto identificati e chiariti) costituiscono i fattori di rischio principali, seppur in modo variabile da Regione a Regione. All'interno di questo scenario, l'adozione di misure

preventive sia individuali (es. sulle abitudini alimentari e nell'ambito della caccia) sia a livello ambientale (riduzione degli allevamenti bradi dei suini e riduzione della popolazione dei cinghiali, e contenimento dell'ibridazione) potrebbe essere cruciale nel ridurre la diffusione dell'infezione nelle aree ad alta prevalenza.

I risultati dello studio, soprattutto l'assenza totale di donatori viremici (come nel primo studio nazionale), fanno sì che il ricorso allo screening universale per HEV delle donazioni di sangue non possa ritenersi giustificato. Questo anche considerando che le tecnologie di riduzione dei patogeni efficaci nell'inattivazione di HEV, qualora applicate dagli ST, potrebbero avere un ruolo nella prevenzione della trasmissione trasfusionale di HEV.

BIBLIOGRAFIA

1. Petrik J, Lozano M, Seed CR, *et al.* Hepatitis E. *Vox Sanguinis* 2016;110(1):93-130.
2. Pérez-Gracia MT, Garcia M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current knowledge on hepatitis E. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015;3(2):117-26.
3. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz R.E and Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2018;15:96-110.
4. WHO. *Hepatitis E fact sheet*. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. Yin X, Ambardekar C, Lu Y, Feng Z. Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses. *J Virol* 2016;90:4232-42.
6. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011;161(1):47-58.
7. Ding Q, *et al.* Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:1147-52.
8. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991;185:120-31.
9. Tam AW, White R, Yarbough PO. In vitro infection and replication of hepatitis E virus in primary cynomolgus macaque hepatocytes. *Virology* 1997;238(1):94-102.
10. Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG, Dan YY, Wee A, *et al.* Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016;150:355-357.
11. Sridhar S, Yip CC, Wu S, Chew NF, Leung KH, Chan JF, Zhao PS, Chan WM, Poon RW, Tsoi HW, Cai JP, Chan HS, Leung AW, Tse CW, Zee JS, Tsang OT, Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Tsang DN, Yuen KY. Transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis. *Hepatology* 2020 Jan 20. doi: 10.1002/hep.31138
12. Meng XJ. Expanding host range and cross-species infection of hepatitis E virus. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005695.
13. 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.
14. 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.
15. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol* 2018;67:466-80.
16. Krawczynski K, Meng XJ, Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res* 2011;161(1):78-83.
17. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nübling CM, on behalf of the HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011;49:1234-9.
18. Larrue H, Abravanel F, Péron J-M. Hepatitis E, what's the real issue? *Liver Int* 2020;40(Suppl. 1):43-7.
19. Murrison LB, Sherman KE. The enigma of hepatitis E virus. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13(8):484-91.
20. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, *et al.* Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol.* 2007; 46:387-394.

21. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, *et al.* Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.
22. Tavitian S, Peron J-M, Huguet F, *et al.* Ribavirin for chronic hepatitis prevention among patients with hematologic malignancies. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1466-9.
23. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, *et al.* Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17086.
24. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Miguères M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, *et al.* Hepatitis E virus infections in Europe. *J Clin Virol* 2019;120:20-6.
25. Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, Tatay M, Diaz F, Moren A, Grais RF, Ciglencecki I, Nicand E, Guerin PJ. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis* 2006;42:1685-91.
26. Escriba JM, Nakoune E, Recio C, Massamba PM, Matsika-Claquin MD, Goumba C, Rose AM, Nicand E, García E, Leklegban C, Koffi B. Hepatitis E, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 2008;14:681-3.
27. Coursaget P, Buisson Y, Enogat N, Bercion R, Baudet JM, Delmaire P, Prigent D, Desramé J. Outbreak of enterically-transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses. *J Hepatol* 1998;28:745-50.
28. Ahmed JA, Moturi E, Spiegel P, Schilperoord M, Burton W, Kassim NH, Mohamed A, Ochieng M, Nderitu L, Navarro-Colorado C, Burke H, Cookson S, Handzel T, Waiboci LW, Montgomery JM, Teshale E, Marano N. Hepatitis E outbreak, Dadaab refugee camp, Kenya, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1010-2.
29. Mushahwar IK, Dawson GJ, Bile KM, Magnius LO. Serological studies of an enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Somalia. *J Med Virol* 1993;40:218-21.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of hepatitis E outbreak among refugees — Upper Nile, South Sudan, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62, 581–586.
31. Teshale, E. H., Howard CM, Grytdal SP, Handzel TR, Barry V, Kamili S, Drobeniuc J, Okware S, Downing R, Tappero JW, Bakamutumaho B, Teo CG, Ward JW, Holmberg SD, Hu DJ. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010;16:126-9.
32. Clemente-Casares P, Ramos-Romero C, Ramirez-Gonzalez E, Mas A. Hepatitis E virus in industrialized countries: the silent threat. *Biomed Res Int* 2016;9838041.
33. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):116-38.
34. 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.
35. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol* 2015;10:34-41.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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).
43. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, Cao W, de Man RA, Peppelenbosch MP, Pan Q. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020; Apr 13.
44. 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).
45. Wilhelm B, Waddell L, Greig J, Young I. Systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of hepatitis E virus in the general population across non-endemic countries. *PLoS ONE* 2019;14(6): e0216826.
46. Spada E, Pupella S, Pisani G, *et al.* A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfusion* 2018;16:413-21
47. Dalton H, Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Kamar N, *et al.* Hepatitis E virus is highly endemic in South West France. *Gut* 2010;59:A43.
48. 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.
49. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
50. Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-analysis of human IgG anti-HEV seroprevalence in industrialized countries and a review of literature. *Viruses* 2019;11:84.
51. Denner J, Pischke S, Steinmann E, Blumel J, Glebe D. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis* 2019;19:541.
52. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood donor screening for hepatitis E virus in the European Union. *Transfus Med Hemother* 2019;46:95-103.
53. Goel A, Vijay HJ, Katiyar H, Aggarwal R. Prevalence of hepatitis E viraemia among blood donors: a systematic review. *Vox Sanguinis* 2020;115(3):120-32.
54. Alfonsi V, Romanò L, Ciccaglione AR, La Rosa G, Bruni R, Zanetti A, Della Libera S, Iaconelli M, Bagnarelli P, Capobianchi MR, Garbuglia AR, Riccardo F, Tosti ME; Collaborating Group. Hepatitis E in Italy: 5 years of national epidemiological, virological and environmental surveillance, 2012 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23(41).
55. Mauceri C, Grazia Clemente M, Castiglia P, Antonucci R, Schwarz KB. Hepatitis E in Italy: a silent presence. *J Infect Public Health* 2018;11(1):1-8
56. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, *et al.* A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;63:1145-54.
57. Feng Y, Feng YM, Wang S, Xu F, Zhang X, Zhang C, *et al.* High seroprevalence of hepatitis E virus in the ethnic minority populations in Yunnan, China. *PLoS One* 2018;13:e0197577.
58. Galli C, Fomiatti L, Tagliacarne C, Velati C, Zanetti AR, Castaldi S, *et al.* Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in northern Italy (Sondrio, Lombardy) determined by three different assays. *Blood Transfus* 2017;15:502-5.

59. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, *et al.* High prevalence of anti-hepatitis e virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21:30.
60. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, Zaaijer HL, Georgsen J, Purcell RH, *et al.* Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015;55:1662-7.
61. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L'Homme S, *et al.* Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill* 2015;20:27-34.
62. Chen YJ, Cao NX, Xie RH, Ding CX, Chen EF, Zhu HP, *et al.* Epidemiological investigation of a tap water-mediated hepatitis E virus genotype 4 outbreak in Zhejiang Province, China. *Epidemiol Infect* 2016;144:3387-99.
63. Salvador D, Neto C, Benoliel MJ, Caeiro MF. Assessment of the presence of hepatitis E virus in surface water and drinking water in Portugal. *Microorganisms* 2020;8:761
64. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, *et al.* Hepatitis e virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2309-12.
65. Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel *et al.* Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion* 2018;58:1245-53.
66. 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;18:20550.
67. Mooij SH, Hogema BM, Tulen AD, van Pelt W, Franz E, Zaaijer HL, *et al.* Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infect Dis* 2018;18:173.
68. Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, Tinguely C, Fontana S, Allemann G, *et al.* Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23:1700616.
69. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, *et al.* 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.
70. Lange H, Øverbø J, Borgen K, Dudman S, Hoddevik G, Urdahl AM, *et al.* Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol Infect* 2017;145:181-6.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Thom K, Gilhooly P, McGowan K, Malloy K, Jarvis LM, Crossan C, *et al.* Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill* 2018;23:17-00174.
75. O'Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, *et al.* Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* 2016;6:2868-76.
76. Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, Taliani G, Chionne P, Madonna E, *et al.* Incidence of hepatitis E virus infection among blood donors in a high endemic area of Central Italy. *J Viral Hepat* 2019;26:506-12.
77. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, *et al.* Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825-34.

78. Faber M, Askar M, Stark K. Case-control study on risk factors for acute hepatitis E in Germany, 2012 to 2014. *Euro Surveill* 2018;23:17-00469.
79. Feurer C, Le Roux A, Rossel R, Barnaud E, Dumarest M, Garry P, *et al.* High load of hepatitis E viral RNA in pork livers but absence in pork muscle at French slaughterhouses. *Int J Food Microbiol* 2018;264:25-30.
80. Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, Martelli F, John R, Reetz J, *et al.* Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis* 2013;19:264-266.
81. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal* 2017;15:e04886.
82. Schielke A, Ibrahim V, Czogiel I, Faber M, Schrader C, Dremsek P, *et al.* Hepatitis E virus antibody prevalence in hunters from a district in Central Germany, 2013: a cross-sectional study providing evidence for the benefit of protective gloves during disembowelling of wild boars. *BMC Infect Dis* 2015;15:440.
83. Baumann-Popczyk A, Popczyk B, Gołąb E, Rożej-Bielicka W, Sadkowska-Todys M. A cross-sectional study among Polish hunters: seroprevalence of hepatitis E and the analysis of factors contributing to HEV infections. *Med Microbiol Immunol* 2017;206:367-378
84. Schlosser J, Eiden M, Vina-Rodriguez A, Fast C, Dremsek P, Lange E, *et al.* Natural and experimental hepatitis E virus genotype 3-infection in European wild boar is transmissible to domestic pigs. *Vet Res* 2014;45:121.
85. 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.
86. Jori F, Laval M, Maestrini O, Casabianca F, Charrier F, Pavio N. Assessment of domestic pigs, wild boars and feral hybrid pigs as reservoirs of hepatitis E virus in Corsica, France. *Viruses* 2016;8:236.
87. Iacolina L, Pertoldi C, Amills M, Kusza S, Megens HJ, Bâlțeanu VA, *et al.* Hotspots of recent hybridization between pigs and wild boars in Europe. *Sci Rep* 2018;9:20187.
88. Iaconelli M, Bonanno Ferraro G, Mancini P, Suffredini E, Veneri C, *et al.* Nine-year nationwide environmental surveillance of hepatitis E virus in urban wastewaters in Italy (2011-2019). *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2059.
89. Iaconelli M, Purpari G, Della Libera S, Petricca S, Guercio A, *et al.* Hepatitis A and E viruses in wastewaters, in river waters, and in bivalve molluscs in Italy. *Food Environ Virol* 2015;7:316-24.
90. La Rosa G, Proroga YTR, De Medici D, Capuano F, Iaconelli M, Della Libera S, *et al.* First Detection of hepatitis E virus in shellfish and in seawater from production areas in southern Italy. *Food Environ Virol* 2018;10(1):127-31.
91. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Söderberg K, Vasickova P, Bouwknegt M, *et al.* Virological quality of irrigation water in leafy green vegetables and berry fruits production chains. *Food Environ Virol* 2017;9:72-8.

APPENDICE A
Partecipanti allo studio

Di seguito le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), i Centri di Lavorazione e Validazione (CLV), i Servizi Trasfusionali (ST), i Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT) e le Unità di Raccolta associative (UdR) che hanno preso parte allo studio:

SRC Regione Abruzzo

ST Presidio Ospedaliero San Salvatore di L'aquila
ST Presidio Ospedaliero Spirito Santo di Pescara
ST Presidio Ospedaliero Vasto S. Pio da Pietrelcina di Chieti

SRC Regione Basilicata

ST Ospedale San Carlo di Potenza

SRC Regione Calabria

SIMT Ospedale di Catanzaro
UdR AVIS Provinciale di Catanzaro

SRC Regione Campania

SIMT Azienda Ospedaliera di Avellino
SIMT Azienda Ospedaliera Federico II di Napoli
SIMT Presidio Ospedaliero S. G. Moscati di Aversa
ST Azienda Ospedaliera Sangiovanni di Dio e Ruggi di Salerno
ST Azienda Ospedaliera G. Rummo di Benevento
ST Presidio Ospedaliero S. M. Speranza di Battipaglia

SRC Regione Emilia Romagna

SIMT Area Metropolitana Bologna
SIMT Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
SIMT Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma
SIMT Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

SRC Regione Lazio

SIMT Presidio Ospedaliero di Frosinone
SIMT Ospedale Grassi di Ostia
SIMT Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma
SIMT Policlinico Umberto I di Roma

SRC Regione Liguria

SIMT Ospedale di La Spezia

SRC Regione Lombardia

SIMT Ospedale Civile di Legnano
SIMT Ospedale di Garbagnate Milanese
SIMT Ospedale di Mantova
CLV di Garbagnate Milanese
UdR AVIS di Legnano

SRC Regione Marche

ST Ospedale di Fermo
ST Presidio Ospedaliero di Pesaro
ST Ospedale di Senigallia
ST Ospedale Generale C. G. Mazzoni di Ascoli Piceno
ST Ospedale Generale Provinciale di Macerata

SRC Regione Molise

ST Ospedale S. Timoteo di Termoli
ST Presidio Ospedaliero Isernia

SRC Regione Piemonte

SIMT Presidio Ospedaliero di Asti
SIMT Presidio Ospedaliero S. Anna di Torino
ST Città della Salute e della Scienza Presidio Molinette di Torino
ST Ospedale Sant'Andrea di Vercelli
ST Ospedale San Biagio di Domodossola

SRC Regione Puglia

SIMT Presidio Ospedaliero SS Annunziata di Taranto
SIMT Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari
SIMT Ospedale Perrino di Brindisi
SIMT Ospedale Bonomo di Andria

SRC Regione Sardegna

SIMT Presidio Ospedaliero San Francesco di Nuoro
SIMT Presidio Ospedaliero San Martino di Oristano
ST Presidio Ospedaliero Sirai di Carbonia
ST Azienda Ospedaliera G. Brotzu di Cagliari
ST Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

SRC Regione Sicilia

ST Ospedale Civico di Palermo
ST Ospedale Civile Maria Paternò Arezzo di Ragusa
ST Ospedale Garibaldi di Catania
ST Presidio Ospedaliero M. Chiello di Piazza Armerina
ST Policlinico G. Martino di Messina

SRC Regione Toscana

SIMT Presidio Ospedaliero di Lucca
SIMT Ospedale della Misericordia di Grosseto
ST Ospedale Area Aretina Nord di Arezzo
ST Ospedale San Jacopo di Pistoia
ST Ospedale delle Apuane di Massa
ST Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena
ST Presidio Ospedaliero di Livorno
ST Ospedale Versilia di Lido di Camaiore
ST Ospedale Santo Stefano (Prato)
ST, Ospedale San Giovanni di Dio (Firenze)

SRC Regione Valle d'Aosta

SIMT Ospedale Regionale Umberto Parini di Aosta

SRC Regione Veneto

SIMT Ospedale di Bussolengo
SIMT Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
ST Azienda Ospedaliera di Padova

SRC Regione Umbria

ST Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia

SRC Provincia Autonoma di Bolzano
SIMT Ospedale Centrale di Bolzano

SRC Provincia Autonoma di Trento
Presidio Ospedaliero S. Chiara di Trento

APPENDICE B
Dati sui donatori esaminati per Regione
(2017-2019)

Regione ABRUZZO

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Chieti	115	38 (18-57)	88	39 (18-61)
L'Aquila	56	44 (20-70)	221	46 (18-69)
Pescara	37	39 (20-58)	65	44 (20-68)
Totale	208	40 (18-70)	374	44 (18-69)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Chieti	<i>femmine</i>	17	14,8	97	84,3	1	0,9	115
	<i>maschi</i>	21	23,9	67	76,1	0	0,0	88
L'Aquila	<i>femmine</i>	17	30,4	38	67,9	1	1,8	56
	<i>maschi</i>	95	42,6	128	57,4	0	0,0	223
Pescara	<i>femmine</i>	7	18,9	30	81,1	0	0,0	37
	<i>maschi</i>	18	27,7	47	72,3	0	0,0	65
Totale		175	30,0	407	69,7	2	0,3	584

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	41	46 (22-65)	5
Maschi	133	46 (18-69)	2
Totale	174	46 (18-69)	7

Regione BASILICATA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Potenza	21	34 (18-64)	35	45 (18-69)
Totale	21	34 (18-64)	35	45 (18-69)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Potenza	<i>femmine</i>	2	9,5	19	90,5	-	-	21
	<i>maschi</i>	1	2,9	34	97,1	-	-	35
Totale		3	5,4	53	94,6	-	-	584

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	2	36 (32-39)	0
Maschi	1	40 (40-40)	0
Totale	3	37 (32-40)	0

Regione CALABRIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Catanzaro	21	40 (18-63)	129	46 (21-66)
Totale	21	40 (18-63)	129	46 (21-66)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Catanzaro	<i>femmine</i>	0	0,0	21	100,0	-	-	21
	<i>maschi</i>	2	1,6	127	98,4	-	-	129
Totale		2	1,3	148	98,7	-	-	150

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	0	--	0
Maschi	2	36 (23-48)	0
Totale	2	36 (23-48)	0

Regione CAMPANIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Avellino	27	41 (21-62)	67	43 (20-67)
Benevento	18	43 (18-57)	42	42 (21-60)
Caserta	36	44 (20-60)	60	44 (20-66)
Napoli	23	41 (24-59)	76	41 (23-64)
Salerno	52	36 (18-61)	189	42 (18-63)
Totale	156	40 (18-62)	434	42 (18-67)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Avellino	<i>femmine</i>	1	3,7	26	96,3	-	-	27
	<i>maschi</i>	0	0,0	67	100,0	-	-	67
Benevento	<i>femmine</i>	1	5,6	17	94,4	-	-	18
	<i>maschi</i>	1	2,4	41	97,6	-	-	42
Caserta	<i>femmine</i>	0	0,0	36	100,0	-	-	36
	<i>maschi</i>	5	8,3	55	91,7	-	-	60
Napoli	<i>femmine</i>	0	0,0	23	100,0	-	-	23
	<i>maschi</i>	1	1,3	75	98,7	-	-	76
Salerno	<i>femmine</i>	2	3,8	51	96,2	-	-	53
	<i>maschi</i>	4	2,1	191	97,9	-	-	195
Totale		15	2,5	582	97,5	-	-	597

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	4	38 (18-51)	0
Maschi	11	54 (44-61)	0
Totale	15	50 (18-61)	0

Regione EMILIA ROMAGNA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Bologna	78	34 (18-58)	77	34 (18-57)
Modena	52	45 (19-64)	108	43 (20-63)
Parma	35	43 (20-64)	70	47 (20-69)
Reggio Emilia	39	42 (19-64)	39	45 (23-64)
Totale	204	40 (18-64)	294	42 (18-69)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Bologna	<i>femmine</i>	1	1,3	77	98,7	0	0,0	78
	<i>maschi</i>	0	0,0	77	100,0	0	0,0	77
Modena	<i>femmine</i>	2	3,8	50	96,2	0	0,0	52
	<i>maschi</i>	6	5,6	101	93,5	1	0,9	108
Parma	<i>femmine</i>	2	5,7	33	94,3	0	0,0	35
	<i>maschi</i>	4	5,7	64	91,4	2	2,9	70
Reggio Emilia	<i>femmine</i>	0	0,0	39	100,0	0	0,0	39
	<i>maschi</i>	3	7,7	36	92,3	0	0,0	39
Totale		18	3,6	477	95,8	3	0,6	498

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	5	49 (25-59)	0
Maschi	13	45 (28-59)	0
Totale	18	46 (25-59)	0

Regione LAZIO

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Frosinone	9	39 (26-52)	41	43 (19-61)
Roma	67	37 (18-61)	184	43 (18-75)
Totale	76	37 (18-61)	225	43 (18-75)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Frosinone	<i>femmine</i>	0	0,0	9	100,0	-	-	9
	<i>maschi</i>	1	2,4	40	97,6	-	-	41
Roma	<i>femmine</i>	8	11,8	60	88,2	-	-	68
	<i>maschi</i>	18	9,7	167	90,3	-	-	185
Totale		27	8,9	276	91,1	-	-	303

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	8	40 (24-53)	1
Maschi	19	46 (21-64)	0
Totale	27	44 (21-64)	1

Regione LIGURIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
La Spezia	28	41 (18-59)	58	44 (24-64)
Totale	28	41 (18-59)	58	44 (24-64)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
La Spezia	<i>femmine</i>	1	3,6	26	92,9	1	3,6	28
	<i>maschi</i>	3	5,2	54	93,1	1	1,7	58
Totale		4	4,7	80	93,0	2	2,3	86

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	1	29 (29-29)	0
Maschi	3	44 (28-54)	0
Totale	4	40 (28-54)	0

Regione LOMBARDIA**Caratteristiche dei donatori esaminati**

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Mantova	98	45 (18-62)	102	47 (26-64)
Milano	59	40 (19-64)	161	44 (18-67)
Totale	157	43 (18-64)	263	45 (18-67)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Mantova	<i>femmine</i>	7	7,1	90	91,8	1	1,0	98
	<i>maschi</i>	7	6,9	95	93,1	0	0,0	102
Milano	<i>femmine</i>	3	5,1	56	94,9	0	0,0	59
	<i>maschi</i>	9	5,6	152	93,8	1	0,6	162
Totale		26	6,2	393	93,3	2	0,5	421

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	10	48 (39-56)	0
Maschi	16	51 (30-64)	1
Totale	26	50 (30-64)	1

Regione MARCHE

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Ancona	25	44 (22-64)	74	46 (19-64)
Ascoli Piceno	45	45 (22-66)	153	44 (19-66)
Fermo	17	40 (21-67)	58	41 (18-62)
Macerata	74	40 (18-67)	118	45 (19-66)
Pesaro e Urbino	23	36 (20-50)	49	45 (20-64)
Totale	184	41 (18-67)	452	44 (18-66)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Ancona	<i>femmine</i>	2	8,0	23	92,0	0	0,0	25
	<i>maschi</i>	3	4,0	72	96,0	0	0,0	75
Ascoli Piceno	<i>femmine</i>	8	17,8	36	80,0	1	2,2	45
	<i>maschi</i>	42	27,1	113	72,9	0	0,0	155
Fermo	<i>femmine</i>	4	23,5	12	70,6	1	5,9	17
	<i>maschi</i>	10	17,2	47	81,0	1	1,7	58
Macerata	<i>femmine</i>	9	12,2	65	87,8	0	0,0	74
	<i>maschi</i>	15	12,7	103	87,3	0	0,0	118
Pesaro e Urbino	<i>femmine</i>	2	8,7	21	91,3	0	0,0	23
	<i>maschi</i>	2	3,9	49	96,1	0	0,0	51
Totale		97	15,1	541	84,4	3	0,5	641

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	25	47 (27-67)	4
Maschi	70	49 (27-66)	5
Totale	95	48 (27-67)	9

Regione MOLISE

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Campobasso	11	43 (20-61)	46	49 (18-70)
Isernia	13	40 (20-62)	42	43 (20-64)
Totale	24	41 (20-62)	88	46 (18-70)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Campobasso	<i>femmine</i>	1	9,1	10	90,9	-	-	11
	<i>maschi</i>	7	15,2	39	84,8	-	-	46
Isernia	<i>femmine</i>	1	7,7	12	92,3	-	-	13
	<i>maschi</i>	4	9,5	38	90,5	-	-	42
Totale		13	11,6	99	88,4	-	-	112

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	2	57 (55-58)	0
Maschi	11	56 (43-68)	0
Totale	13	56 (43-68)	0

Regione PIEMONTE

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Asti	5	45 (36-55)	20	39 (22-55)
Torino	86	41 (18-66)	213	46 (18-70)
Verbania	20	40 (18-66)	33	41 (22-62)
Vercelli	13	40 (22-56)	46	45 (26-59)
Totale	124	41 (18-66)	312	45 (18-70)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Asti	<i>femmine</i>	0	0,0	5	100,0	0	0,0	5
	<i>maschi</i>	4	20,0	16	80,0	0	0,0	20
Torino	<i>femmine</i>	5	5,8	79	91,9	2	2,3	86
	<i>maschi</i>	24	11,1	188	86,6	5	2,3	217
Verbania	<i>femmine</i>	1	5,0	19	95,0	0	0,0	20
	<i>maschi</i>	2	5,7	33	94,3	0	0,0	35
Vercelli	<i>femmine</i>	1	7,7	12	92,3	0	0,0	13
	<i>maschi</i>	3	6,4	44	93,6	0	0,0	47
Totale		40	9,0	396	89,4	7	1,6	443

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	7	32 (18-53)	1
Maschi	33	50 (24-66)	0
Totale	40	47 (18-66)	1

Regione PUGLIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Andria	31	35 (18-60)	49	37 (18-62)
Bari	46	38 (18-61)	164	44 (18-66)
Brindisi	12	40 (26-55)	52	44 (25-62)
Lecce	19	37 (18-62)	34	41 (18-65)
Taranto	4	43 (23-59)	86	45 (18-69)
Totale	112	37 (18-62)	385	43 (18-69)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Andria	<i>femmine</i>	0	0,0	31	100,0	0	0,0	31
	<i>maschi</i>	2	4,1	47	95,9	0	0,0	49
Bari	<i>femmine</i>	0	0,0	46	100,0	0	0,0	46
	<i>maschi</i>	5	3,0	158	96,3	1	0,6	164
Brindisi	<i>femmine</i>	1	8,3	11	91,7	0	0,0	12
	<i>maschi</i>	1	1,9	51	98,1	0	0,0	52
Lecce	<i>femmine</i>	0	0,0	19	100,0	0	0,0	19
	<i>maschi</i>	0	0,0	34	100,0	0	0,0	34
Taranto	<i>femmine</i>	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4
	<i>maschi</i>	3	3,5	83	96,5	0	0,0	86
Totale		12	2,4	484	97,4	1	0,2	497

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	1	54 (54-54)	0
Maschi	11	45 (28-59)	0
Totale	12	46 (28-59)	0

Regione SARDEGNA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi		Non riportato	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Cagliari	21	43 (19-66)	76	45 (19-62)	1	34
Carbonia	26	45 (21-65)	73	45 (18-67)	0	-
Nuoro	5	36 (18-54)	38	47 (24-63)	0	-
Oristano	20	43 (18-65)	77	43 (18-62)	0	-
Sassari	34	35 (18-55)	66	45 (18-65)	0	-
Totale	106	40 (18-66)	330	45 (18-67)	1	34

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Cagliari	<i>femmine</i>	2	9,5	19	90,5	0	0,0	21
	<i>maschi</i>	11	14,1	67	85,9	0	0,0	78
Carbonia	<i>femmine</i>	2	7,7	23	88,5	1	3,8	26
	<i>maschi</i>	8	10,7	65	86,7	2	2,7	75
Nuoro	<i>femmine</i>	1	20,0	4	80,0	0	0,0	5
	<i>maschi</i>	18	47,4	18	47,4	2	5,3	38
Oristano	<i>femmine</i>	2	10,0	18	90,0	0	0,0	20
	<i>maschi</i>	7	8,6	73	90,1	1	1,2	81
Sassari	<i>femmine</i>	2	5,9	32	94,1	0	0,0	34
	<i>maschi</i>	5	7,6	59	89,4	2	3,0	66
Totale		58	13,1	378	85,1	8	1,8	444

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	9	42 (21-65)	0
Maschi	49	48 (24-63)	4
Totale	58	47 (21-65)	4

Regione SICILIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Catania	13	44 (25-63)	45	43 (18-64)
Enna	5	47 (34-65)	13	45 (19-65)
Messina	15	40 (19-61)	44	45 (19-64)
Palermo	29	36 (18-60)	172	30 (18-59)
Ragusa	39	44 (19-65)	86	45 (19-91)
Totale	101	41 (18-65)	360	38 (18-91)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Catania	<i>femmine</i>	2	7,4	25	92,6	0	0,0	27
	<i>maschi</i>	1	1,1	87	98,9	0	0,0	88
Enna	<i>femmine</i>	0	0,0	7	100,0	0	0,0	7
	<i>maschi</i>	1	5,6	17	94,4	0	0,0	18
Messina	<i>femmine</i>	0	0,0	15	100,0	0	0,0	15
	<i>maschi</i>	0	0,0	44	100,0	0	0,0	44
Palermo	<i>femmine</i>	2	6,9	27	93,1	0	0,0	29
	<i>maschi</i>	3	1,7	168	97,7	1	0,6	172
Ragusa	<i>femmine</i>	1	2,6	36	92,3	2	5,1	39
	<i>maschi</i>	3	3,5	83	96,5	0	0,0	86
Totale		13	2,5	509	97,0	3	0,6	525

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	4	40 (30-52)	0
Maschi	6	36 (20-55)	1
Totale	10	38 (20-55)	1

Regione TOSCANA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Arezzo	20	40 (19-63)	44	48 (19-67)
Firenze	42	42 (18-59)	141	46 (18-68)
Grosseto	22	39 (19-58)	38	46 (18-66)
Livorno	38	48 (23-61)	36	46 (27-64)
Lucca	74	43 (19-63)	104	44 (19-66)
Massa	22	41 (18-56)	11	39 (21-61)
Pistoia	9	51 (43-63)	41	44 (25-60)
Prato	6	43 (25-59)	19	40 (20-57)
Siena	32	33 (18-61)	55	33 (18-62)
Totale	265	42 (18-63)	489	44 (18-68)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Arezzo	<i>femmine</i>	2	10,0	18	90,0	0	0,0	20
	<i>maschi</i>	8	18,2	36	81,8	0	0,0	44
Firenze	<i>femmine</i>	5	11,9	37	88,1	0	0,0	42
	<i>maschi</i>	15	10,6	126	89,4	0	0,0	141
Grosseto	<i>femmine</i>	4	18,2	18	81,8	0	0,0	22
	<i>maschi</i>	5	13,2	33	86,8	0	0,0	38
Livorno	<i>femmine</i>	1	2,6	37	97,4	0	0,0	38
	<i>maschi</i>	0	0,0	36	100,0	0	0,0	36
Lucca	<i>femmine</i>	3	4,1	71	95,9	0	0,0	74
	<i>maschi</i>	8	7,6	97	92,4	0	0,0	105
Massa	<i>femmine</i>	1	4,5	19	86,4	2	9,1	22
	<i>maschi</i>	1	9,1	10	90,9	0	0,0	11
Pistoia	<i>femmine</i>	2	22,2	7	77,8	0	0,0	9
	<i>maschi</i>	2	4,9	39	95,1	0	0,0	41
Prato	<i>femmine</i>	0	0,0	6	100,0	0	0,0	6
	<i>maschi</i>	0	0,0	19	100,0	0	0,0	19
Siena	<i>femmine</i>	3	9,1	30	90,9	0	0,0	33
	<i>maschi</i>	3	5,4	53	94,6	0	0,0	56
Totale		63	8,3	692	91,4	2	0,3	757

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	20	46 (26-63)	0
Maschi	42	47 (19-68)	0
Totale	62	47 (19-68)	0

Regione Autonoma TRENINO ALTO ADIGE

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Bolzano	60	40 (18-60)	182	44 (18-63)
Trento	17	42 (21-59)	96	42 (19-65)
Totale	77	41 (18-60)	278	43 (18-65)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Bolzano	<i>femmine</i>	2	3,3	58	96,7	0	0,0	60
	<i>maschi</i>	3	1,6	178	97,8	1	0,5	182
Trento	<i>femmine</i>	0	0,0	17	100,0	0	0	17
	<i>maschi</i>	3	3,1	93	96,9	0	0	96
Totale		8	2,1	346	97,5	1	0,4	355

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	2	51 (44-58)	0
Maschi	6	42 (22-61)	0
Totale	8	45 (22-61)	0

Regione UMBRIA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Perugia	64	40 (20-61)	89	44 (19-60)
Totale	64	40 (20-61)	89	44 (19-60)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Perugia	<i>femmine</i>	1	1,6	63	98,4	-	-	64
	<i>maschi</i>	5	5,6	84	94,4	-	-	89
Totale		6	3,9	147	96,1	-	-	153

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	1	60 (60-60)	0
Maschi	5	46 (37-52)	1
Totale	6	48 (37-60)	1

Regione VALLE D'AOSTA

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Aosta	22	33 (18-64)	38	43 (24-62)
Totale	22	33 (18-64)	38	43 (24-62)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Aosta	<i>femmine</i>	0	0,0	22	100,0	-	-	22
	<i>maschi</i>	2	5,3	36	94,7	-	-	38
Totale		2	3,3	58	96,7	-	-	60

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	0	--	0
Maschi	2	51 (48-53)	0
Totale	2	51 (48-53)	0

Regione VENETO

Caratteristiche dei donatori esaminati

Città	Femmine		Maschi	
	n.	Età media (range)	n.	Età media (range)
Padova	45	44 (18-64)	107	43 (19-64)
Verona	164	30 (18-59)	164	30 (18-55)
Totale	209	33 (18-64)	271	35 (18-64)

Risultati: ricerca anticorpi anti-HEV IgG

Città	Sesso	Anti-HEV IgG						Totale n.
		Positivi		Negativi		Indeterminati		
		n.	%	n.	%	n.	%	
Padova	<i>femmine</i>	1	2,2	44	97,8	0	0,0	45
	<i>maschi</i>	2	1,8	106	97,2	1	0,9	109
Verona	<i>femmine</i>	5	3,0	159	97,0	0	0,0	164
	<i>maschi</i>	7	4,3	157	95,7	0	0,0	164
Totale		15	3,1	466	96,7	1	0,2	482

Caratterizzazione donatori positivi

Sesso	Totale anti-HEV IgG positivi	Età media (range)	Totale anti-HEV IgM positivi
Femmine	6	31 (18-59)	0
Maschi	9	41 (21-52)	1
Totale	15	37 (18-59)	1

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di ottobre 2021*

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

Roma, ottobre 2021