

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin, I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikdirektor der Einrichtung
Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Erhöhtes Transmissions- und Expositionsrisiko von HEV bei Blutspendern in Europa und Asien im Vergleich zu Nordamerika

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Annika Wolski
Geboren in Hamburg am 06.12.1988

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.05.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Maura Dandri-Petersen


Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Sven Pischke

Inhaltsverzeichnis

1. Publizierter Originalartikel	Seite 3
2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation	Seite 17
1) Einleitung	Seite 17
2) Material und Methoden	Seite 18
3) Ergebnisse	Seite 20
4) Diskussion	Seite 23
5) Abkürzungsverzeichnis	Seite 32
6) Literaturverzeichnis	Seite 33
7) Zusammenfassung	Seite 44
8) Abstract	Seite 44
3. Erklärung des Eigenanteils	Seite 45
4. Danksagung	Seite 46
5. Lebenslauf	Seite 47
6. Eidesstattliche Erklärung	Seite 48

Systematic Review

Higher Risk of HEV Transmission and Exposure among Blood Donors in Europe and Asia in Comparison to North America: A Meta-Analysis

Annika Wolski ¹, Sven Pischke ^{1,2}, Ann-Kathrin Ozga ³, Marylyn M. Addo ^{1,2,4}  and Thomas Horvatits ^{1,5,*}

- ¹ Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany
² German Center for Infection Research (DZIF), Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems and Heidelberg Partner Sites, 20251 Hamburg, Germany
³ Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany
⁴ Institute for Infection Research and Vaccine Development (IIRVD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20251 Hamburg, Germany
⁵ Gastromedics Health Center, 7000 Eisenstadt, Austria
* Correspondence: th@gastromedics.at

Abstract: Background and aims: The increasing number of diagnosed hepatitis E virus (HEV) infections in Europe has led to the implementation of the testing of blood products in various countries. Many nations have not yet implemented such screening. To assess the need for HEV screening in blood products worldwide, we conducted a systematic review and meta-analysis assessing HEV RNA positivity and anti-HEV seroprevalence in blood donors. Methods: Studies reporting anti-HEV IgG/IgM or HEV RNA positivity rates among blood donors worldwide were identified via predefined search terms in PubMed and Scopus. Estimates were calculated by pooling study data with multivariable linear mixed-effects meta-regression analysis. Results: A total of 157 (14%) of 1144 studies were included in the final analysis. The estimated HEV PCR positivity rate ranged from 0.01 to 0.14% worldwide, with strikingly higher rates in Asia (0.14%) and Europe (0.10%) in comparison to North America (0.01%). In line with this, anti-HEV IgG seroprevalence in North America (13%) was lower than that in Europe (19%). Conclusions: Our data demonstrate large regional differences regarding the risk of HEV exposure and blood-borne HEV transmission. Considering the cost–benefit ratio, this supports blood product screening in high endemic areas, such as Europe and Asia, in contrast to low endemic regions, such as the U.S.

Keywords: hepatitis E virus; HEV; meta-analysis; blood donors



Citation: Wolski, A.; Pischke, S.; Ozga, A.-K.; Addo, M.M.; Horvatits, T. Higher Risk of HEV Transmission and Exposure among Blood Donors in Europe and Asia in Comparison to North America: A Meta-Analysis. *Pathogens* **2023**, *12*, 425. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030425>

Academic Editors: Barbara Di Martino, Federica Di Profio and Andrea Palombieri

Received: 13 February 2023
Revised: 1 March 2023
Accepted: 5 March 2023
Published: 8 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Globally, hepatitis E is the most common cause of enterically transmitted hepatitis [1]. Anti-HEV IgG seroprevalence rates of 18% up to 30% were reported in the Netherlands and Germany in 2013, and even higher rates of over 50% were reported in some areas of France [2]. In humans, genotypes 1–4 are of the highest relevance. Genotypes 1 and 2 exclusively infect humans and are endemic in tropical areas, such as Asia, the south of Africa, and parts of Central America. As a source of fecal–oral transmission, contaminated drinking water can lead to local outbreaks with sometimes fulminant courses [3]. By contrast, HEV genotype 3 is the predominant genotype in Europe and Australia as well as North and South America. Genotype 3 is transmitted zoonotically. Consumption of raw pork seems to be the most relevant risk factor in genotype 3 regions [4]. Genotype 4 is also transmitted through pork meat but occurs primarily in Asia and plays virtually no role in Europe [5]. The majority of HEV infections are asymptomatic and self-limiting. Only a small proportion of patients develop elevated transaminases and hepatic dysfunction. In the case of HEV genotype 3 infections, older men and patients with preexisting liver

disease are considered to be particularly at risk for a severe course [6]. Persistent HEV infections (chronic hepatitis E) have been found in various immunocompromised patient populations. These include solid organ transplant patients as well as stem cell transplant patients, HIV-infected patients, chemotherapy-receiving patients, and patients with chronic inflammatory diseases who are permanently receiving immunosuppressive therapy [7,8]. Patients suffering from chronic hepatitis E are at risk of developing life-threatening cirrhosis over the next five years [9]. Up to 50% of organ transplant recipients who acquire an HEV infection develop chronic hepatitis E, putting them at high risk for developing cirrhosis [6]. In addition to foodborne transmission, HEV can be transmitted parenterally, via transfusion of blood products [10–13]. Immunosuppressed patients receiving blood transfusions are particularly at risk. In the UK, the Netherlands, Japan, Austria, Germany, and France, general testing of blood products for HEV has been introduced in recent years. Despite the fact that recorded HEV infections are on the rise in many countries and the risk of chronification of hepatitis E in immunocompromised patients is high, most countries worldwide do not routinely test blood products for HEV. These countries are still evaluating the situation and need valid data depicting the risk of blood-borne HEV infections in their country in comparison to that in other nations.

To evaluate the risk of HEV-positive blood products as well as the risk of HEV exposure in blood donors, a systematic review and meta-analysis was performed comparing the rate of HEV RNA positivity and anti-HEV seroprevalence in blood donors worldwide. As HEV genotype 3 infections are endemic in both North America and Europe, it is adequate to focus on the comparison of PCR and serology positivity rates on these two continents; by contrast, several genotypes are endemic in Asia (genotypes 1, 3, and 4) and Africa (genotypes 1, 2, and 3), and therefore, an inhomogeneous picture exists for these continents. Even if different HEV genotype 3 subtypes are present in North America and Europe, the focus on these two continents allows a relevant comparison.

2. Methods

2.1. Search Strategy and Selection Criteria

The literature search was conducted in two different types of databases: PubMed and Scopus. In both databases, the literature search was performed by using the terms “Hepatitis e” or “HEV” in combination with the terms “blood donors” or “transfusion” or “blood donation” or “blood testing”. A total of 1144 articles were identified and screened for duplicates and reviews, and all duplicates and reviews were removed. Published articles were thoroughly reviewed for possible inclusion. This analysis is reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria were as follows: identification of the test used (ELISA or PCR) and confirmation of use according to the manufacturer’s instructions; inclusion of only specified blood donors (e.g., studies reporting on healthy individuals or volunteers were excluded). Only articles written in English and study cohorts with more than 50 blood donors were included in the final analysis. Studies that did not meet these study quality criteria were excluded from further analysis.

2.3. Data Extraction

Data were stratified by author, journal, year of publication, continent, country, diagnostic assay, number of blood donors, anti-HEV IgG and IgM seroprevalence, and HEV-RNA positivity in different data sets. Additionally, we categorized blood donors as female or male. If different diagnostic assays were used in one study or if different study cohorts were divided according to gender, a study could contain several data sets.

2.4. Study Quality

The identified articles were assessed for study quality according to a set scheme. Data were assessed on the basis of their methodological quality according to the Joanna Briggs Institute's well-established critical appraisal tool for prevalence studies. Studies were assessed by A.W. and discussed with T.H. accordingly. Any disagreements were resolved by discussing with a third investigator (S.P).

2.5. Statistical Analysis

The HEV RNA positivity rate was estimated by pooling the study data separately for each country and continent with a linear mixed effects regression analysis using restricted maximum likelihood. We included the test, year of publication, and methodological quality score as further independent variables. If possible, interaction terms, e.g., for the publication year and test, were also included. Heterogeneity was checked via the quantity I^2 , and publication bias was conducted via a funnel plot. Odds ratios along with 95% confidence intervals are given. The analysis was checked using R (version 3.6.1) and the *metafor* package. For the rainforest plots, the R package *metaviz* was used.

3. Results

Out of 1144 articles, 157 (14%) fulfilled the quality standards and were used in the final analysis, as shown in the flow chart (Figure 1). Detailed information on the studies included and their characteristics are provided as supplementary tables (Supplementary Tables S1 and S2).

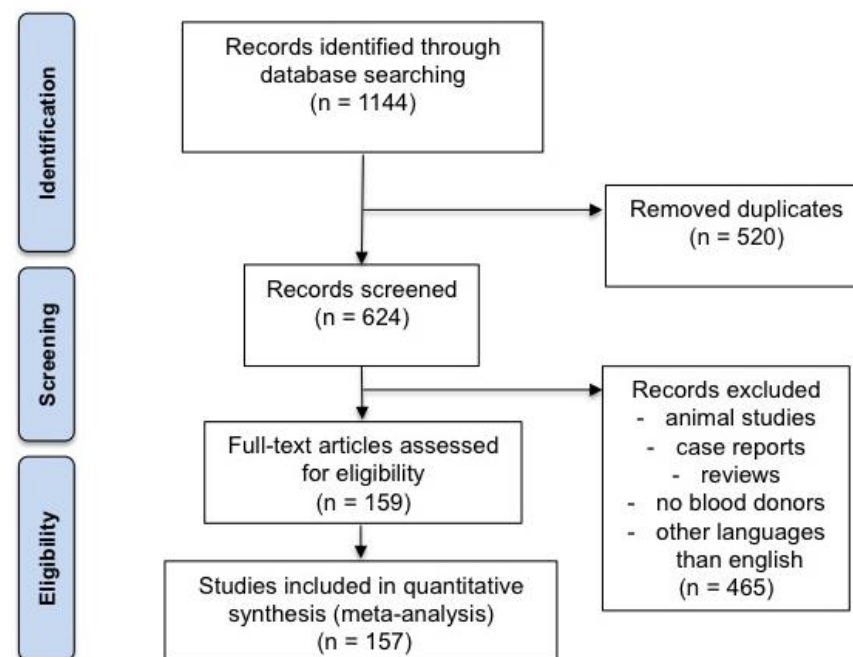


Figure 1. Study flow chart.

3.1. Overall HEV RNA Positivity Rates in Blood Donors

A total of 55 data sets from 44 studies reported the rate of viremia in 3,375,573 blood donors. The HEV RNA positivity varied between continents, and the rate ranged from 0.01% in Australia and North America to 0.14% in Asia (Figure 2). North America (0.01%) had a lower HEV PCR positivity rate in comparison with Europe (0.10%) (OR = 0.14 (95% CI 0.03–0.58), p -value = 0.007). Furthermore, the HEV RNA positivity rate varied greatly between single nations, ranging from 0.01% in Australia, the USA, Canada, Austria, and Japan to up to 0.5% in Cambodia, 0.31% in Serbia, and 0.28% in Germany (Figure 3).

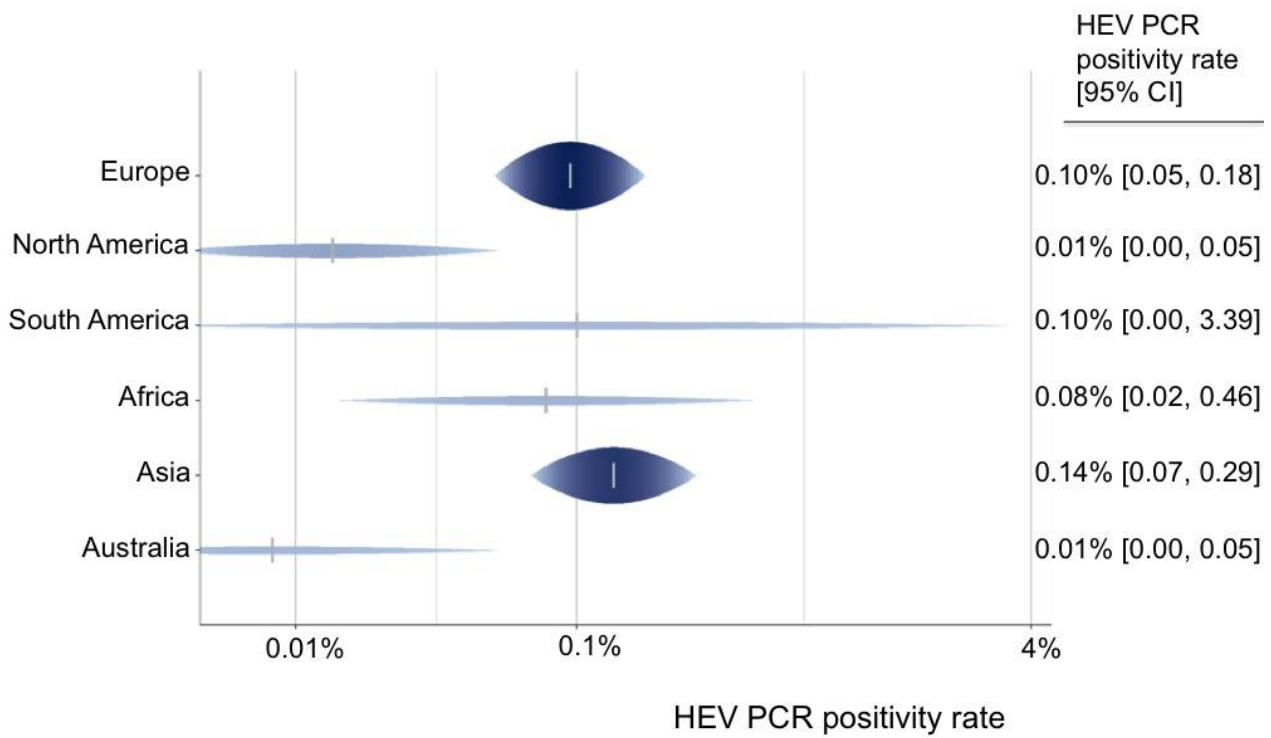


Figure 2. Predicted HEV PCR positivity rate for all continents.

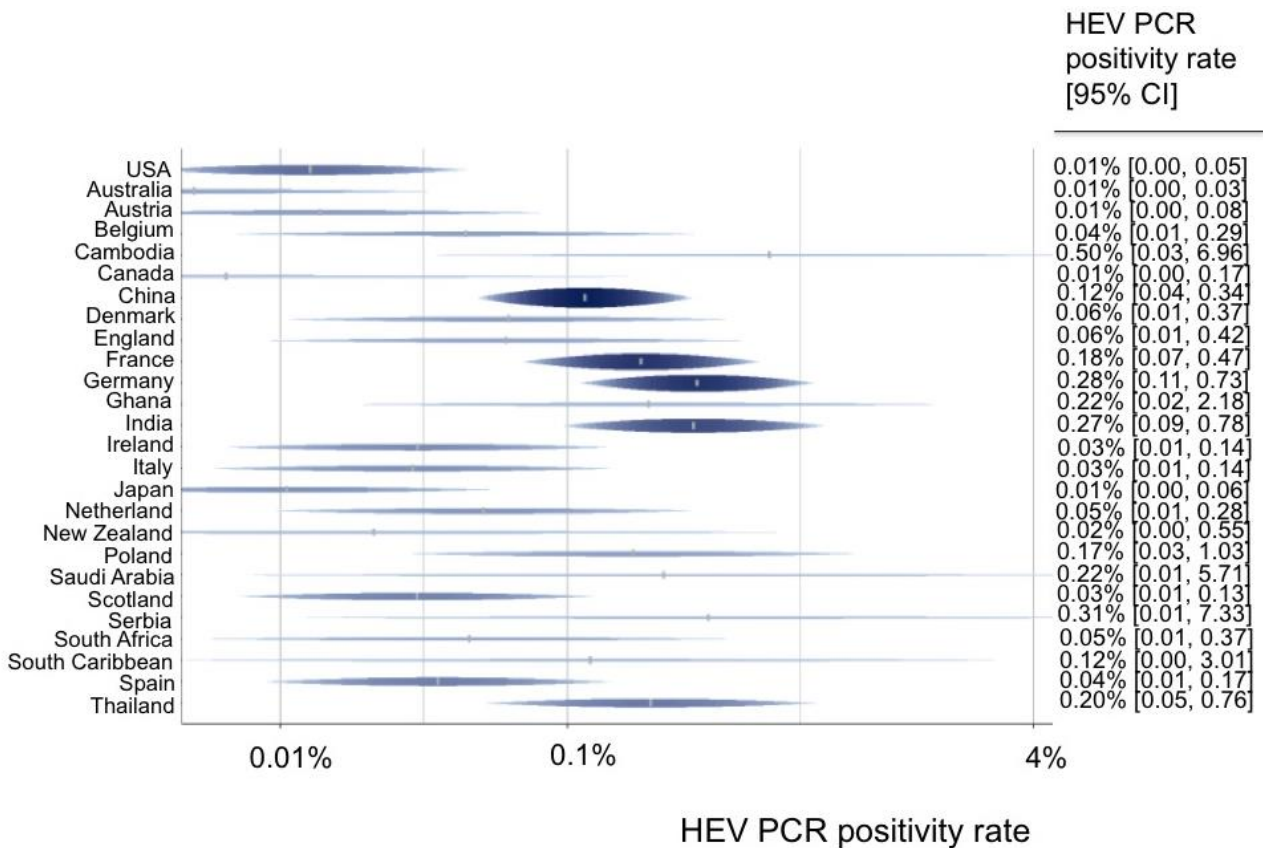


Figure 3. Predicted HEV PCR positivity rates for all countries.

Regarding the year of the study, the rate of HEV PCR positivity increased over time from the years 1994 to 2020 (OR = 0.87 (95% CI 0.79–0.96, p -value = 0.007)). However, a

detailed examination of these results showed that this was only due to data from Europe and did not apply worldwide. The distribution of gender was described in 6 of 44 studies. Adjusted estimates revealed a significantly lower rate of PCR positivity in female versus male blood donors (OR = 0.37 (95% CI 0.20–0.69), p -value = 0.002).

3.2. Overall Anti-HEV IgG and IgM Seroprevalence Rates in Blood Donors

A total of 206 data sets from 125 studies reported the anti-HEV IgG seroprevalence in 225,328 blood donors. Eight anti-HEV IgG assays were used in the various studies. In 56 studies, the Wantai assay was used (44.8%); in 18, DiaPro was used (14.4%); in 11 Abbott, was used; in 11, Mikrogen was used (8.8% each); in 4, MP was used (3.2%); in 1, Adaltis was used; in 1, DSI was used (0.8% each); and in 64 studies, other/inhouse or undefined assays (51.2%) were used.

In 65 data sets, anti-HEV IgM rates were depicted: 25 used Wantai (56.8%), 8 used DiaPro (18.2%), 4 used Mikrogen (9.1%), 2 used MP (4.5%), 1 used DSI (2.3%), and 12 used other/in-house assays/undefined assays (27.3%). Adjusted estimates for group differences regarding the assays demonstrated that the DiaPro (OR = 0.37 (95% CI 0.20–0.69), p -value = 0.002), MP (OR = 0.25 (95% CI 0.11–0.58), p -value = 0.001), Mikrogen (OR = 0.38 (95% CI 0.18–0.79), p -value = 0.01), and various other assays (OR = 0.48 (95% CI 0.31–0.74), p -value = 0.001) showed lower seroprevalence rates in comparison with the Wantai assay.

Depending on the continent, the estimated anti-HEV IgG seroprevalence ranged from 4.79% in Australia to 22.98% in Africa. North America (12.7%, Wantai assay) had a lower IgG seroprevalence in comparison with Europe (19.1%, Wantai assay) (OR = 0.62 (95% CI 0.35–1.09), p -value = 0.094) (Figure 4). We did not observe an association between anti-HEV IgG or IgM seroprevalence and the year of the study. The distribution of gender was reported in 45 of 125 studies. In contrast to HEV PCR positivity, there seemed to be no difference regarding anti-HEV IgG or IgM seroprevalence between genders (OR = 0.74 (95% CI 0.53–1.05), p -value = 0.089; OR = 0.54 (95% CI 0.21–1.35), p -value = 0.186).

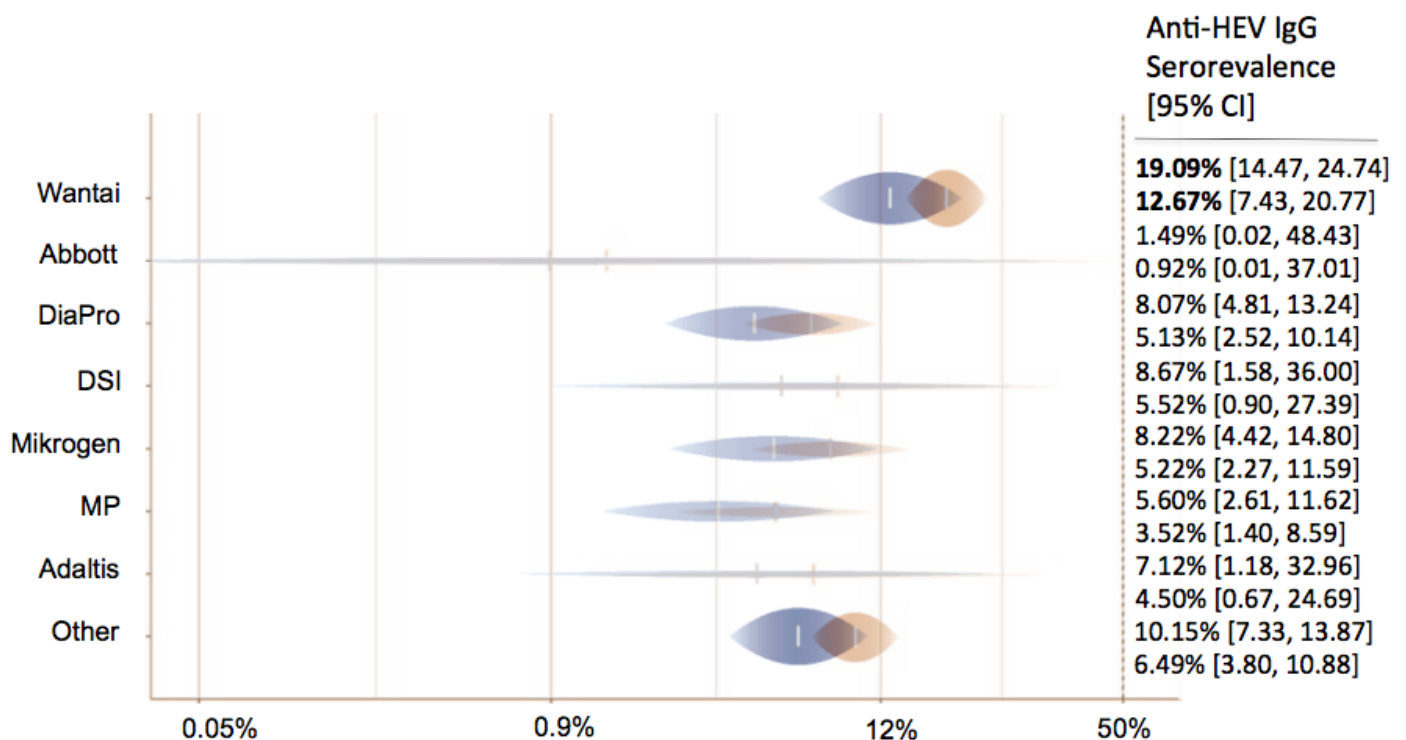


Figure 4. Predicted anti-HEV IgG seroprevalence in North America (blue) and Europe (orange) for all tests.

4. Discussion

Increasing numbers of reported HEV infections, as well as potentially fatal courses in vulnerable patients, have led to the question of whether all blood products should be tested for HEV to avoid blood-borne HEV transmission. While many European countries have already established general blood donor screening for HEV, this has not yet been decided in the U.S. and many other nations; thus, this meta-analysis could help decision-makers worldwide to choose wisely. This large meta-analysis elucidates the rate of HEV PCR positivity and the anti-HEV seroprevalence in blood donors worldwide for the first time.

The highest HEV PCR positivity rates were found in Asia and Europe, and the lowest rates were found in Australia and North America. Furthermore, the HEV viremia rate in South America (0.1%) was slightly lower than that in Europe. However, since this observation was based on only a few data, it should not be overemphasized. Further studies on South America are necessary to realistically assess the risk there. A recent meta-analysis based on patient anti-HEV seroprevalence data already suggested that the risk of HEV exposure in North America might be lower than that in Europe [14]. The current study shows, for the first time, that the anti-HEV positivity and viremia rates in blood donors in North America are lower than those in Europe. Possible reasons could be differences in the type of diet, especially with regard to the amount of pork consumption. By focusing on North America vs. Europe, it was clearly shown that in these two HEV genotype 3 regions, there is a completely different endemicity with strongly differing probabilities for HEV exposure (serology results) and blood-borne HEV transmission (PCR results). Because there is a significantly more inhomogeneous distribution of genotypes in Asia, it is more difficult to compare this continent with other continents.

Furthermore, our data regarding single countries reveals a large variability between viremia rates among blood donors in numerous European countries. The highest rates were detected in Serbia, Germany, and France. This observation is in line with that of Hartl et al., who also found the highest anti-HEV seroprevalence in France and Germany in Europe in the general population [2]. Regarding a possible sex difference, male blood donors showed significantly higher HEV PCR positivity rates than female blood donors. However, this analysis was based only on available data from a few studies ($n = 6$) from five different countries (Germany, Ireland, Italy, South Africa, and Thailand). Therefore, this observation needs to be confirmed and should not be overemphasized. On the other hand, these studies include 94,386 female (40%) and male (60%) blood donors, which represent a representative cohort. Sex differences could be related to HEV exposure, such as potentially higher rates of consumption of insufficiently heated pork in men [4,15], hormonal differences affecting the immune system [16] or socioeconomic factors, and the distribution of different genders in different occupational groups. The increasing HEV PCR positivity rate we observed was caused by European countries only. Thus, this finding should not be overestimated and cannot be generalized. Perhaps this observation was caused by the increased sensitivity of assays used and does not depict a real epidemiological shift.

This work contributes significantly to the current question of whether blood products worldwide should be tested for HEV. According to the viremia rate in Europe (0.10%) in comparison to North America (0.01%), it is apparent that the risk of HEV transmission by blood products is far lower in North America than in Europe. Therefore, it may be speculated that general blood donor screening for HEV is not indicated in the U.S. in contrast to many European countries (Figure 3). Certainly, the characteristics of the European nations are so inhomogeneous (Figure 3; Supplementary Tables S1 and S2) that they impede a uniform recommendation for general testing throughout Europe. However, according to the data in Supplementary Table S2, nations worldwide can estimate their risk of transfusion-related HEV transmission and then decide, on this basis, whether to introduce general blood donor screening, initiate further studies, or refrain from testing for HEV. Of course, the risk–benefit analysis as well as the costs must also be taken into account. Certainly, the need to have HEV-free blood products is greater in an industrialized nation with numerous immunosuppressed blood product recipients than in a developing country.

A limitation of our study is that the age of the studied individuals was not consistently reported in the studies. Standardized analysis of age-dependent effects and lifetime risk could not be performed adequately due to a lack of data. Furthermore, as ethnicity was available only in a minority of studies, no valid conclusion could be drawn regarding this aspect. However, this is the first examination evaluating the risk of blood-borne HEV transmission (PCR positivity) and the risk of HEV exposure (seropositivity) among blood donors worldwide. Both serology and viremia depicted a lower risk of HEV infections in North America in comparison with Europe. The present study meets the high-quality standards set for meta-analyses. All findings were dependent on the quality of the included studies. To avoid potential bias, all data sets were assessed by experienced scientists according to the Joanna Briggs Institute's critical appraisal tool, which is well-proven for prevalence studies [17].

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pathogens12030425/s1>, Table S1. Studies of HEV PCR positivity rates of blood donors worldwide [18–61]; Table S2. Studies of HEV seroprevalence of blood donors worldwide [62–173].

Author Contributions: Conceptualization, S.P. and T.H.; methodology, T.H.; software, A.-K.O.; validation, A.W., T.H. and S.P.; formal analysis, A.W.; investigation, A.W.; resources, S.P.; data curation, A.W.; writing—original draft preparation, A.W.; writing—review and editing, T.H. and S.P.; visualization, A.-K.O.; supervision, S.P. and M.M.A.; project administration, T.H.; funding acquisition, M.M.A. and S.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study has been funded by German Center for Infectious Diseases (DZIF), FKZ 8009701709 (DZIF TI 1.709). We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of UKE—Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf- and DFG—German Research Foundation.

Informed Consent Statement: Data analyzed in this meta-analysis were a re-analysis of previously existing data published in several studies. For such a meta-analysis, no formal ethical court vote was required according to our ethical court.

Data Availability Statement: Data are available upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

Hepatitis E virus (HEV), ribonucleic acid (RNA), Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), polymerase chain reaction (PCR), odds ratio (OR), confidence interval (CI).

References

1. Debing, Y.; Moradpour, D.; Neyts, J.; Gouttenoire, J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J. Hepatol.* **2016**, *65*, 200–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hartl, J.; Otto, B.; Madden, R.G.; Webb, G.; Woolson, K.L.; Kriston, L.; Vettorazzi, E.; Lohse, A.W.; Dalton, H.R.; Pischke, S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* **2016**, *8*, 211. [[CrossRef](#)]
3. Rein, D.B.; Stevens, G.A.; Theaker, J.; Wittenborn, J.S.; Wiersma, S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* **2012**, *55*, 988–997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Wedemeyer, H.; Pischke, S.; Manns, M.P. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1388–1397.e1381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Horvatits, T.; Schulze Zur Wiesch, J.; Lütgehetmann, M.; Lohse, A.W.; Pischke, S. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses* **2019**, *11*, 617. [[CrossRef](#)]
7. Kamar, N.; Bendall, R.; Legrand-Abravanel, F.; Xia, N.-S.; Ijaz, S.; Izopet, J. Hepatitis E. *Lancet* **2012**, *379*, 2477–2488. [[CrossRef](#)]
8. Pischke, S.; Peron, J.M.; von Wulffen, M.; von Felden, J.; Honer Zu Siederdisen, C.; Fournier, S.; Lutgehetmann, M.; Iking-Konert, C.; Bettinger, D.; Par, G.; et al. Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. *Viruses* **2019**, *11*, 186. [[CrossRef](#)]

9. Riveiro-Barciela, M.; Buti, M.; Homs, M.; Campos-Varela, I.; Cantarell, C.; Crespo, M.; Castells, L.; Tabernero, D.; Quer, J.; Esteban, R.; et al. Cirrhosis, liver transplantation and, H.I.V infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e103028. [[CrossRef](#)]
10. Haïm-Boukobza, S.; Ferey, M.P.; Vétillard, A.L.; Jeblaoui, A.; Péliissier, E.; Pelletier, G.; Teillet, L.; Roque-Afonso, A.M. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J. Hepatol.* **2012**, *57*, 1374–1378. [[CrossRef](#)]
11. Hewitt, P.E.; Ijaz, S.; Brailsford, S.R.; Brett, R.; Dicks, S.; Haywood, B.; Kennedy, I.T.R.; Kitchen, A.; Patel, P.; Poh, J.; et al. Hepatitis E virus in blood components: A prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* **2014**, *384*, 1766–1773. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Huzly, D.; Umhau, M.; Bettinger, D.; Cathomen, T.; Emmerich, F.; Hasselblatt, P.; Hengel, H.; Herzog, R.; Kappert, O.; Maassen, S.; et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill.* **2014**, *19*, 20812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Ticehurst, J.R.; Pisanic, N.; Forman, M.S.; Ordak, C.; Heaney, C.D.; Ong, E.; Linnen, J.M.; Ness, P.M.; Guo, N.; Shan, H.; et al. Probable transmission of hepatitis E virus (HEV) via transfusion in the United States. *Transfusion* **2019**, *59*, 1024–1034. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Horvatits, T.; Ozga, A.K.; Westholter, D.; Hartl, J.; Manthey, C.F.; Lutgehetmann, M.; Rauch, G.; Kriston, L.; Lohse, A.W.; Bendall, R.; et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* **2018**, *38*, 1951–1964. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ritzel, C.; Mann, S. The Old Man and the Meat: On Gender Differences in Meat Consumption across Stages of Human Life. *Foods* **2021**, *10*, 2809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Horvatits, T.; Pischke, S. HEV in pregnancy: Understanding the crucial role of steroid hormones. *Liver Int.* **2019**, *39*, 621–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Joanna-Briggs-Institute. Checklist for Prevalence Studies 2022. cited 2022. Available online: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools> (accessed on 13 September 2022).
18. Fu, P.; Lin, B.; Wu, B.; Ke, L.; Yang, T.; Du, Y.; Cheng, L.; Li, Z.; Li, T.; Liu, Y. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. *Viol. J.* **2021**, *18*, 141. [[CrossRef](#)]
19. Mishra, K.K.; Patel, K.; Trivedi, A.; Patel, P.; Ghosh, K.; Bharadva, S. Risk of hepatitis-E virus infections among blood donors in a regional blood transfusion centre in western India. *Transfus. Med.* **2021**, *31*, 193–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Al Dossary, R.A.; Alnafie, A.N.; Aljaroodi, S.A.; Rahman, J.U.; Hunasamarada, B.C.; Alkharsah, K.R. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J. Multidiscip. Healthc.* **2021**, *14*, 2381–2390. [[CrossRef](#)]
21. Cordes, A.K.; Goudeva, L.; Lutgehetmann, M.; Wenzel, J.J.; Behrendt, P.; Wedemeyer, H.; Heim, A. Risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection from pool-tested platelets and plasma. *J. Hepatol.* **2022**, *76*, 46–52. [[CrossRef](#)]
22. Spreafico, M.; Raffaele, L.; Guarnori, I.; Foglieni, B.; Berzuini, A.; Valenti, L.; Gerosa, A.; Colli, A.; Prati, D. Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk. *J. Viral. Hepat.* **2020**, *27*, 858–861. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Maponga, T.G.; Lopes, T.; Cable, R.; Pistorius, C.; Preiser, W.; Andersson, M.I. Prevalence and risks of hepatitis E virus infection in blood donors from the Western Cape, South Africa. *Vox Sang.* **2020**, *115*, 695–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Spada, E.; Costantino, A.; Pezzotti, P.; Bruni, R.; Pisani, G.; Madonna, E.; Chionne, P.; Simeoni, M.; Villano, U.; Marcantonio, C.; et al. Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus.* **2019**, *17*, 428–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Tsoi, W.C.; Zhu, X.; To, A.P.; Holmberg, J. Hepatitis E virus infection in Hong Kong blood donors. *Vox Sang.* **2020**, *115*, 11–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Vercouter, A.S.; Van Houtte, F.; Verhoye, L.; Gonzalez Fraile, I.; Blanco, L.; Compernelle, V.; Meuleman, P. Hepatitis E virus prevalence in Flemish blood donors. *J. Viral. Hepat.* **2019**, *26*, 1218–1223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Lhomme, S.; Gallian, P.; Dimeglio, C.; Assal, A.; Abravanel, F.; Tiberghien, P.; Izopet, J. Viral load and clinical manifestations of hepatitis E virus genotype 3 infections. *J. Viral. Hepat.* **2019**, *26*, 1139–1142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Harvala, H.; Hewitt, P.E.; Reynolds, C.; Pearson, C.; Haywood, B.; Tettmar, K.I.; Ushiro-Lumb, I.; Brailsford, S.R.; Tedder, R.; Ijaz, S. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: From selective to universal screening. *Euro Surveill.* **2019**, *24*, 1800386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Vollmer, T.; Diekmann, J.; Knabbe, C.; Dreier, J. Hepatitis E virus blood donor NAT screening: As much as possible or as much as needed? *Transfusion* **2019**, *59*, 612–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Intharasongkroh, D.; Thongmee, T.; Sa-Nguanmoo, P.; Klinfueng, S.; Duang-In, A.; Wasitthanasem, R.; Theamboonlers, A.; Charoonruangrit, U.; Oota, S.; Payungporn, S.; et al. Hepatitis E virus infection in Thai blood donors. *Transfusion* **2019**, *59*, 1035–1043. [[CrossRef](#)]
31. Katiyar, H.; Goel, A.; Sonker, A.; Yadav, V.; Sapun, S.; Chaudhary, R.; Aggarwal, R. Prevalence of hepatitis E virus viremia and antibodies among healthy blood donors in India. *Indian J. Gastroenterol.* **2018**, *37*, 342–346. [[CrossRef](#)]
32. Wen, G.P.; Chen, C.R.; Song, X.Y.; Tang, Z.M.; Ji, W.F.; Wang, S.L.; Zhang, K.; Zhang, J.; Ou, S.H.; Zheng, Z.Z.; et al. Long-term HEV carriers without antibody seroconversion among eligible immunocompetent blood donors. *Emerg. Microbes Infect.* **2018**, *7*, 125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

33. Spada, E.; Pupella, S.; Pisani, G.; Bruni, R.; Chionne, P.; Madonna, E.; Villano, U.; Simeoni, M.; Fabi, S.; Marano, G.; et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus.* **2018**, *16*, 413–421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Thom, K.; Gilhooly, P.; McGowan, K.; Malloy, K.; Jarvis, L.M.; Crossan, C.; Scobie, L.; Blatchford, O.; Smith-Palmer, A.; Donnelly, M.C.; et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: Evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill.* **2018**, *23*, 17–00174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Westholter, D.; Hiller, J.; Denzer, U.; Polywka, S.; Ayuk, F.; Rybczynski, M.; Horvatits, T.; Gundlach, S.; Blocker, J.; Schulze Zur Wiesch, J.; et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J. Hepatol.* **2018**, *69*, 36–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Grabarczyk, P.; Sulkowska, E.; Gdowska, J.; Kopacz, A.; Liszewski, G.; Kubicka-Russel, D.; Baylis, S.A.; Corman, V.M.; Nocen, E.; Piotrowski, D.; et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion* **2018**, *58*, 1245–1253. [[CrossRef](#)]
37. Hewitt, J.; Harte, D.S.M. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N. Z. Med. J.* **2018**, *131*, 38–43. [[PubMed](#)]
38. Hoad, V.C.; Seed, C.R.; Fryk, J.J.; Harley, R.; Flower, R.L.P.; Hogema, B.M.; Kiely, P.; Faddy, H.M. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donors: Prevalence and risk assessment. *Vox Sang.* **2017**, *112*, 614–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Roth, N.J.; Schafer, W.; Alexander, R.; Elliott, K.; Elliott-Browne, W.; Knowles, J.; Wenzel, J.J.; Simon, T.L. Low hepatitis E virus RNA prevalence in a large-scale survey of United States source plasma donors. *Transfusion* **2017**, *57*, 2958–2964. [[CrossRef](#)]
40. Fearon, M.A.; O'Brien, S.F.; Delage, G.; Scalia, V.; Bernier, F.; Bigham, M.; Weger, S.; Prabhu, S.; Andonov, A. Hepatitis E in Canadian blood donors. *Transfusion* **2017**, *57*, 1420–1425. [[CrossRef](#)]
41. Gallian, P.; Couchouron, A.; Dupont, I.; Fabra, C.; Piquet, Y.; Djoudi, R.; Assal, A.; Tiberghien, P. Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors. *Transfusion* **2017**, *57*, 223–224. [[CrossRef](#)]
42. Minagi, T.; Okamoto, H.; Ikegawa, M.; Ideno, S.; Takahashi, K.; Sakai, K.; Hagiwara, K.; Yunoki, M.; Wakisaka, A. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang.* **2016**, *111*, 242–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Shrestha, A.C.; Flower, R.L.; Seed, C.R.; Keller, A.J.; Harley, R.; Chan, H.T.; Hoad, V.; Warrilow, D.; Northill, J.; Holmberg, J. Aet al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion* **2016**, *56*, 3086–3093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Vollmer, T.; Diekmann, J.; Eberhardt, M.; Knabbe, C.; Dreier, J. Monitoring of Anti-Hepatitis E Virus Antibody Seroconversion in Asymptomatically Infected Blood Donors: Systematic Comparison of Nine Commercial Anti-HEV IgM and IgG Assays. *Viruses* **2016**, *8*, 232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. O'Riordan, J.; Boland, F.; Williams, P.; Donnellan, J.; Hogema, B.M.; Ijaz, S.; Murphy, W.G. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* **2016**, *56*, 2868–2876. [[CrossRef](#)]
46. Nouhin, J.; Prak, S.; Madec, Y.; Barennes, H.; Weissel, R.; Hok, K.; Pavio, N.; Rouet, F. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion* **2016**, *56*, 2597–2601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Harritshoj, L.H.; Holm, D.K.; Saekmose, S.G.; Jensen, B.A.; Hogema, B.M.; Fischer, T.K.; Midgley, S.E.; Krog, J.S.; Erikstrup, C.; Ullum, H. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion* **2016**, *56*, 2225–2232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Schreuder, I.; Limper, M.; Gerstenbluth, I.; Osterhaus, A.D.M.E.; van Veen, M.G.; Scherbeijn, S.M.J.; van Gorp, E.C.M.; Duits, A.J. Hepatitis E virus infection among blood donors in the South Caribbean: Is screening warranted? *Neth. J. Med.* **2016**, *74*, 51–53. [[PubMed](#)]
49. Stramer, S.L.; Moritz, E.D.; Foster, G.A.; Ong, E.; Linnen, J.M.; Hogema, B.M.; Mak, M.; Chia, C.P.; Dodd, R.Y. Hepatitis E virus: Seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion* **2016**, *56*, 481–488. [[CrossRef](#)]
50. 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. [[CrossRef](#)]
51. Sauleda, S.; Ong, E.; Bes, M.; Janssen, A.; Cory, R.; Babizki, M.; Shin, T.; Lindquist, A.; Hoang, A.; Vang, L.; 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*, 972–979. [[CrossRef](#)]
52. Petrovic, T.; Lupulovic, D.; Jimenez de Oya, N.; Vojvodic, S.; Blazquez, A.B.; Escribano-Romero, E.; Martin-Acebes, M.A.; Potkonjak, A.; Milosevic, V.; Lazic, S.; et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) antibodies in Serbian blood donors. *J. Infect. Dev. Ctries* **2014**, *8*, 1322–1327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Slot, E.; Hogema, B.M.; Riezebos-Brilman, A.; Kok, T.M. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012 separator. *Euro Surveill.* **2013**, *18*, 20550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Xu, C.; Wang, R.Y.; Schechterly, C.A.; Ge, S.; Shih, J.W.; Xia, N.S.; Luban, N.L.; Alter, H.J. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: No detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients. *Transfusion* **2013**, *53 Pt 2*, 2505–2511. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Cleland, A.; Smith, L.; Crossan, C.; Blatchford, O.; Dalton, H.R.; Scobie, L.; Petrik, J. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang.* **2013**, *105*, 283–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Meldal, B.H.; Sarkodie, F.; Owusu-Ofori, S.; Allain, J.P. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors—The importance of immunoassay selection and confirmation. *Vox Sang.* **2013**, *104*, 30–36. [[CrossRef](#)]

57. Vollmer, T.; Diekmann, J.; Johne, R.; Eberhardt, M.; Knabbe, C.; Dreier, J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J. Clin. Microbiol.* **2012**, *50*, 2708–2713. [[CrossRef](#)]
58. Guo, Q.S.; Yan, Q.; Xiong, J.H.; Ge, S.X.; Shih, J.W.; Ng, M.H.; Zhang, J.; Xia, N.S. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J. Clin. Microbiol.* **2010**, *48*, 317–318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Herremans, M.; Vennema, H.; Bakker, J.; van der Veer, B.; Duizer, E.; Benne, C.A.; Waar, K.; Hendriks, B.; Schneeberger, P.; Blaauw, G.; et al. Swine-like hepatitis E viruses are a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J. Viral. Hepat.* **2007**, *14*, 140–146. [[CrossRef](#)]
60. Khuroo, M.S.; Kamili, S.; Yattoo, G.N. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2004**, *19*, 778–784. [[CrossRef](#)]
61. Arankalle, V.A.; Chobe, L.P. Hepatitis E virus can it be transmitted parenterally. *J. Viral. Hepat.* **1999**, *6*, 161–164. [[CrossRef](#)]
62. Costa, M.B.; Gouvea, M.S.G.; Chuffi, S.; Dellavia, G.H.; Ornel, F.; Von Diemen, L.; Kessler, F.; Pinho, J.R.R.; Alvares-da-Silva, M.R. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 6011. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Wong, L.P.; Lee, H.Y.; Khor, C.S.; Abdul-Jamil, J.; Alias, H.; Abu-Amin, N.; Mat-Radzi, M.; Rohimi, N.A.; Mokhtardin, H.N.; AbuBakar, S.; et al. The Risk of Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus: Evidence from Seroprevalence Screening of Blood Donations. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* **2022**, *38*, 145–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Baymakova, M.; Terzieva, K.; Popov, R.; Grancharova, E.; Kundurzhiev, T.; Pepovich, R.; Tsachev, I. Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection among Blood Donors in Bulgaria. *Viruses* **2021**, *13*, 492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Di Lello, F.A.; Blejer, J.; Alter, A.; Bartoli, S.; Vargas, F.; Ruiz, R.; Galli, C.; Blanco, S.; Carrizo, L.H.; Gallego, S.; et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in Argentinean blood donors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *33*, 1322–1326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Bangueses, F.; Abin-Carriquiry, J.A.; Cancela, F.; Curbelo, J.; Mirazo, S. Serological and molecular prevalence of hepatitis E virus among blood donors from Uruguay. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 4010–4014. [[CrossRef](#)]
67. Capai, L.; Hoze, N.; Chiaroni, J.; Gross, S.; Djoudi, R.; Charrel, R.; Izopet, J.; Bosseur, F.; Priet, S.; Cauchemez, S.; et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Euro Surveill.* **2020**, *25*, 1900336. [[CrossRef](#)]
68. Yrondi, A.; Salles, J.; Peron, J.M.; Sporer, M.; Taib, S.; Gallini, A.; Noilhan, C.; Dimeglio, C.; Entajan, F.; Crequy, M.; et al. The Prevalence of Hepatitis E in a Patient Cohort Presenting With Addictive Injection Behavior. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 832. [[CrossRef](#)]
69. Arce, L.P.; Muller, M.F.; Martinez, A.; Baiker, A.; Marranzino, G.; Agote, F.; Vizoso-Pinto, M.G. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 2481. [[CrossRef](#)]
70. Capai, L.; Masse, S.; Gallian, P.; Souty, C.; Isnard, C.; Blanchon, T.; Peres, B.; de Lamballerie, X.; Charrel, R.; Falchi, A. Seroprevalence Study of Anti-HEV IgG among Different Adult Populations in Corsica, France, 2019. *Microorganisms* **2019**, *7*, 460. [[CrossRef](#)]
71. Jupattanasin, S.; Chainuvati, S.; Chotiyaputta, W.; Chanmanee, T.; Supapueng, O.; Charoonruangrit, U.; Oota, S.; Louisirochanakul, S. A Nationwide Survey of the Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infections Among Blood Donors in Thailand. *Viral Immunol.* **2019**, *32*, 302–307. [[CrossRef](#)]
72. Yasar, O.; Karatayli, E.; Cengiz, G.; Kizilpinar, M.; Yurdcu, E.; Albayrak, R.; Guven, A.; Arslan, O.; Karahan, C.; Otlu, B.; et al. HEV seroprevalence in blood donors in Turkey by two commercial total anti-HEV Ab ELISA kits. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 2174–2181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Moss da Silva, C.; Oliveira, J.M.; Mendoza-Sassi, R.A.; Figueiredo, A.S.; Mota, L.D.D.; Nader, M.M.; Gardinali, N.R.; Kevorkian, Y.B.; Salvador, S.B.S.; Pint, M.A.; et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. *Int. J. Infect. Dis.* **2019**, *86*, 114–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Miletic, M.; Vuk, T.; Hecimovic, A.; Stojic Vidovic, M.; Jemersic, L.; Jukic, I. Estimation of the hepatitis E assay-dependent seroprevalence among Croatian blood donors. *Transfus. Clin. Biol.* **2019**, *26*, 229–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Twagirumugabe, T.; Saguti, F.; Habarurema, S.; Gahutu, J.B.; Bergstrom, T.; Norder, H. Hepatitis A and E virus infections have different epidemiological patterns in Rwanda. *Int. J. Infect. Dis.* **2019**, *86*, 12–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Slavov, S.N.; Maconetto, J.D.M.; Martinez, E.Z.; Silva-Pinto, A.C.; Covas, D.T.; Eis-Hubinger, A.M.; Kashima, S. Prevalence of hepatitis E virus infection in multiple transfused Brazilian patients with thalassemia and sickle cell disease. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 1693–1697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Chen, X.; Gong, P.; Wagner, A.L.; Li, Y.; Wang, G.; Lu, Y. Identification of hepatitis E virus subtype 4f in blood donors in Shanghai, China. *Virus Res.* **2019**, *265*, 30–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Dimeglio, C.; Beau, F.; Brout, J.; Gouy, P.; Izopet, J.; Lastere, S.; Abravanel, F. Hepatitis E prevalence in French Polynesian blood donors. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0208934. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Tripathy, A.S.; Puranik, S.; Sharma, M.; Chakraborty, S.; Devakate, U.R. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Pune, India. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 813–819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Niederhauser, C.; Widmer, N.; Hotz, M.; Tinguely, C.; Fontana, S.; Allemann, G.; Borri, M.; Infanti, L.; Sarraj, A.; Sigle, J.; et al. Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill.* **2018**, *23*, 1700616. [[CrossRef](#)]

81. Hardtke, S.; Rocco, R.; Ogata, J.; Braga, S.; Barbosa, M.; Wranke, A.; Doi, E.; da Cunha, D.; Maluf, E.; Wedemeyer, H.; et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002–2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. *J. Med. Virol.* **2018**, *90*, 1856–1862. [[CrossRef](#)]
82. Al-Absi, E.S.; Al-Sadeq, D.W.; Younis, M.H.; Yassine, H.M.; Abdalla, O.M.; Mesleh, A.G.; Hadwan, T.A.; Amimo, J.O.; Thalib, L.; Nasrallah, G.K.; et al. Performance evaluation of five commercial assays in assessing seroprevalence of HEV antibodies among blood donors. *J. Med. Microbiol.* **2018**, *67*, 1302–1309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Bura, M.; Łagiedo-Żelazowska, M.; Michalak, M.; Sikora, J.; Mozer-Lisewsk, I. Comparative Seroprevalence of Hepatitis A And E Viruses in Blood Donors from Wielkopolska Region, West-Central Poland. *Pol. J. Microbiol.* **2018**, *67*, 113–115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Mooij, S.H.; Hogema, B.M.; Tulen, A.D.; van Pelt, W.; Franz, E.; Zaaijer, H.L.; Molier, M.; Hofhuis, A. Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infect. Dis.* **2018**, *18*, 173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Juhl, D.; Nowak-Gottl, U.; Blumel, J.; Gorg, S.; Hennig, H. Lack of evidence for the transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data. *Transfus. Med.* **2018**, *28*, 427–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Galli, C.; Fomiatti, L.; Tagliacarne, C.; Velati, C.; Zanetti, A.R.; Castaldi, S.; Romano, L. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in northern Italy (Sondrio, Lombardy) determined by three different assays. *Blood Transfus.* **2017**, *15*, 502–505. [[CrossRef](#)]
87. Bura, M.; Bukowska, A.; Bura, A.; Michalak, M.; Mozer-Lisewska, I. Hepatitis E virus antibodies in HIV-infected patients and blood donors from western Poland: A preliminary report. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2017**, *26*, 577–579. [[CrossRef](#)]
88. Passos-Castilho, A.M.; Reinaldo, M.R.; Sena, A.; Granato, C.F.H. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: Analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz. J. Infect. Dis.* **2017**, *21*, 535–539. [[CrossRef](#)]
89. Bura, M.; Lagiedo, M.; Michalak, M.; Sikora, J.; Mozer-Lisewska, I. Hepatitis E virus IgG seroprevalence in HIV patients and blood donors, west-central Poland. *Int. J. Infect. Dis.* **2017**, *61*, 20–22. [[CrossRef](#)]
90. Pandolfi, R.; Ramos de Almeida, D.; Alves Pinto, M.; Kreutz, L.C.; Frandoloso, R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0176409. [[CrossRef](#)]
91. Gupta, B.P.; Lama, T.K.; Adhikari, A.; Shrestha, A.; Rauniyar, R.; Sapkota, B.; Thapa, S.; Shrestha, S.; Gupta, P.P.; Das Manandhar, K. First report of hepatitis E virus viremia in healthy blood donors from Nepal. *Virusdisease* **2016**, *27*, 324–326. [[CrossRef](#)]
92. Nasrallah, G.K.; Al Absi, E.S.; Ghandour, R.; Ali, N.H.; Taleb, S.; Hedaya, L.; Ali, F.; Huwaidy, M.; Hussein, A. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013–2016). *Transfusion* **2017**, *57*, 1801–1807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Slot, E.; Zaaijer, H.L.; Molier, M.; Van den Hurk, K.; Prinsze, F.; Hogema, B.M. Meat consumption is a major risk factor for hepatitis E virus infection. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0176414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Lopes, T.; Cable, R.; Pistorius, C.; Maponga, T.; Ijaz, S.; Preiser, W.; Tedder, R.; Andersson, M.I. Racial differences in seroprevalence of HAV and HEV in blood donors in the Western Cape, South Africa: A clue to the predominant HEV genotype? *Epidemiol. Infect.* **2017**, *145*, 1910–1912. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Wang, M.; He, M.; Wu, B.; Ke, L.; Han, T.; Wang, J.; Shan, H.; Ness, P.; Guo, N.; Liu, Y.; et al. The association of elevated alanine aminotransferase levels with hepatitis E virus infections among blood donors in China. *Transfusion* **2017**, *57*, 273–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Abravanel, F.; Lhomme, S.; Fougere, M.; Saune, K.; Alvarez, M.; Peron, J.M.; Delobel, P.; Izopet, J. HEV Infection in French HIV-infected patients. *J. Infect.* **2017**, *74*, 310–313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. De Sabato, L.; Di Bartolo, I.; Montomoli, E.; Trombetta, C.; Ruggeri, F.M.; Ostanello, F. Retrospective Study Evaluating Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Blood Donors and in Swine Veterinarians in Italy (2004). *Zoonoses Public Health* **2017**, *64*, 308–312. [[CrossRef](#)]
98. Shrestha, A.C.; Flower, R.L.; Seed, C.R.; Rajkarnikar, M.; Shrestha, S.K.; Thapa, U.; Hoad, V.C.; Faddy, H.M. Hepatitis E virus seroepidemiology: A post-earthquake study among blood donors in Nepal. *BMC Infect. Dis.* **2016**, *16*, 707. [[CrossRef](#)]
99. Lange, H.; Overbo, J.; Borgen, K.; Dudman, S.; Hoddevik, G.; Urdahl, A.M.; Vold, L.; Sjurseth, S.K. Hepatitis E in Norway: Seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol. Infect.* **2017**, *145*, 181–186. [[CrossRef](#)]
100. Parsa, R.; Adibzadeh, S.; Behzad Behbahani, A.; Farhadi, A.; Yaghobi, R.; Rafiei Dehbidi, G.R.; Hajizamani, S.; Rahbar, S.; Nikouyan, N.; Okhovat, M.A.; et al. Detection of Hepatitis E Virus Genotype 1 among Blood Donors from Southwest of Iran. *Hepat. Mon.* **2016**, *16*, e34202. [[CrossRef](#)]
101. Lucarelli, C.; Spada, E.; Taliani, G.; Chionne, P.; Madonna, E.; Marcantonio, C.; Pezzotti, P.; Bruni, R.; La Rosa, G.; Pisani, G.; et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill.* **2016**, *21*. [[CrossRef](#)]
102. Hesamizadeh, K.; Sharafi, H.; Keyvani, H.; Alavian, S.M.; Najafi-Tireh Shabankareh, A.; Sharifi Olyaie, R.; Keshvari, M. Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Seroprevalence Among Blood Donors in Tehran, Iran. *Hepat. Mon.* **2016**, *16*, e32215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Mansuy, J.M.; Gallian, P.; Dimeglio, C.; Saune, K.; Arnaud, C.; Pelletier, B.; Morel, P.; Legrand, D.; Tiberghien, P.; Izopet, J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* **2016**, *63*, 1145–1154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

104. Traore, K.A.; Ouoba, J.B.; Rouamba, H.; Nebie, Y.K.; Dahourou, H.; Rossetto, F.; Traore, A.S.; Barro, N.; Roques, P. Hepatitis E Virus Prevalence among Blood Donors, Ouagadougou, Burkina Faso. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 755–757. [[CrossRef](#)]
105. Ricco, G.; Bonino, F.; Lanza, M.; Scatena, F.; Alfieri, C.M.; Messa, P.; Marchisio, E.; Mascolo, G.; Romano, L.; Galli, C.; et al. New immunoassays for total, IgA and IgM antibodies against hepatitis E virus: Prevalence in Italian blood donors and patients with chronic liver or kidney diseases. *Dig. Liver Dis.* **2016**, *48*, 536–541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Naeimi, B.; Mazloom Kalimani, F.; Pourfatolah, A.A.; Azimzadeh, M.; Mankhian, A.; Akbarzadeh, S.; Hajiani, G.; Kooshesh, F.; Khamisipour, G. Hepatitis E Virus Seroprevalence Among Blood Donors in Bushehr, South of Iran. *Hepat. Mon.* **2015**, *15*, e29219. [[CrossRef](#)]
107. Norder, H.; Karlsson, M.; Mellgren, A.; Konar, J.; Sandberg, E.; Lason, A.; Castedal, M.; Magnius, L.; Lagging, M. Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *J. Clin. Microbiol.* **2016**, *54*, 549–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Puttini, C.; Riccio, M.; Redi, D.; Tordini, G.; Cenerini, M.; Romanello, F.; De Luca, A.; Carmellini, M.; Fossombroni, V.; Grazia Cusi, M.; et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and renal transplant recipients: A retrospective study from central Italy. *Infez. Med.* **2015**, *3*, 253–256.
109. Sarkar, S.; Rivera, E.M.; Engle, R.E.; Nguyen, H.T.; Schechterly, C.A.; Alter, H.J.; Liang, T.J.; Purcell, R.H.; Hoofnagle, J.H.; Ghany, M.G. An Epidemiologic Investigation of a Case of Acute Hepatitis E. *J. Clin. Microbiol.* **2015**, *53*, 3547–3552. [[CrossRef](#)]
110. Passos-Castilho, A.M.; de Sena, A.; Geraldo, A.; Spada, C.; Granato, C.F. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J. Med. Virol.* **2016**, *88*, 361–364. [[CrossRef](#)]
111. Mansuy, J.M.; Saune, K.; Rech, H.; Abravanel, F.; Mengelle, C.; L’Homme, S.L.; Destruel, F.; Kamar, N.; Izopet, J. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill.* **2015**, *20*, 21127. [[CrossRef](#)]
112. Holm, D.K.; Moessner, B.K.; Engle, R.E.; Zaaijer, H.L.; Georgsen, J.; Purcell, R.H.; Christensen, P.B. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* **2015**, *55*, 1662–1667. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Shrestha, A.; Seed, C.R.; Flower, R.L.; Rooks, K.; Keller, A.J. Hepatitis E Virus and Implications for Blood Supply Safety, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* **2014**, *20*, 1941–1942. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Ben-Ayed, Y.; Hannachi, H.; Ben-Alaya-Bouafif, N.; Gouider, E.; Triki, H.; Bahri, O. Hepatitis E virus seroprevalence among hemodialysis and hemophiliac patients in Tunisia (North Africa). *J. Med. Virol.* **2015**, *87*, 441–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Zhuang, W.; Ding, X.; Lyu, C.; Xiang, L.; Teng, H.; Li, J. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Jiangsu Province, East China. *Int. J. Infect. Dis.* **2014**, *26*, 9–11. [[CrossRef](#)]
116. Hogema, B.M.; Molier, M.; Slot, E.; Zaaijer, H.L. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion* **2014**, *54*, 3092–3096. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Pittaras, T.; Valsami, S.; Mavrouli, M.; Kapsimali, V.; Tsakris, A.; Politou, M. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Greece. *Vox Sang.* **2014**, *106*, 387. [[CrossRef](#)]
118. Ren, F.; Zhao, C.; Wang, L.; Wang, Z.; Gong, X.; Song, M.; Zhuang, H.; Huang, Y.; Shan, H.; Wang, J.; et al. Hepatitis E virus seroprevalence and molecular study among blood donors in China. *Transfusion* **2014**, *54 Pt 2*, 910–917. [[CrossRef](#)]
119. Jahromi, A.S.; Pourahmad, M. Hepatitis E virus and serum level aminotransferases in blood donors. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *2*, 48–51.
120. Ramezani, A.; Velayati, A.A.; Khorami-Sarvestani, S.; Eslamifar, A.; Mohraz, M.; Banifazl, M.; Bidari-Zerehpooch, F.; Yaghmaei, F.; McFarland, W.; Foroughi, M.; et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus in an endemic area in Iran. *Int. J. Std Aids.* **2013**, *24*, 769–774. [[CrossRef](#)]
121. Johargy, A.K.; Mahomed, M.F.; Khan, M.M.; Kabrah, S. Anti Hepatitis E virus seropositivity in a group of male blood donors in Makkah, Saudi Arabia. *J. Pak. Med. Assoc.* **2013**, *63*, 185–189.
122. Ehteram, H.; Ramezani, A.; Eslamifar, A.; Sofian, M.; Banifazi, M.; Ghassemi, S.; Aghakhani, A.; Mashayekhi, P. Seroprevalence of Hepatitis E Virus infection among volunteer blood donors in central province of Iran in 2012. *Iran J. Microbiol.* **2013**, *5*, 172–176. [[PubMed](#)]
123. Scotto, G.; Martinelli, D.; Centra, M.; Querques, M.; Vittorio, F.; Delli Carri, P.; Tartaglia, A.; Campanale, F.; Bulla, F.; Prato, R.; et al. Epidemiological and clinical features of HEV infection: A survey in the district of Foggia (Apulia, Southern Italy). *Epidemiol. Infect.* **2014**, *142*, 287–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Juhl, D.; Baylis, S.A.; Blumel, J.; Gorg, S.; Hennig, H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* **2014**, *54*, 49–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Traore, K.A.; Rouamba, H.; Nebie, Y.; Sanou, M.; Traore, A.S.; Barro, N.; Roques, P. Seroprevalence of fecal-oral transmitted hepatitis A and E virus antibodies in Burkina Faso. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e48125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Silva, S.M.T.D.; Oliveira, J.M.D.; Vitral, C.L.; Vieira, K.D.A.; Pinto, M.A.; Souto, F.J.D. Prevalence of hepatitis e virus antibodies in individual exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. *MemÓrias Do Inst. Oswaldo Cruz* **2012**, *107*, 338–341. [[CrossRef](#)]
127. Cheng, X.F.; Wen, Y.F.; Zhu, M.; Zhan, S.W.; Zheng, J.X.; Dong, C.; Xiang, K.X.; Xia, X.B.; Wang, G.; Han, L.F. Serological and molecular study of hepatitis E virus among illegal blood donors. *World J. Gastroenterol.* **2012**, *18*, 986–990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Neffati, H.; Ritter, J.; Feki, S.; Dron, A.-G.; Slim, A.; Hassine, M.; Braham, H.; Ramiere, C.; Andre, P.; Aouni, M.; et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in rural and urban populations, Tunisia. *Clin. Microbiol. Infect* **2012**, *18*, E119–E121.

129. Dremsek, P.; Wenzel, J.J.; Johne, R.; Ziller, M.; Hofmann, J.; Groschup, M.H.; Werdermann, S.; Mohn, U.; Dorn, S.; Motz, M.; et al. Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med. Microbiol. Immunol.* **2012**, *201*, 189–200. [[CrossRef](#)]
130. Mansuy, J.M.; Bendall, R.; Legrand-Abravanel, F.; Saune, K.; Miedouge, M.; Ellis, V.; Rech, H.; Destruel, F.; Kamar, N.; Dalton, H.R.; et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg. Infect. Dis.* **2011**, *17*, 2309–2312. [[CrossRef](#)]
131. Dong, C.; Meng, J.; Dai, X.; Liang, J.H.; Feagins, A.R.; Meng, X.J.; Belfiore, N.M.; Bradford, C.; Corn, J.L.; Cray, C.; et al. Restricted enzooticity of hepatitis E virus genotypes 1 to 4 in the United States. *J. Clin. Microbiol.* **2011**, *49*, 4164–4172. [[CrossRef](#)]
132. Krumbholz, A.; Mohn, U.; Lange, J.; Motz, M.; Wenzel, J.J.; Jilg, W.; Walther, M.; Straube, E.; Wutzler, P.; Zell, R. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med. Microbiol. Immunol.* **2012**, *201*, 239–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
133. Kaufmann, A.; Kenfak-Foguena, A.; Andre, C.; Canellini, G.; Burgisser, P.; Moradpour, D.; Darling, K.E.; Cavassini, M. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e21150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
134. Beale, M.A.; Tettmar, K.; Szypulska, R.; Tedder, R.S.; Ijaz, S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang.* **2011**, *100*, 340–342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. Takeda, H.; Matsubayashi, K.; Sakata, H.; Sato, S.; Kato, T.; Hino, S.; Tadokoro, K.; Ikeda, H. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang.* **2010**, *99*, 307–313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Masia, G.; Orru, G.; Liciardi, M.; Desogno, G.; Coppola, R.C.; Murru, V.; Argiolas, M.; Orru, G. Evidence of Hepatitis E Virus (HEV) infection in human and pigs in Sardinia, Italy. *J. Prev. Med. Hyg.* **2009**, *50*, 227–231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
137. Christensen, P.B.; Engle, R.E.; Hjort, C.; Homburg, K.M.; Vach, W.; Georgsen, J.; Purcell, R.H. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: A potential zoonosis in Denmark. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 1026–1031. [[CrossRef](#)]
138. Dalton, H.R.; Stableforth, W.; Thurairajah, P.; Hazeldine, S.; Remnarace, R.; Usama, W.; Farrington, L.; Hamad, N.; Sieberhagen, C.; Ellis, V.; et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: Natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *20*, 784–790. [[CrossRef](#)]
139. Mansuy, J.M.; Legrand-Abravanel, F.; Calot, J.P.; Peron, J.M.; Alric, L.; Agudo, S.; Rech, H.; Destruel, F.; Izopet, J. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J. Med. Virol.* **2008**, *80*, 289–293. [[CrossRef](#)]
140. Assarehzadegan, M.A.; Shakerinejad, G.; Amini, A.; Rezaee, S.A. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, southwest Iran. *Int. J. Infect. Dis.* **2008**, *12*, 387–390. [[CrossRef](#)]
141. Taremi, M.; Gachkar, L.; MahmoudArabi, S.; Kheradpezhohu, M.; Khoshbaten, M. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among male blood donors in Tabriz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr. Health J.* **2007**, *13*, 98–102.
142. Dalton, H.R.; Fellows, H.J.; Gane, E.J.; Wong, P.; Gerred, S.; Schroeder, B.; Croxson, M.C.; Garkavenko, O. Hepatitis E in new zealand. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *22*, 1236–1240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Boutrouille, A.; Bakkali-Kassimi, L.; Cruciere, C.; Pavio, N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J. Clin. Microbiol.* **2007**, *45*, 2009–2010. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
144. Bortoliero, A.L.; Bonametti, A.M.; Morimoto, H.K.; Matsuo, T.; Reiche, E.M.V. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop.* **2006**, *48*, 87–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
145. Fukuda, S.; Sunaga, J.; Saito, N.; Fujimura, K.; Itoh, Y.; Sasaki, M.; Tsuda, F.; Takahashi, M.; Nishizawa, T.; Okamoto, H. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: Identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J. Med. Virol.* **2004**, *73*, 554–561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
146. Engle, R.E.; Yu, C.; Emerson, S.U.; Meng, X.J.; Purcell, R.H. Hepatitis E virus (HEV) capsid antigens derived from viruses of human and swine origin are equally efficient for detecting anti-HEV by enzyme immunoassay. *J. Clin. Microbiol.* **2002**, *40*, 4576–4580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
147. Meng, X.J.; Wiseman, B.; Elvinger, F.; Guenette, D.K.; Toth, T.E.; Engle, R.E.; Emerson, S.U.; Purcell, R.H. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J. Clin. Microbiol.* **2002**, *40*, 117–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Kiesslich, D.; Rocha Jr, J.E.; Crispim, M.A. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among different groups in the Amazonian basin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2002**, *96*, 215. [[CrossRef](#)]
149. Trinta, K.S.; Liberto, M.I.M.; Paula, V.S.D.; Yoshida, C.F.; Gaspar, A.M. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *MemÓrias Do Inst. Oswaldo Cruz* **2001**, *96*, 25–29. [[CrossRef](#)]
150. Goncales, N.S.L.; Pinho, J.R.R.; Moreira, R.C.; Saraceni, C.P.; Spina, A.M.M.; Stucchi, R.B.; Ribeiro Filho, A.D.; Magna, L.A.; Goncales Junior, F.L. Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. *Clin. Diagn Lab. Immunol.* **2000**, *7*, 813–816. [[CrossRef](#)]
151. Lemos, G.; Jameel, S.; Panda, S.; Rivera, L.; Rodriguez, L.; Gavalondo, J.V. Hepatitis E virus in Cuba. *J. Clin. Virol.* **2000**, *16*, 71–75. [[CrossRef](#)]
152. Jutavijittum, P.; Jiviriyawat, Y.; Jiviriyawat, W.; Yousukh, A.; Hayashi, S.; Itakura, H.; Toriyama, K. Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus in voluntary blood donors in Northern Thailand. *Trop. Med.* **2000**, *42*, 135–139.

153. Karetnyi, Y.V.; Gilchrist, M.J.R.; Naides, S.J. Hepatitis E virus infection prevalence among selected populations in Iowa. *J. Clin. Virol.* **1999**, *14*, 51–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Konomi, N.; Miyoshi, C.; La Fuente Zerain, C.; Li, T.-C.; Arakawa, Y.; Abe, K. Epidemiology of hepatitis, B, C, E, and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 3291–3295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Seow, H.-F.; Mahomed, N.M.B.; Mak, J.-W.; Riddell, M.A.; Li, F.; Anderson, D.A. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in the normal blood donor population and two aboriginal communities in Malaysia. *J. Clin. Virol.* **1999**, *59*, 164–168. [[CrossRef](#)]
156. Mateos, M.L.; Camarero, C.; Lasa, E.; Teruel, J.L.; Mir, N.; Baquero, F. Hepatitis E virus: Relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang.* **1998**, *75*, 267–269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Dalekos, G.N.; Zervou, E.; Elisaf, M.; Germanos, N.; Galanakis, E.; Bourantas, K.; Siamopoulos, K.C.; Tsianos, E.V. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* **1997**, *38*, 589–595. [[CrossRef](#)]
158. Abdelaal, M.; Zawawi, T.H.; Al Sobhi, E.; Jeje, O.; Gilpin, C.; Kinsara, A.; Osoba, A.; Oni, G.A. Epidemiology of hepatitis E virus in male blood donors in Jeddah, Saudi Arabia. *J. Multidiscip. Heal.* **1998**, *167*, 94–96. [[CrossRef](#)]
159. Pavia, M.; Iiritano, E.; Veratti, M.A.; Angelillo, I.F. Prevalence of hepatitis E antibodies in healthy persons in southern Italy. *Infection* **1998**, *26*, 32–35. [[CrossRef](#)]
160. Araujo, F.; Koch, M.C.; Monteiro, F.; Araujo, A.R.; Cunha-Ribeiro, L.M. Hepatitis E in Portuguese haemophiliacs and blood donors. *Haemophilia* **1997**, *3*, 219–221. [[CrossRef](#)]
161. Mast, E.E.; Kuramoto, I.K.; Favorov, M.O.; Schoening, V.R.; Burkholder, B.T.; Shapiro, C.N.; Holland, P.V. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in Northern California. *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 34–40. [[CrossRef](#)]
162. Thomas, D.L.; Yarbough, P.O.; Vlahov, D.; Tsarev, S.A.; Nelson, K.E.; Saah, A.J.; Purcell, R.H. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J. Clin. Microbiol.* **1997**, *35*, 1244–1247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
163. Rey, J.A.; Findor, J.A.; Daruich, J.R.; Canero Velazco, C.; Bruch Igartua, E.; Schmee, E.; Kohan, A.I. Prevalence of IgG anti-HEV in Buenos Aires, a nonendemic area for hepatitis E. *J. Travel. Med.* **1997**, *4*, 100–101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
164. Poovorawan, Y.; Theamboonlers, A.; Chumdermpadetsuk, S.; Komolmit, P. Prevalence of hepatitis E virus infection in Thailand. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 189–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Bernal, M.C.; Leyva, A.; Garcia, F.; Galan, I.; Piedrola, G.; Heyermann, H.; Maroto, M.C. Seroepidemiological study of hepatitis E virus in different population groups. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1995**, *14*, 954–958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
166. Zaaijer, H.; Mauser-Bunschoten, E.P.; Ten Veen, J.H.; Kapprell, H.P.; Kok, M.; Van den Berg, H.M.; Lelie, P.N. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J. Med. Virol.* **1995**, *46*, 244–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
167. Moaven, L.; Van Asten, M.; Crofts, N.; Locarnini, S.A. Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian populations. *J. Med. Virol.* **1995**, *45*, 326–330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Peng, C.-F.; Lin, M.-R.; Chue, P.-Y.; Tsai, J.-F.; Shih, C.-H.; Chen, I.-L.; He, J.; Carl, M. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among healthy individuals in southern Taiwan. *Microbiol. Immunol.* **1995**, *39*, 733–736. [[CrossRef](#)]
169. Zanetti, A.R.; Dawson, G.J. Hepatitis type E in Italy: A seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J. Med. Virol.* **1994**, *42*, 318–320. [[CrossRef](#)]
170. Lavanchy, D.; Morel, B.; Frei, P. Seroprevalence of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet* **1994**, *344*, 747–748. [[CrossRef](#)]
171. Gajjar, M.D.; Bhatnagar, N.M.; Sonani, R.V.; Gupta, S.; Patel, T. Hepatitis E seroprevalence among blood donors: A pilot study from Western India. *Asian J. Transfus. Sci.* **2014**, *8*, 29–31. [[CrossRef](#)]
172. Utba, N.M. The prevalence of hepatitis E virus in Al-Sadr City—Baghdad. *Clin. Lab.* **2013**, *59*, 115–120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
173. Ibrahim, E.H.; Abdelwahab, S.F.; Nady, S.; Hashem, M.; Galal, G.; Sobhy, M.; Saleh, A.S.; Shata, M.T. Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J. Immunol.* **2011**, *18*, 47–58.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation

1) Einleitung

Hepatitis E ist weltweit die häufigste Ursache für eine enterisch übertragene Hepatitis [1]. In den Niederlanden und Deutschland wurden 2013 anti-HEV IgG Seroprävalenzraten von 18 % bis 30 % berichtet, und in einigen Gebieten Frankreichs wurden noch höhere Raten von über 50 % berichtet [2]. Beim Menschen sind die Genotypen 1-4 von höchster Relevanz, während die Genotypen 5 und 6 (Wildschweine) sowie 7 und 8 (Kamele) vor allem in der Veterinärmedizin relevant sind. Die Genotypen 1 und 2 infizieren ausschließlich Menschen und sind in tropischen Gebieten wie Asien, dem Süden Afrikas und Teilen Mittelamerikas endemisch. Als Quelle der fäkal-oralen Übertragung kann kontaminiertes Trinkwasser zu lokalen Ausbrüchen mit teilweise fulminanten Verläufen führen [3]. Im Gegensatz dazu ist der HEV-Genotyp 3 der vorherrschende Genotyp in Europa und Australien sowie in Nord- und Südamerika. Der Genotyp 3 wird zoonotisch übertragen. Der Verzehr von rohem Schweinefleisch scheint in Regionen mit Genotyp 3 der wichtigste Risikofaktor zu sein [4]. Der Genotyp 4 wird ebenfalls durch Schweinefleisch übertragen, kommt aber hauptsächlich in Asien vor und spielt in Europa praktisch keine Rolle [5]. Die Mehrzahl der HEV-Infektionen verläuft asymptomatisch und selbstlimitierend. Nur ein kleiner Teil der Patienten entwickelt erhöhte Transaminasen und eine Funktionsstörung der Leber. Bei HEV-Infektionen vom Genotyp 3 gelten ältere Männer und Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen als besonders gefährdet für einen schweren Verlauf [6]. Persistierende HEV-Infektionen (chronische Hepatitis E) wurden bei verschiedenen immungeschwächten Patientengruppen festgestellt. Dazu gehören Patienten mit soliden Organtransplantaten und Stammzelltransplantaten, HIV-infizierte Patienten, Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, die dauerhaft eine immunsuppressive Therapie erhalten [7,8]. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis E besteht die Gefahr, dass sie innerhalb der nächsten fünf Jahre eine lebensbedrohliche Zirrhose entwickeln [9]. Bis zu 50 % der Empfänger von Organtransplantaten, die eine HEV-Infektion erworben haben, entwickeln eine chronische Hepatitis E, wodurch sie ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose haben [6]. Neben der lebensmittelbedingten Übertragung kann HEV auch parenteral, durch Transfusion von Blutprodukten, übertragen werden [10-13]. Immunsupprimierte Patienten, die Bluttransfusionen erhalten, sind besonders gefährdet. In Großbritannien, den Niederlanden, Japan, Österreich, Deutschland und Frankreich wurde in den letzten Jahren eine allgemeine Untersuchung von Blutprodukten auf HEV eingeführt. Obwohl die Zahl der registrierten HEV-Infektionen in vielen Ländern zunimmt und das Risiko einer Chronifizierung von Hepatitis E bei immungeschwächten Patienten hoch ist, werden in den meisten Ländern weltweit Blutprodukte (noch) nicht routinemäßig auf HEV getestet. Um das Risiko von HEV-positiven Blutprodukten sowie das Risiko einer HEV-Exposition bei Blutspendern zu bewerten, wurde im Rahmen dieser Dissertation eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse durchgeführt, in der die Rate der HEV-RNA Positivität und die anti-HEV Seroprävalenz bei Blutspendern weltweit verglichen wurden. Da HEV-Infektionen des Genotyps 3 sowohl in Nordamerika als auch in Europa endemisch sind, ist es angemessen, sich auf den Vergleich der PCR- und Serologie Positivitätsraten dieser beiden Kontinente zu konzentrieren; im Gegensatz dazu sind mehrere Genotypen in Asien (Genotypen 1, 3 und 4) und Afrika (Genotypen 1, 2 und 3) endemisch, so dass sich für diese Kontinente ein

inhomogenes Bild ergibt. Auch wenn in Nordamerika und Europa unterschiedliche Subtypen des HEV-Genotyps 3 vorkommen, ermöglicht die Konzentration auf diese beiden Kontinente einen aussagekräftigen Vergleich.

2) Material und Methoden

2.1 Suchstrategie und Auswahlkriterien

Die Literatursuche wurde in zwei verschiedenen Datenbanken durchgeführt: PubMed und Scopus. In beiden Datenbanken wurde die Literatursuche mit den Begriffen "Hepatitis e" oder "HEV" in Kombination mit den Begriffen "blood donor" oder "transfusion" oder "blood donation" durchgeführt. Insgesamt wurden 1144 Artikel identifiziert und auf Duplikate und Reviews überprüft, wobei alle Duplikate und Reviews entfernt wurden und nur Veröffentlichungen, die Originaldaten berichteten, in die weitere Analyse eingeschlossen. Die veröffentlichten Artikel wurden gründlich auf einen möglichen Einschluss in die Metaanalyse geprüft. Die Analyse erfolgt in Übereinstimmung mit den anerkannten PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien lauteten wie folgt: Identifizierung des verwendeten Tests (ELISA oder PCR) und Bestätigung der Verwendung gemäß den Anweisungen des Herstellers; Einschluss von eindeutig definierten Blutspender (z. B. wurden Studien, die über gesunde Personen oder Freiwillige berichten, nicht eingeschlossen). Nur englischsprachige Artikel und Studienkohorten mit mehr als 50 Blutspendern wurden in die endgültige Analyse einbezogen. Studien, die diese Qualitätskriterien nicht erfüllten, wurden in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

2.3 Datenextraktion

Die Daten wurden nach Autor, Zeitschrift, Jahr der Veröffentlichung, Kontinent, Land, Diagnoseverfahren, Anzahl der Blutspender, anti-HEV IgG und IgM Seroprävalenz und HEV-RNA Positivitätsrate in verschiedenen Datensätzen stratifiziert. Außerdem wurden die Blutspender als weiblich oder männlich kategorisiert, sofern diese Daten vorlagen. Wenn in einer Studie verschiedene diagnostische Tests verwendet wurden oder wenn verschiedene Studienkohorten nach Geschlecht unterteilt wurden, konnte eine analysierte Veröffentlichung mehrere Datensätze enthalten.

2.4 Studienqualität

Die identifizierten Artikel wurden nach einem festgelegten Schema auf ihre Studienqualität hin bewertet. Die Daten wurden auf der Grundlage ihrer methodischen Qualität nach dem bewährten Instrument des Joanna-Briggs-Institute zur kritischen Bewertung von Prävalenzstudien bewertet. Die Studien wurden von A.W. bewertet und mit T.H. entsprechend besprochen. Etwaige Unstimmigkeiten wurden mit einem dritten Prüfer (S.P.) geklärt.

2.5 Statistische Analyse

Die HEV-RNA Positivitätsrate und die anti-HEV Seroprävalenzrate wurden ermittelt, indem die Studiendaten für jedes Land und jeden Kontinent getrennt mit einer linearen Regressionsanalyse mit gemischten Effekten unter Verwendung der begrenzten maximalen Wahrscheinlichkeit zusammengefasst wurden. Als weitere

unabhängige Variablen wurden der Test, das Jahr der Veröffentlichung und die methodologische Qualitätsbewertung einbezogen. Wenn möglich, wurden auch Interaktionsterme, z. B. für das Publikationsjahr und den Test, einbezogen. Die Heterogenität wurde über die Größe I² überprüft, die Publikationsverzerrung über einen Funnel Plot. Angegeben sind die Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen. Die Analyse wurde mit R (Version 3.6.1) und dem *metafor*-Paket überprüft. Für die Rainforest-Plots wurde das R-Paket *metaviz* verwendet.

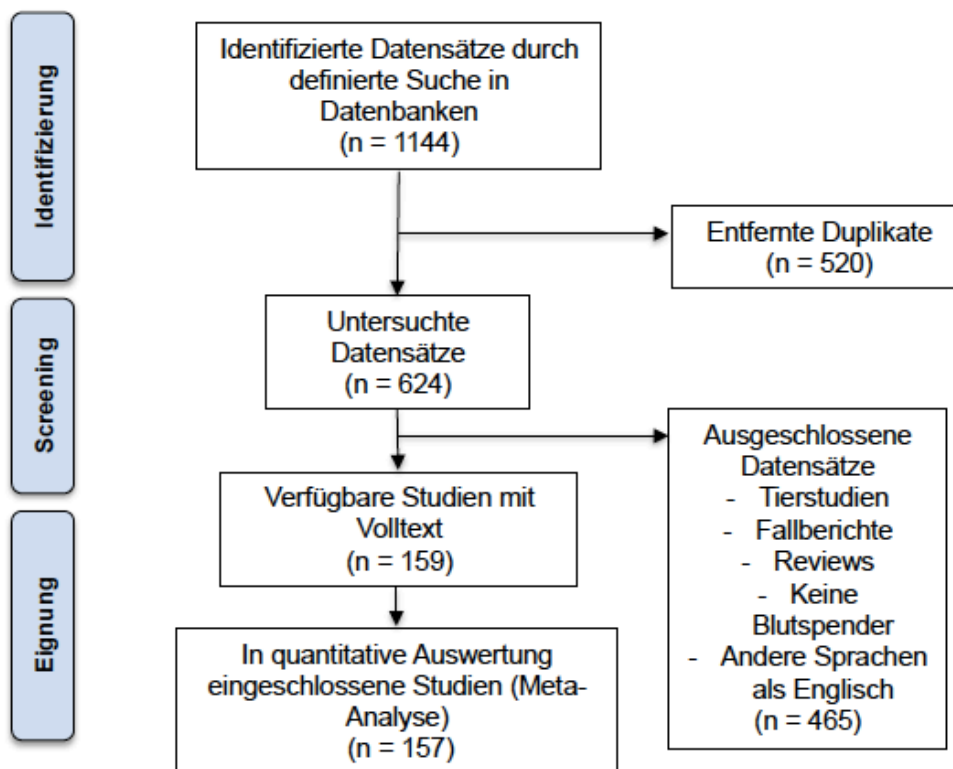


Abbildung 1 Studienflussdiagramm

3) Ergebnisse

Von den 1144 Artikeln erfüllten 157 (14 %) die Qualitätsstandards und wurden in der endgültigen Analyse verwendet, wie im Flussdiagramm (Abbildung 1) dargestellt. Detaillierte Informationen zu den eingeschlossenen Studien und ihren Merkmalen sind in den Tabellen 1 und 2 enthalten.

3.1. Gesamtraten der HEV-RNA Positivität bei Blutspendern

Insgesamt 55 Datensätze aus 44 Studien berichteten über die Rate der Virämie bei 3,375.573 Blutspendern. Die HEV-RNA Positivitätsrate variierte um mehr als das bis zu zehnfache zwischen den Kontinenten und reichte von 0,01 % in Australien und Nordamerika bis zu 0,14 % in Asien (Abbildung 2). Nordamerika (0,01 %) wies im Vergleich zu Europa (0,10 %) eine niedrigere HEV-PCR Positivitätsrate auf (OR = 0,14 (95 % CI 0,03-0,58), p-Wert = 0,007).

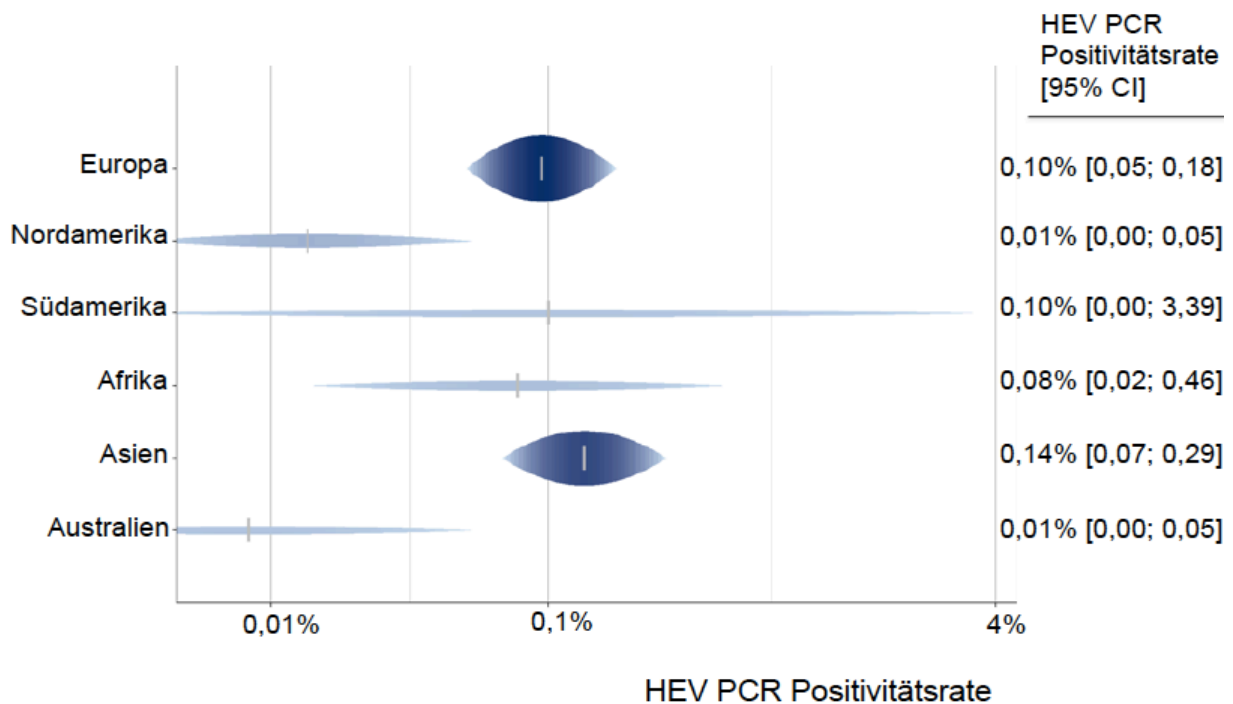


Abbildung 2 Ermittelte HEV PCR Positivitätsraten der Kontinente

Darüber hinaus variierte die HEV-RNA Positivitätsrate stark zwischen den einzelnen Ländern und reichte von 0,01 % in Australien, den USA, Kanada, Österreich und Japan bis zu 0,5 % in Kambodscha, 0,31 % in Serbien und 0,28 % in Deutschland (Abbildung 3).

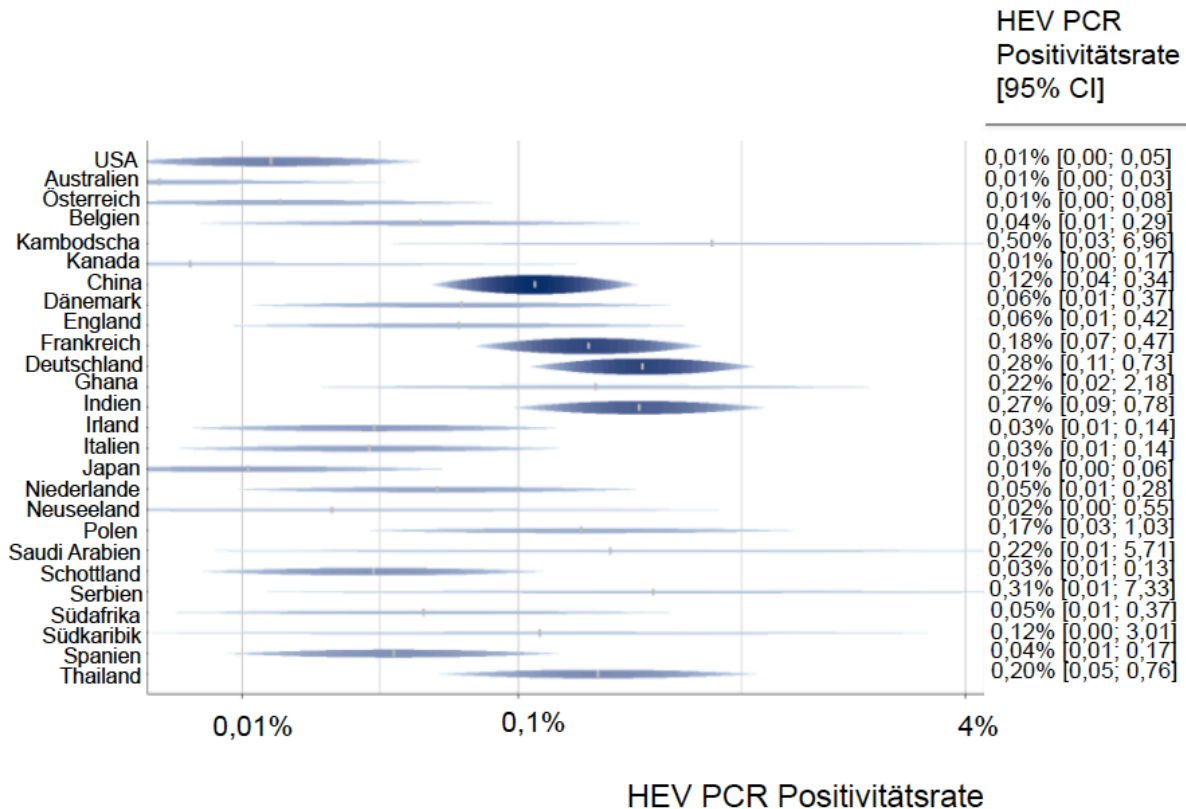


Abbildung 3 Ermittelte HEV PCR Positivitätsraten der Länder

Was das Jahr der Studie betrifft, so stieg die Rate der HEV-PCR Positivität im Laufe der Zeit von 1994 bis 2020 an (OR = 0,87 (95% CI 0,79-0,96, p-Wert = 0,007)). Eine detaillierte Untersuchung dieser Ergebnisse zeigte jedoch, dass dies nur auf Daten aus Europa zurückzuführen war und nicht weltweit galt. Die Verteilung des Geschlechts wurde in 6 von 44 Studien beschrieben. Angepasste Schätzungen ergaben eine signifikant niedrigere Rate an PCR-Positivität bei weiblichen gegenüber männlichen Blutspendern (OR = 0,37 (95% CI 0,20-0,69), p-Wert = 0,002).

3.2. Gesamtraten der anti-HEV IgG und IgM Seroprävalenz bei Blutspendern

Insgesamt 206 Datensätze aus 125 Studien berichteten über die anti-HEV IgG Seroprävalenz bei 225.328 Blutspendern. In den verschiedenen Studien wurden acht verschiedene kommerzielle anti-HEV IgG Tests verwendet. In 56 Studien wurde der Wantai Test verwendet (44,8 %); in 18 Studien wurde DiaPro verwendet (14,4 %); in 11 Studien wurde Abbott verwendet; in weiteren 11 Studien wurde Mikrogen verwendet (jeweils 8,8 %); in 4 Studien wurde MP verwendet (3,2 %); in einer Studie wurde Adaltis und in einer weiteren Studie DSI verwendet (jeweils 0,8 %); in 64 weiteren Studien wurden andere/interne oder nicht definierte Tests verwendet (51,2 %). In 65 Datensätzen wurden die anti-HEV IgM Raten dargestellt: 25 verwendeten Wantai (56,8 %), 8 verwendeten DiaPro (18,2 %), 4 verwendeten Mikrogen (9,1 %), 2 verwendeten MP (4,5 %), eine verwendete DSI (2,3 %) und 12 weitere verwendeten andere/interne/undefinierte Tests (27,3 %). Angepasste Schätzungen für Gruppenunterschiede bei den verwendeten Tests zeigten, dass DiaPro (OR = 0,37

(95% CI 0,20-0,69), p-Wert = 0,002), MP (OR = 0,25 (95% CI 0,11-0,58), p-Wert = 0,001), Mikrogen (OR = 0,38 (95% CI 0,18-0,79), p-value = 0,01) und verschiedene andere Tests (OR = 0,48 (95% CI 0,31-0,74), p-value = 0,001) im Vergleich zum Wantai Test niedrigere Seroprävalenzraten. Je nach Kontinent reichte die geschätzte anti-HEV IgG Seroprävalenz von 4,79 % in Australien bis 22,98 % in Afrika. In Nordamerika (12,7 %, Wantai Test) war die IgG Seroprävalenz ebenfalls niedriger als in Europa (19,1 %, Wantai Test) (OR = 0,62 (95 % CI 0,35-1,09), p-Wert = 0,094) (Abbildung 4). Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der anti-HEV IgG oder IgM Seroprävalenz und dem Jahr der Studie feststellen. Die Verteilung des Geschlechts wurde in 45 von 125 Studien angegeben. Im Gegensatz zur HEV-PCR Positivitätsrate schien es bei der anti-HEV IgG oder IgM Seroprävalenz keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern zu geben (OR = 0,74 (95% CI 0,53-1,05), p-Wert = 0,089; OR = 0,54 (95% CI 0,21-1,35), p-Wert = 0,186).

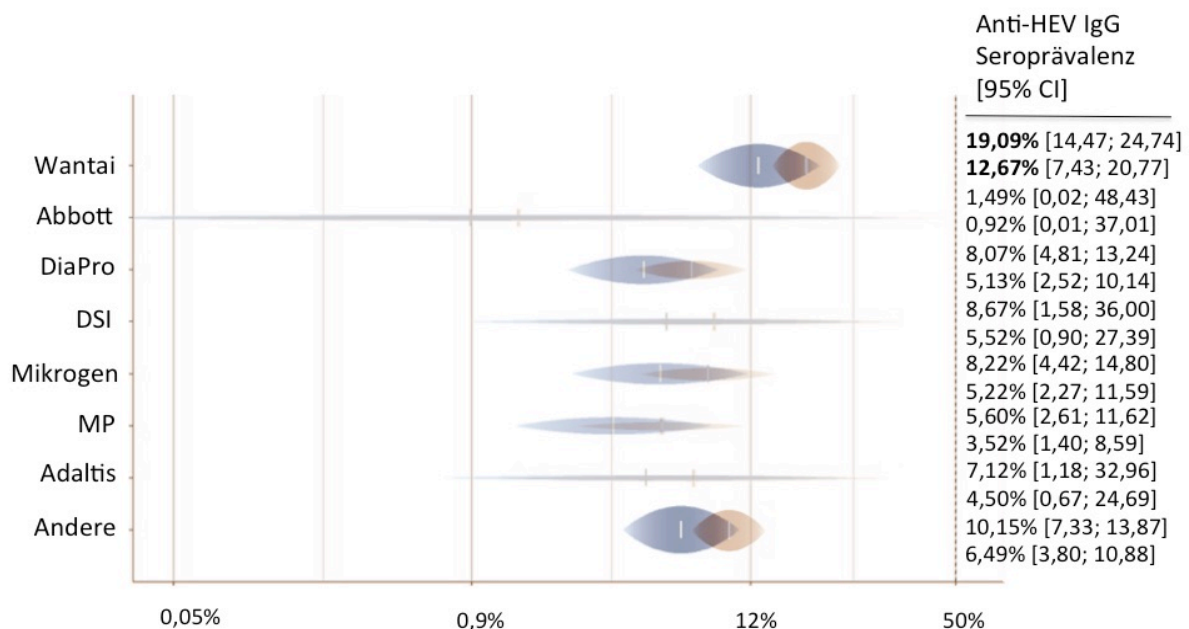


Abbildung 4 Ermittelte anti-HEV Seroprävalenz für Nordamerika (blau) und Europa (orange) für alle Tests

4) Diskussion

Die steigende Zahl der gemeldeten HEV-Infektionen sowie die potenziell tödlichen Verläufe bei gefährdeten Patienten haben zu der Frage geführt, ob alle Blutprodukte auf HEV getestet werden sollten, um eine transfusionsbedingte HEV-Übertragung zu vermeiden. Während viele europäische Länder bereits ein allgemeines Screening von Blutspendern auf HEV eingeführt haben, wurde dies in den USA und vielen anderen Ländern noch nicht beschlossen; daher könnte diese Metaanalyse den Entscheidungsträgern weltweit helfen, eine fundierte Entscheidung zu treffen. Diese groß angelegte Metaanalyse gibt erstmals Aufschluss über die Rate der HEV-PCR Positivität und die anti-HEV Seroprävalenz bei Blutspendern weltweit: Die höchsten HEV-PCR Positivitätsraten wurden in Asien und Europa, die niedrigsten in Australien und Nordamerika festgestellt. Außerdem war die HEV Virämierate in Südamerika (0,1 %) etwas niedriger als in Europa. Da diese Beobachtung jedoch nur auf wenigen Daten beruhte, sollte sie nicht überbewertet werden. Weitere Studien über Südamerika sind notwendig, um das Risiko dort realistisch einschätzen zu können.

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse auf der Grundlage von Daten zur anti-HEV Seroprävalenz bei Patienten und nicht bei gesunden Blutspendern deutete bereits darauf hin, dass das Risiko einer HEV Exposition in Nordamerika geringer sein könnte als in Europa [14]. Die aktuelle Studie zeigt jedoch zum ersten Mal, dass die anti-HEV Positivitäts- und Virämieraten bei Blutspendern in Nordamerika niedriger sind als in Europa. Mögliche Gründe dafür könnten Unterschiede in der Art der Ernährung sein, insbesondere im Hinblick auf den Schweinefleischkonsum. Durch die Fokussierung auf Nordamerika im Vergleich zu Europa wurde deutlich, dass in diesen beiden Regionen des HEV Genotyps 3 eine völlig unterschiedliche Endemizität mit stark unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für die HEV Exposition (serologische Ergebnisse) und die blutbasierte HEV Übertragung (PCR-Ergebnisse) besteht. Da die Genotypen in Asien wesentlich inhomogener verteilt sind, ist es schwieriger, diesen Kontinent mit anderen Kontinenten zu vergleichen.

Unsere Daten zu den einzelnen Ländern zeigen eine große Variabilität zwischen den Virämieraten bei Blutspendern in zahlreichen europäischen Ländern. Die höchsten Raten wurden in Serbien, Deutschland und Frankreich festgestellt. Diese Beobachtung stimmt mit der von Hartl et al. überein, die ebenfalls in Frankreich und Deutschland die höchste anti-HEV Seroprävalenz in der europäischen Allgemeinbevölkerung festgestellt haben [2]. Was einen möglichen Geschlechtsunterschied betrifft, so wiesen männliche Blutspender signifikant höhere HEV-PCR Positivitätsraten auf als weibliche Blutspender. Allerdings basierte diese Analyse nur auf den verfügbaren Daten einiger weniger Studien (n = 6) aus fünf verschiedenen Ländern (Deutschland, Irland, Italien, Südafrika und Thailand). Diese Beobachtung muss daher noch bestätigt werden und sollte nicht überbewertet werden. Andererseits umfassten diese Studien 94.386 weibliche (40 %) und männliche (60 %) Blutspender, die bereits eine repräsentative Kohorte darstellen. Geschlechtsspezifische Unterschiede könnten mit der HEV-Exposition zusammenhängen, z. B. mit dem möglicherweise häufigeren Verzehr von unzureichend erhitztem Schweinefleisch bei Männern [4,15], mit hormonellen Unterschieden, die sich auf das Immunsystem auswirken [16], oder mit sozioökonomischen Faktoren, sowie mit der Verteilung der verschiedenen Geschlechter in unterschiedlichen Berufsgruppen. Der von uns beobachtete Anstieg der HEV-PCR Positivitätsrate über die Zeit wurde ausschließlich von europäischen

Ländern verursacht. Daher sollte dieses Ergebnis nicht überbewertet werden und kann nicht verallgemeinert werden. Möglicherweise ist diese Beobachtung auf die erhöhte Empfindlichkeit der verwendeten Tests zurückzuführen und stellt keine echte epidemiologische Verschiebung dar. Diese Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zu der aktuellen Frage, ob Blutprodukte weltweit auf HEV getestet werden sollten. Die Virämierate in Europa (0,10 %) im Vergleich zu Nordamerika (0,01 %) zeigt, dass das Risiko einer HEV Übertragung durch Blutprodukte in Nordamerika weitaus geringer ist als in Europa. Daher kann vermutet werden, dass ein allgemeines Screening von Blutspendern auf HEV in den USA im Gegensatz zu vielen europäischen Ländern nicht angezeigt ist (Abbildung 3). Sicherlich sind die Merkmale der europäischen Länder so inhomogen (Abbildung 3; Tabelle 1 und 2), dass sie eine einheitliche Empfehlung für allgemeine Tests in ganz Europa erschweren. Nach den Daten in der Tabelle 1 können die Länder weltweit jedoch ihr Risiko einer transfusionsbedingten HEV Übertragung abschätzen und auf dieser Grundlage entscheiden, ob sie ein allgemeines Blutspender-Screening einführen, weitere Studien einleiten oder von einer Testung auf HEV absehen. Natürlich müssen dabei auch die Risiko-Nutzen-Analyse und die Kosten berücksichtigt werden. Sicherlich ist die Relevanz von HEV-freien Blutprodukten in einer Industrienation mit zahlreichen immunsupprimierten Empfängern von Blutprodukten größer, als in einem Land des Globalen Südens.

Eine Einschränkung unserer Studie besteht darin, dass das Alter der untersuchten Personen in den Studien oftmals nicht angegeben wurde. Eine standardisierte Analyse der altersabhängigen Auswirkungen und des Lebenszeitriskos konnte aufgrund fehlender Daten nicht angemessen durchgeführt werden. Da die ethnische Zugehörigkeit nur in einer Minderheit der Studien zur Verfügung stand, konnten auch zu diesem Aspekt keine validen Schlussfolgerungen gezogen werden. Dies ist jedoch die erste Untersuchung, in der das Risiko einer blutübertragenen HEV Transmission (PCR-Positivität) und das Risiko einer HEV Exposition (Seropositivität) unter Blutspendern weltweit bewertet wird. Sowohl die Serologie als auch die Virämie zeigten ein geringeres Risiko für HEV-Infektionen in Nordamerika im Vergleich zu Europa. Die vorliegende Studie erfüllt die Qualitätsstandards für Metaanalysen. Alle Ergebnisse waren von der Qualität der eingeschlossenen Studien abhängig. Um mögliche Verzerrungen zu vermeiden, wurden alle Datensätze von erfahrenen Wissenschaftlern nach dem für Prävalenzstudien bewährten "critical appraisal tool" des Joanna-Briggs-Institute bewertet [17].

Tabelle 1 Eingeschlossene Studien zur HEV Virämierate

Autor	Jahr	Land	Anzahl der getesteten Blutspender
Fu et al. ^[18]	2021	China	1864
Mishra et al. ^[19]	2021	Indien	13050
Al Dossary et al. ^[20]	2021	Saudi Arabien	806
Cordes et al. ^[21]	2021	Deutschland	16236
Spreafico et al. ^[22]	2020	Italien	9726
Maponga et al. ^[23]	2020	Südafrika	10000
Spada et al. ^[24]	2019	Italien	3912
Tsoi et al. ^[25]	2019	China	8000
Vercouter et al. ^[26]	2019	Belgien	38137
Lhomme et al. ^[27]	2019	Frankreich	188082
Harvala et al. ^[28]	2019	England	1838747
Vollmer et al. ^[29]	2019	Deutschland	7650
Intharasongkroh et al. ^[30]	2019	Thailand	30112
Katiyar et al. ^[31]	2018	Indien	1799
Wen et al. ^[32]	2018	China	5345
Spada et al. ^[33]	2018	Italien	9141
Thom et al. ^[34]	2018	Schottland	94302
Westhölter et al. ^[35]	2018	Deutschland	18737
Grabarczyk et al. ^[36]	2018	Polen	12664
Hewitt et al. ^[37]	2018	Neuseeland	5000
Hoad et al. ^[38]	2017	Australien	74131
Roth et al. ^[39]	2017	USA	128020
Fearon et al. ^[40]	2017	Kanada	13993
Gallian et al. ^[41]	2017	Frankreich	31879
Minagi et al. ^[42]	2016	Japan	512564
Shrestha et al. ^[43]	2016	Australien	14799
Vollmer et al. ^[44]	2016	Deutschland	16125
O’Riordan et al. ^[45]	2016	Irland	24985
Nouhin et al. ^[46]	2016	Kambodscha	301

Harrithshøj et al. ^[47]	2016	Dänemark	25637
Schreuder et al. ^[48]	2015	Südkaribik	600
Stramer et al. ^[49]	2015	USA	18829
Fischer et al. ^[50]	2015	Österreich	58915
Sauleda et al. ^[51]	2015	Spanien	9998
Petrović et al. ^[52]	2014	Serbien	200
Slot et al. ^[53]	2013	Niederlande	40176
Xu et al. ^[54]	2013	USA	1939
Cleland et al. ^[55]	2013	Schottland	43560
Meldal et al. ^[56]	2013	Ghana	239
Vollmer et al. ^[57]	2012	Deutschland	200
Guo et al. ^[58]	2010	China	44816
Herremans et al. ^[59]	2007	Niederlande	50
Khuroo et al. ^[60]	2004	Indien	107
Arankalle et al. ^[61]	1999	Indien	200

Tabelle 2 Eingeschlossene Studien zur anti-HEV IgG und/oder IgM Seroprävalenz

Autor	Jahr	Land	Anzahl der getesteten Blutspender
Al Dossary et al. ^[20]	2021	Saudi Arabien	806
Costa et al.† ^[62]	2021	Brasilien	80
Fu et al.† ^[18]	2021	China	1864
Wong et al.† ^[63]	2021	Malaysia	1003
Baymakova et al. ^[64]	2021	Bulgarien	555
Di Lello et al. ^[65]	2020	Argentinien	391
Maponga et al. ^[23]	2020	Südafrika	250
Bangueses et al. ^[66]	2020	Uruguay	400
Spreafico et al. ^[22]	2020	Italien	767
Capai et al. ^[67]	2020	Frankreich	2705
Spada et al.† ^[24]	2019	Italien	3912
Yroni et al.† ^[68]	2019	Frankreich	99
Arce et al. ^[69]	2019	Argentinien	813
Capai et al. ^[70]	2019	Frankreich	467
Jupattanasin et al. ^[71]	2019	Thailand	630
Yaşar et al. ^[72]	2019	Türkei	4022
Moss da Silva et al. ^[73]	2019	Brasilien	281
Miletić et al.† ^[74]	2019	Kroatien	1036
Twagirumugabe et al. ^[75]	2019	Ruanda	642
Slavov et al. ^[76]	2019	Brasilien	91
Chen et al.† ^[77]	2019	China	4041
Dimeglio et al.† ^[78]	2018	Französisch Polynesien	300
Tripathy et al.† ^[79]	2018	Indien	2447
Niederhauser et al. ^[80]	2018	Schweiz	3609
Katiyar et al. ^[31]	2018	Indien	613
Hardtke et al. ^[81]	2018	Brasilien	199

Al-Absi et al.† ^[82]	2018	Katar	1049
Bura et al. ^[83]	2018	Polen	110
Wen et al.† ^[32]	2018	China	5345
Spada et al. ^[33]	2018	Italien	9141
Mooij et al. ^[84]	2018	Niederlande	1562
Thom et al. ^[34]	2018	Schottland	1714
Grabarczyk et al.† ^[36]	2018	Polen	3079
Hewitt et al. ^[37]	2018	Neuseeland	1013
Juhl et al. ^[85]	2017	Deutschland	357
Galli et al. ^[86]	2017	Italien	1370
Bura et al. ^[87]	2017	Polen	105
Passos-Castilho et al. ^[88]	2017	Brasilien	500
Bura et al. ^[89]	2017	Polen	246
Pandolfi et al. ^[90]	2017	Brasilien	780
Gupta et al.† ^[91]	2016	Nepal	581
Nasrallah et al.† ^[92]	2017	Katar	5854
Slot et al. ^[93]	2017	Niederlande	850
Fearon et al. ^[40]	2017	Kanada	4102
Lopes et al.† ^[94]	2017	Südafrika	300
Wang et al.† ^[95]	2017	China	4046
Abravanel et al.† ^[96]	2017	Frankreich	600
De Sabato et al. ^[97]	2017	Italien	170
Shrestha et al.† ^[98]	2016	Nepal	1845
Lange et al.† ^[99]	2016	Norwegen	1200
Parsa et al.† ^[100]	2016	Iran	700
O’Riordan et al. ^[45]	2016	Irland	1071
Lucarelli et al. ^[101]	2016	Italien	313
Nouhin et al.† ^[46]	2016	Kambodscha	301
Heamizadeh et al. ^[102]	2016	Iran	559
Mansuy et al.† ^[103]	2016	Frankreich	10569

Traoré et al.† ^[104]	2016	Burkina Faso	1497
Ricco et al.† ^[105]	2016	Italien	199
Naeimi et al. ^[106]	2015	Iran	628
Schreuder et al.† ^[48]	2015	Südkaribik	600
Norder et al.† ^[107]	2015	Schweden	500
Puttini et al. ^[108]	2015	Italien	132
Sarkar et al. ^[109]	2015	USA	63
Passos-Castilho et al. ^[110]	2015	Brasilien	300
Mansuy et al.† ^[111]	2015	Frankreich	3353
Holm et al. ^[112]	2015	Dänemark	504
Fischer et al. ^[50]	2015	Österreich	1203
Sauleda et al. ^[51]	2014	Spanien	1082
Shrestha et al. ^[113]	2014	Australien	3237
Ben-Ayed et al. ^[114]	2014	Tunesien	426
Petrović et al. ^[52]	2014	Serbien	158
Zhuang et al. ^[115]	2014	China	486
Hogema et al. ^[116]	2014	Niederlande	6488
Pittaras et al. ^[117]	2014	Griechenland	265
Ren et al.† ^[118]	2014	China	9719
Jahromi et al.† ^[119]	2013	Iran	477
Ramezani et al.† ^[120]	2013	Iran	52
Slot et al. ^[53]	2013	Niederlande	5239
Johargy et al.† ^[121]	2013	Saudi Arabien	900
Xu et al.† ^[54]	2013	USA	1939
Ehteram et al. ^[122]	2013	Iran	530
Cleland et al.† ^[55]	2013	Schottland	2087
Scotto et al.† ^[123]	2013	Italien	151
Juhl et al. ^[124]	2013	Deutschland	1019
Traoré et al. ^[125]	2012	Burkina Faso	178
Meldal et al.† ^[56]	2012	Ghana	239

Vollmer et al.† ^[57]	2012	Deutschland	200
Silva et al. ^[126]	2012	Brasilien	110
Cheng et al. ^[127]	2012	China	546
Neffati et al. ^[128]	2012	Tunesien	687
Dremsek et al. ^[129]	2011	Deutschland	298
Mansuy et al. ^[130]	2011	Frankreich	512
Dong et al. ^[131]	2011	USA	372
Krumbholz et al. ^[132]	2011	Deutschland	116
Kaufmann et al. ^[133]	2011	Schweiz	550
Beale et al. ^[134]	2010	England	262
Takeda et al. ^[135]	2010	Japan	12600
Guo et al.† ^[58]	2010	China	44816
Masia et al. ^[136]	2009	Italien	402
Christensen et al. ^[137]	2008	Dänemark	630
Dalton et al. ^[138]	2008	England	500
Mansuy et al. ^[139]	2008	Frankreich	529
Assarehzadegan et al. ^[140]	2008	Iran	400
Taremi et al. ^[141]	2007	Iran	399
Dalton et al. ^[142]	2007	Neuseeland	265
Boutrouille et al. ^[143]	2007	Frankreich	1998
Herremans et al.† ^[59]	2007	Niederlande	50
Bortoliero et al. ^[144]	2006	Brasilien	996
Fukuda et al. ^[145]	2004	Japan	4256
Khuroo et al. ^[60]	2004	Indien	107
Engle et al. ^[146]	2002	USA	230
Meng et al. ^[147]	2002	USA	400
Kiesslich et al. ^[148]	2002	Brasilien	227
Trinta et al. ^[149]	2001	Brasilien	93
Arankalle et al.† ^[61]	2000	Indien	412

Gonçales et al. ^[150]	2000	Brasilien	165
Lemos et al.† ^[151]	2000	Kuba	1149
Jutavijittum et al. ^[152]	2000	Thailand	636
Arankalle et al. ^[61]	1999	Indien	200
Karetnyi et al. ^[153]	1999	USA	443
Konomi et al.† ^[154]	1999	Bolivien	574
Seow et al. ^[155]	1999	Malaysia	100
Mateos et al. ^[156]	1999	Spanien	863
Dalekos et al. ^[157]	1998	Griechenland	3016
Abdelaal et al. ^[158]	1998	Saudi Arabien	593
Pavia et al. ^[159]	1998	Italien	360
Araujo et al. ^[160]	1997	Portugal	341
Mast et al. ^[161]	1997	USA	5000
Thomas et al. ^[162]	1997	USA	811
Rey et al. ^[163]	1997	Argentinien	2157
Poovorawan et al. ^[164]	1996	Thailand	178
Bernal et al. ^[165]	1995	Spanien	492
Zaaijier et al. ^[166]	1995	Niederlande	1275
Moavenm et al. ^[167]	1995	Australien	279
Peng et al. ^[168]	1995	Taiwan	281
Zanetti et al. ^[169]	1994	Italien	948
Lavanchy et al. ^[170]	1994	Schweiz	94
Gajjar et al.‡ ^[171]	2014	Indien	460
Utba et al.‡ ^[172]	2013	Irak	212
Ibrahim et al.‡ ^[173]	2011	Ägypten	760

† anti-HEV IgG und IgM

‡ nur anti-HEV IgM

5) Abkürzungsverzeichnis

HEV - Hepatitis-E-Virus

RNA - Ribonukleinsäure

PRISMA - Bevorzugte Berichtspunkte für systematische Übersichten und Metaanalysen

PCR - Polymerase-Kettenreaktion

OR - Odds Ratio

CI - Konfidenzintervall

Literaturverzeichnis

1. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;**65**(1):200-12
2. 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)
3. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;**55**(4):988-97
4. 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**(19)
5. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;**142**(6):1388-97.e1
6. Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, Lütgehetmann M, Lohse AW, Pischke S. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses* 2019;**11**(7)
7. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *The Lancet* 2012;**379**(9835):2477-88
8. Pischke S, Peron JM, von Wulffen M, von Felden J, Honer Zu Siederdisen C, Fournier S, Lutgehetmann M, Iking-Konert C, Bettinger D, Par G, et al. Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. *Viruses* 2019;**11**(2)
9. Riveiro-Barciela M, Buti M, Homs M, Campos-Varela I, Cantarell C, Crespo M, Castells L, Taberner D, Quer J, Esteban R, et al. Cirrhosis, liver transplantation and HIV infection are risk factors associated with hepatitis E virus infection. *PLoS One* 2014;**9**(7):e103028
10. Haïm-Boukobza S, Ferey MP, Vétillard AL, Jebblaoui A, Pélissier E, Pelletier G, Teillet L, Roque-Afonso AM. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol* 2012;**57**(6):1374-8
11. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy ITR, Kitchen A, Patel P, Poh J, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet* 2014;**384**(9956):1766-73
12. Huzly D, Umhau M, Bettinger D, Cathomen T, Emmerich F, Hasselblatt P, Hengel H, Herzog R, Kappert O, Maassen S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014;**19**(21)
13. Ticehurst JR, Pisanic N, Forman MS, Ordak C, Heaney CD, Ong E, Linnen JM, Ness PM, Guo N, Shan H, et al. Probable transmission of hepatitis E virus (HEV) via transfusion in the United States. *Transfusion* 2019;**59**(3):1024-34
14. Horvatits T, Ozga AK, Westholter D, Hartl J, Manthey CF, Lutgehetmann M, Rauch G, Kriston L, Lohse AW, Bendall R, et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2018;**38**(11):1951-64
15. Ritzel C, Mann S. The Old Man and the Meat: On Gender Differences in Meat Consumption across Stages of Human Life. *Foods* 2021;**10**(11)
16. Horvatits T, Pischke S. HEV in pregnancy: Understanding the crucial role of steroid hormones. *Liver Int* 2019;**39**(4):621-22
17. Joanna-Briggs-Institute. Checklist for prevalence studies. Secondary Checklist for prevalence studies 2022. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. (accessed on 13 September 2022).
18. Fu P, Lin B, Wu B, Ke L, Yang T, Du Y, Cheng L, Li Z, Li T, Liu Y. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. *Virol J* 2021;**18**(1):141

19. Mishra KK, Patel K, Trivedi A, Patel P, Ghosh K, Bharadva S. Risk of hepatitis-E virus infections among blood donors in a regional blood transfusion centre in western India. *Transfus Med* 2021;**31**(3):193-99
20. Al Dossary RA, Alnafie AN, Aljaroodi SA, Rahman JU, Hunasemarada BC, Alkharsah KR. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc* 2021;**14**:2381-90
21. Cordes AK, Goudeva L, Lutgehetmann M, Wenzel JJ, Behrendt P, Wedemeyer H, Heim A. Risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection from pool-tested platelets and plasma. *J Hepatol* 2022;**76**(1):46-52
22. Spreafico M, Raffaele L, Guarnori I, Foglieni B, Berzuini A, Valenti L, Gerosa A, Colli A, Prati D. Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk. *J Viral Hepat* 2020;**27**(8):858-61
23. Maponga TG, Lopes T, Cable R, Pistorius C, Preiser W, Andersson MI. Prevalence and risks of hepatitis E virus infection in blood donors from the Western Cape, South Africa. *Vox Sang* 2020;**115**(8):695-702
24. Spada E, Costantino A, Pezzotti P, Bruni R, Pisani G, Madonna E, Chionne P, Simeoni M, Villano U, Marcantonio C, et al. Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus* 2019;**17**(6):428-32
25. Tsoi WC, Zhu X, To AP, Holmberg J. Hepatitis E virus infection in Hong Kong blood donors. *Vox Sang* 2020;**115**(1):11-17
26. Vercouter AS, Van Houtte F, Verhoye L, Gonzalez Fraile I, Blanco L, Compennolle V, Meuleman P. Hepatitis E virus prevalence in Flemish blood donors. *J Viral Hepat* 2019;**26**(10):1218-23
27. Lhomme S, Gallian P, Dimeglio C, Assal A, Abravanel F, Tiberghien P, Izopet J. Viral load and clinical manifestations of hepatitis E virus genotype 3 infections. *J Viral Hepat* 2019;**26**(9):1139-42
28. Harvala H, Hewitt PE, Reynolds C, Pearson C, Haywood B, Tettmar KI, Ushiro-Lumb I, Brailsford SR, Tedder R, Ijaz S. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. *Euro Surveill* 2019;**24**(10)
29. Vollmer T, Diekmann J, Knabbe C, Dreier J. Hepatitis E virus blood donor NAT screening: as much as possible or as much as needed? *Transfusion* 2019;**59**(2):612-22
30. Intharasongkroh D, Thongmee T, Sa-Nguanmoo P, Klinfueng S, Duang-In A, Wasitthanasem R, Theamboonlers A, Charoonruangrit U, Oota S, Payungporn S, et al. Hepatitis E virus infection in Thai blood donors. *Transfusion* 2019;**59**(3):1035-43
31. Katiyar H, Goel A, Sonker A, Yadav V, Sapun S, Chaudhary R, Aggarwal R. Prevalence of hepatitis E virus viremia and antibodies among healthy blood donors in India. *Indian J Gastroenterol* 2018;**37**(4):342-46
32. Wen GP, Chen CR, Song XY, Tang ZM, Ji WF, Wang SL, Zhang K, Zhang J, Ou SH, Zheng ZZ, et al. Long-term HEV carriers without antibody seroconversion among eligible immunocompetent blood donors. *Emerg Microbes Infect* 2018;**7**(1):125
33. Spada E, Pupella S, Pisani G, Bruni R, Chionne P, Madonna E, Villano U, Simeoni M, Fabi S, Marano G, et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus* 2018;**16**(5):413-21
34. Thom K, Gilhooly P, McGowan K, Malloy K, Jarvis LM, Crossan C, Scobie L, Blatchford O, Smith-Palmer A, Donnelly MC, et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill* 2018;**23**(12)

35. Westholter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, Horvatits T, Gundlach S, Blocker J, Schulze Zur Wiesch J, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol* 2018;**69**(1):36-42
36. Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, Baylis SA, Corman VM, Nocen E, Piotrowski D, et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion* 2018;**58**(5):1245-53
37. Hewitt J, Harte DS, M. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N Z Med J.* 2018;**131**(1469):38-43
38. Hoad VC, Seed CR, Fryk JJ, Harley R, Flower RLP, Hogema BM, Kiely P, Faddy HM. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donors: prevalence and risk assessment. *Vox Sang* 2017;**112**(7):614-21
39. Roth NJ, Schafer W, Alexander R, Elliott K, Elliott-Browne W, Knowles J, Wenzel JJ, Simon TL. Low hepatitis E virus RNA prevalence in a large-scale survey of United States source plasma donors. *Transfusion* 2017;**57**(12):2958-64
40. Fearon MA, O'Brien SF, Delage G, Scalia V, Bernier F, Bigham M, Weger S, Prabhu S, Andonov A. Hepatitis E in Canadian blood donors. *Transfusion* 2017;**57**(6):1420-25
41. Gallian P, Couchouron A, Dupont I, Fabra C, Piquet Y, Djoudi R, Assal A, Tiberghien P. Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors. *Transfusion* 2017;**57**(1):223-24
42. Minagi T, Okamoto H, Ikegawa M, Ideno S, Takahashi K, Sakai K, Hagiwara K, Yunoki M, Wakisaka A. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang* 2016;**111**(3):242-46
43. Shrestha AC, Flower RL, Seed CR, Keller AJ, Harley R, Chan HT, Hoad V, Warrilow D, Northill J, Holmberg JA, et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion* 2016;**56**(12):3086-93
44. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Monitoring of Anti-Hepatitis E Virus Antibody Seroconversion in Asymptomatically Infected Blood Donors: Systematic Comparison of Nine Commercial Anti-HEV IgM and IgG Assays. *Viruses* 2016;**8**(8)
45. O'Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, Murphy WG. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* 2016;**56**(11):2868-76
46. Nouhin J, Prak S, Madec Y, Barennes H, Weissel R, Hok K, Pavio N, Rouet F. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion* 2016;**56**(10):2597-601
47. Harritshoj LH, Holm DK, Saekmose SG, Jensen BA, Hogema BM, Fischer TK, Midgley SE, Krog JS, Erikstrup C, Ullum H. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion* 2016;**56**(9):2225-32
48. Schreuder I, Limper M, Gerstenbluth I, Osterhaus ADME, van Veen MG, Scherbeijn SMJ, van Gorp ECM, Duits AJ. Hepatitis E virus infection among blood donors in the South Caribbean: is screening warranted? *Neth J Med* 2016;**74**(1):51-53
49. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, Mak M, Chia CP, Dodd RY. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion* 2016;**56**(2):481-8
50. 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**(3):e0119576

51. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, 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**(5):972-9
52. Petrovic T, Lupulovic D, Jimenez de Oya N, Vojvodic S, Blazquez AB, Escribano-Romero E, Martin-Acebes MA, Potkonjak A, Milosevic V, Lazic S, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) antibodies in Serbian blood donors. *J Infect Dev Ctries* 2014;**8**(10):1322-7
53. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012 separator. *Euro Surveill.* 2013;**18**(31):20550
54. Xu C, Wang RY, Schechterly CA, Ge S, Shih JW, Xia NS, Luban NL, Alter HJ. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: no detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients. *Transfusion* 2013;**53**(10 Pt 2):2505-11
55. 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**(4):283-9
56. Meldal BH, Sarkodie F, Owusu-Ofori S, Allain JP. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors - the importance of immunoassay selection and confirmation. *Vox Sang* 2013;**104**(1):30-6
57. Vollmer T, Diekmann J, John R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012;**50**(8):2708-13
58. Guo QS, Yan Q, Xiong JH, Ge SX, Shih JW, Ng MH, Zhang J, Xia NS. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol* 2010;**48**(1):317-8
59. Herremans M, Vennema H, Bakker J, van der Veer B, Duizer E, Benne CA, Waar K, Hendriks B, Schneeberger P, Blaauw G, et al. Swine-like hepatitis E viruses are a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J Viral Hepat* 2007;**14**(2):140-6
60. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;**19**(7):778-84
61. Arankalle VA, Chobe LP. Hepatitis E virus can it be transmitted parenterally. *J Viral Hepat.* 1999;**6**(2):161-64
62. Costa MB, Gouvea MSG, Chuffi S, Dellavia GH, Ornel F, Von Diemen L, Kessler F, Pinho JRR, Alvares-da-Silva MR. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci Rep* 2021;**11**(1):6011
63. Wong LP, Lee HY, Khor CS, Abdul-Jamil J, Alias H, Abu-Amin N, Mat-Radzi M, Rohimi NA, Mokhtardin HN, AbuBakar S, et al. The Risk of Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus: Evidence from Seroprevalence Screening of Blood Donations. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022;**38**(1):145-52
64. Baymakova M, Terzieva K, Popov R, Grancharova E, Kundurzhiev T, Pepovich R, Tsachev I. Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection among Blood Donors in Bulgaria. *Viruses* 2021;**13**(3)
65. Di Lello FA, Blejer J, Alter A, Bartoli S, Vargas F, Ruiz R, Galli C, Blanco S, Carrizo LH, Gallego S, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in Argentinean blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;**33**(10):1322-26
66. Bangueses F, Abin-Carriquiry JA, Cancela F, Curbelo J, Mirazo S. Serological and molecular prevalence of hepatitis E virus among blood donors from Uruguay. *J Med Virol* 2021;**93**(6):4010-14

67. Capai L, Hoze N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R, Izopet J, Bosseur F, Priet S, Cauchemez S, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Euro Surveill* 2020;**25**(5)
68. Yroni A, Salles J, Peron JM, Sporer M, Taib S, Gallini A, Noilhan C, Dimeglio C, Entajan F, Crequy M, et al. The Prevalence of Hepatitis E in a Patient Cohort Presenting With Addictive Injection Behavior. *Front Psychiatry* 2019;**10**:832
69. Arce LP, Muller MF, Martinez A, Baiker A, Marranzino G, Agote F, Vizoso-Pinto MG. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front Microbiol* 2019;**10**:2481
70. Capai L, Masse S, Gallian P, Souty C, Isnard C, Blanchon T, Peres B, de Lamballerie X, Charrel R, Falchi A. Seroprevalence Study of Anti-HEV IgG among Different Adult Populations in Corsica, France, 2019. *Microorganisms* 2019;**7**(10)
71. Jupattanasin S, Chainuvati S, Chotiyaputta W, Chanmanee T, Supapueng O, Charoonruangrit U, Oota S, Louisiroatchanakul S. A Nationwide Survey of the Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infections Among Blood Donors in Thailand. *Viral Immunol* 2019;**32**(7):302-07
72. Yasar O, Karatayli E, Cengiz G, Kizilpinar M, Yurdcu E, Albayrak R, Guven A, Arslan O, Karahan C, Otlu B, et al. HEV seroprevalence in blood donors in Turkey by two commercial total anti-HEV Ab ELISA kits. *J Med Virol* 2019;**91**(12):2174-81
73. Moss da Silva C, Oliveira JM, Mendoza-Sassi RA, Figueiredo AS, Mota LDD, Nader MM, Gardinali NR, Kevorkian YB, Salvador SBS, Pinto MA, et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. *Int J Infect Dis* 2019;**86**:114-21
74. Miletic M, Vuk T, Hecimovic A, Stojic Vidovic M, Jemersic L, Jukic I. Estimation of the hepatitis E assay-dependent seroprevalence among Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol* 2019;**26**(4):229-33
75. Twagirumugabe T, Saguti F, Habarurema S, Gahutu JB, Bergstrom T, Norder H. Hepatitis A and E virus infections have different epidemiological patterns in Rwanda. *Int J Infect Dis* 2019;**86**:12-14
76. Slavov SN, Maconetto JDM, Martinez EZ, Silva-Pinto AC, Covas DT, Eis-Hubinger AM, Kashima S. Prevalence of hepatitis E virus infection in multiple transfused Brazilian patients with thalassemia and sickle cell disease. *J Med Virol* 2019;**91**(9):1693-97
77. Chen X, Gong P, Wagner AL, Li Y, Wang G, Lu Y. Identification of hepatitis E virus subtype 4f in blood donors in Shanghai, China. *Virus Res* 2019;**265**:30-33
78. Dimeglio C, Beau F, Broult J, Gouy P, Izopet J, Lastere S, Abravanel F. Hepatitis E prevalence in French Polynesian blood donors. *PLoS One* 2018;**13**(12):e0208934
79. Tripathy AS, Puranik S, Sharma M, Chakraborty S, Devakate UR. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Pune, India. *J Med Virol* 2019;**91**(5):813-19
80. Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, Tinguely C, Fontana S, Allemann G, Borri M, Infanti L, Sarraj A, Sigle J, et al. Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill* 2018;**23**(35)
81. Hardtke S, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, Doi E, da Cunha D, Maluf E, Wedemeyer H, et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002-2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. *J Med Virol* 2018;**90**(12):1856-62

82. Al-Absi ES, Al-Sadeq DW, Younis MH, Yassine HM, Abdalla OM, Mesleh AG, Hadwan TA, Amimo JO, Thalib L, Nasrallah GK. Performance evaluation of five commercial assays in assessing seroprevalence of HEV antibodies among blood donors. *J Med Microbiol* 2018;**67**(9):1302-09
83. Bura M, Łagiedo-Żelazowska M, Michalak M, Sikora J, Mozer-Lisewsk I. Comparative Seroprevalence of Hepatitis A And E Viruses in Blood Donors from Wielkopolska Region, West-Central Poland. *Pol. J. Microbiol.* 2018;**67**(1):113-15
84. Mooij SH, Hogema BM, Tulen AD, van Pelt W, Franz E, Zaaijer HL, Molier M, Hofhuis A. Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC Infect Dis* 2018;**18**(1):173
85. Juhl D, Nowak-Gottl U, Blumel J, Gorg S, Hennig H. Lack of evidence for the transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data. *Transfus Med* 2018;**28**(6):427-32
86. Galli C, Fomiatti L, Tagliacarne C, Velati C, Zanetti AR, Castaldi S, Romano L. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in northern Italy (Sondrio, Lombardy) determined by three different assays. *Blood Transfus* 2017;**15**(6):502-05
87. Bura M, Bukowska A, Bura A, Michalak M, Mozer-Lisewska I. Hepatitis E virus antibodies in HIV-infected patients and blood donors from western Poland: A preliminary report. *Adv Clin Exp Med* 2017;**26**(4):577-79
88. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis* 2017;**21**(5):535-39
89. Bura M, Lagiedo M, Michalak M, Sikora J, Mozer-Lisewska I. Hepatitis E virus IgG seroprevalence in HIV patients and blood donors, west-central Poland. *Int J Infect Dis* 2017;**61**:20-22
90. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS One* 2017;**12**(5):e0176409
91. Gupta BP, Lama TK, Adhikari A, Shrestha A, Rauniyar R, Sapkota B, Thapa S, Shrestha S, Gupta PP, Das Manandhar K. First report of hepatitis E virus viremia in healthy blood donors from Nepal. *Virusdisease* 2016;**27**(3):324-26
92. Nasrallah GK, Al Absi ES, Ghandour R, Ali NH, Taleb S, Hedaya L, Ali F, Huwaidy M, Hussein A. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013-2016). *Transfusion* 2017;**57**(7):1801-07
93. Slot E, Zaaijer HL, Molier M, Van den Hurk K, Prinsze F, Hogema BM. Meat consumption is a major risk factor for hepatitis E virus infection. *PLoS One* 2017;**12**(4):e0176414
94. Lopes T, Cable R, Pistorius C, Maponga T, Ijaz S, Preiser W, Tedder R, Andersson MI. Racial differences in seroprevalence of HAV and HEV in blood donors in the Western Cape, South Africa: a clue to the predominant HEV genotype? *Epidemiol Infect* 2017;**145**(9):1910-12
95. Wang M, He M, Wu B, Ke L, Han T, Wang J, Shan H, Ness P, Guo N, Liu Y, et al. The association of elevated alanine aminotransferase levels with hepatitis E virus infections among blood donors in China. *Transfusion* 2017;**57**(2):273-79
96. Abravanel F, Lhomme S, Fougere M, Saune K, Alvarez M, Peron JM, Delobel P, Izopet J. HEV infection in French HIV-infected patients. *J Infect* 2017;**74**(3):310-13
97. De Sabato L, Di Bartolo I, Montomoli E, Trombetta C, Ruggeri FM, Ostanello F. Retrospective Study Evaluating Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Blood Donors and in Swine Veterinarians in Italy (2004). *Zoonoses Public Health* 2017;**64**(4):308-12

98. Shrestha AC, Flower RL, Seed CR, Rajkarnikar M, Shrestha SK, Thapa U, Hoad VC, Faddy HM. Hepatitis E virus seroepidemiology: a post-earthquake study among blood donors in Nepal. *BMC Infect Dis* 2016;**16**(1):707
99. Lange H, Overbo J, Borgen K, Dudman S, Hoddevik G, Urdahl AM, Vold L, Sjurseth SK. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiol Infect* 2017;**145**(1):181-86
100. Parsa R, Adibzadeh S, Behzad Behbahani A, Farhadi A, Yaghobi R, Rafiei Dehbidi GR, Hajizamani S, Rahbar S, Nikouyan N, Okhovat MA, et al. Detection of Hepatitis E Virus Genotype 1 Among Blood Donors From Southwest of Iran. *Hepat Mon* 2016;**16**(6):e34202
101. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, La Rosa G, Pisani G, 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)
102. Hesamizadeh K, Sharafi H, Keyvani H, Alavian SM, Najafi-Tireh Shabankareh A, Sharifi Olyaie R, Keshvari M. Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Seroprevalence Among Blood Donors in Tehran, Iran. *Hepat Mon* 2016;**16**(1):e32215
103. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, Morel P, Legrand D, Tiberghien P, Izopet J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;**63**(4):1145-54
104. Traore KA, Ouoba JB, Rouamba H, Nebie YK, Dahourou H, Rossetto F, Traore AS, Barro N, Roques P. Hepatitis E Virus Prevalence among Blood Donors, Ouagadougou, Burkina Faso. *Emerg Infect Dis* 2016;**22**(4):755-7
105. Ricco G, Bonino F, Lanza M, Scatena F, Alfieri CM, Messa P, Marchisio E, Mascolo G, Romano L, Galli C, et al. New immunoassays for total, IgA and IgM antibodies against hepatitis E virus: Prevalence in Italian blood donors and patients with chronic liver or kidney diseases. *Dig Liver Dis* 2016;**48**(5):536-41
106. Naeimi B, Mazloom Kalimani F, Pourfatolah AA, Azimzadeh M, Mankhian A, Akbarzadeh S, Hajiani G, Kooshesh F, Khamisipour G. Hepatitis E Virus Seroprevalence Among Blood Donors in Bushehr, South of Iran. *Hepat Mon* 2015;**15**(11):e29219
107. Norder H, Karlsson M, Mellgren A, Konar J, Sandberg E, Lasson A, Castedal M, Magnus L, Lagging M. Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *J Clin Microbiol* 2016;**54**(3):549-55
108. Puttini C, Riccio M, Redi D, Tordini G, Cenerini M, F R, De Luca A, Carmellini M, Fossombroni V, Grazia Cusi M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and renal transplant recipients: a retrospective study from central Italy. *Infez Med* 2015;**3**:253-56
109. Sarkar S, Rivera EM, Engle RE, Nguyen HT, Schechterly CA, Alter HJ, Liang TJ, Purcell RH, Hoofnagle JH, Ghany MG. An Epidemiologic Investigation of a Case of Acute Hepatitis E. *J Clin Microbiol* 2015;**53**(11):3547-52
110. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J Med Virol* 2016;**88**(2):361-4
111. Mansuy JM, Saune K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, L'Homme SL, Destruel F, Kamar N, Izopet J. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill*. 2015;**20**(19):pii=21127
112. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, Zaaijer HL, Georgsen J, Purcell RH, Christensen PB. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015;**55**(7):1662-7

113. Shrestha A, Seed CR, Flower RL, Rooks K, Keller AJ. Hepatitis E Virus and Implications for Blood Supply Safety, Australia. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:1941-42
114. Ben-Ayed Y, Hannachi H, Ben-Alaya-Bouafif N, Gouider E, Triki H, Bahri O. Hepatitis E virus seroprevalence among hemodialysis and hemophiliac patients in Tunisia (North Africa). *J Med Virol* 2015;**87**(3):441-5
115. Zhuang W, Ding X, Lyu C, Xiang L, Teng H, Li J. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Jiangsu Province, East China. *Int J Infect Dis* 2014;**26**:9-11
116. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion* 2014;**54**(12):3092-6
117. Pittaras T, Valsami S, Mavrouli M, Kapsimali V, Tsakris A, Politou M. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Greece. *Vox Sang* 2014;**106**(4):387
118. Ren F, Zhao C, Wang L, Wang Z, Gong X, Song M, Zhuang H, Huang Y, Shan H, Wang J, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and molecular study among blood donors in China. *Transfusion* 2014;**54**(3 Pt 2):910-7
119. Jahromi AS, Pourahmad M. Hepatitis E virus and serum level aminotransferases in blood donors. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2013;**2**(1):48-51
120. Ramezani A, Velayati AA, Khorami-Sarvestani S, Eslamifar A, Mohraz M, Banifazl M, Bidari-Zerehpooch F, Yaghmaei F, McFarland W, Foroughi M, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus in an endemic area in Iran. *Int J STD AIDS* 2013;**24**(10):769-74
121. Johargy AK, Mahomed MF, Khan MM, Kabrah S. Anti Hepatitis E virus seropositivity in a group of male blood donors in Makkah, Saudi Arabia. *J Pak Med Assoc* 2013;**63**(2):185-89
122. Ehteram H, Ramezani A, Eslamifar A, Sofian M, Banifazi M, Ghassemi S, Aghakhani A, Mashayekhi P. Seroprevalence of Hepatitis E Virus infection among volunteer blood donors in central province of Iran in 2012. *Iran J. Microbiol.* 2013;**5**(2):172-76
123. Scotto G, Martinelli D, Centra M, Querques M, Vittorio F, Delli Carri P, Tartaglia A, Campanale F, Bulla F, Prato R, et al. Epidemiological and clinical features of HEV infection: a survey in the district of Foggia (Apulia, Southern Italy). *Epidemiol Infect* 2014;**142**(2):287-94
124. Juhl D, Baylis SA, Blumel J, Gorg S, Hennig H. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion* 2014;**54**(1):49-56
125. Traore KA, Rouamba H, Nebie Y, Sanou M, Traore AS, Barro N, Roques P. Seroprevalence of fecal-oral transmitted hepatitis A and E virus antibodies in Burkina Faso. *PLoS One* 2012;**7**(10):e48125
126. Silva SMTD, Oliveira JMD, Vitral CL, Vieira KDA, Pinto MA, Souto FJD. Prevalence of hepatitis e virus antibodies in individual exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;**107**(3):338-41
127. Cheng XF, Wen YF, Zhu M, Zhan SW, Zheng JX, Dong C, Xiang KX, Xia XB, Wang G, Han LF. Serological and molecular study of hepatitis E virus among illegal blood donors. *World J Gastroenterol* 2012;**18**(9):986-90
128. Neffati H, Ritter J, Feki S, Dron A-G, Slim A, Hassine M, Braham H, Ramiere C, Andre P, Aouni M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in rural and urban populations, Tunisia. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:E119–E21
129. Dremsek P, Wenzel JJ, Johne R, Ziller M, Hofmann J, Groschup MH, Werdermann S, Mohn U, Dorn S, Motz M, et al. Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Med Microbiol Immunol* 2012;**201**(2):189-200

130. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Saune K, Miedouge M, Ellis V, Rech H, Destruel F, Kamar N, Dalton HR, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;**17**(12):2309-12
131. Dong C, Meng J, Dai X, Liang JH, Feagins AR, Meng XJ, Belfiore NM, Bradford C, Corn JL, Cray C, et al. Restricted enzooticity of hepatitis E virus genotypes 1 to 4 in the United States. *J Clin Microbiol* 2011;**49**(12):4164-72
132. Krumbholz A, Mohn U, Lange J, Motz M, Wenzel JJ, Jilg W, Walther M, Straube E, Wutzler P, Zell R. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med Microbiol Immunol* 2012;**201**(2):239-44
133. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, Andre C, Canellini G, Burgisser P, Moradpour D, Darling KE, Cavassini M. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One* 2011;**6**(6):e21150
134. 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**(3):340-2
135. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, Sato S, Kato T, Hino S, Tadokoro K, Ikeda H. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang* 2010;**99**(4):307-13
136. Masia G, Orru G, Liciardi M, Desogus G, Coppola RC, Murru V, Argiolas M, Orru G. Evidence of Hepatitis E Virus (HEV) infection in human and pigs in Sardinia, Italy. *J Prev Med Hyg* 2009;**50**:227-31
137. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, Purcell RH. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008;**47**(8):1026-31
138. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, Farrington L, Hamad N, Sieberhagen C, Ellis V, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;**20**(8):784-90
139. Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, Peron JM, Alric L, Agudo S, Rech H, Destruel F, Izopet J. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;**80**(2):289-93
140. Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rezaee SA. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, southwest Iran. *Int J Infect Dis* 2008;**12**(4):387-90
141. Taremi M, Gachkar L, MahmoudArabi S, Kheradpezhohu M, Khoshbaten M. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among male blood donors in Tabriz, Islamic Republic of Iran. *East. Mediterr. Health J.* 2007;**13**(1):98-102
142. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, Wong P, Gerred S, Schroeder B, Croxson MC, Garkavenko O. Hepatitis E in new zealand. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;**22**(8):1236-40
143. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007;**45**(6):2009-10
144. Bortoliero AL, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T, Reiche EMV. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop.* 2006;**48**(2):87-92
145. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, Itoh Y, Sasaki M, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol* 2004;**73**(4):554-61

146. Engle RE, Yu C, Emerson SU, Meng XJ, Purcell RH. Hepatitis E virus (HEV) capsid antigens derived from viruses of human and swine origin are equally efficient for detecting anti-HEV by enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002;**40**(12):4576-80
147. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002;**40**(1):117-22
148. Kiesslich D, Rocha Jr JE, Crispim MA. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among different groups in the Amazonian basin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002;**96**:215
149. Trinta KS, Liberto MIM, Paula VSD, Yoshida CF, Gaspar AM. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;**96**(1):25-29
150. Goncales NSL, Pinho JRR, Moreira RC, Saraceni CP, Spina AMM, Stucchi RB, Ribeiro Filho AD, Magna LA, Goncales Junior FL. Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000;**7**(5):813-16
151. Lemos G, Jameel S, Panda S, Rivera L, Rodriguez L, Gavilondo JV. Hepatitis E virus in Cuba. *J Clin Virol.* 2000;**16**:71-75
152. Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Jiviriyawat, W, Yousukh A, Hayashi S, Itakura H, Toriyama K. Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus in voluntary blood donors in Northern Thailand. *Trop. Med.* 2000;**42**(2):135-39
153. Karenyi YV, Gilchrist MJR, Naides SJ. Hepatitis E virus infection prevalence among selected populations in Iowa. *J. Clin. Virol.* 1999;**14**:51-55
154. Konomi N, Miyoshi C, La Fuente Zerain C, Li T-C, Arakawa Y, Abe K. Epidemiology of hepatitis B, C, E, and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J. Clin. Microbiol.* 1999;**37**(10):3291-95
155. Seow H-F, Mahomed NMB, Mak J-W, Riddell MA, Li F, Anderson DA. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in the normal blood donor population and two aboriginal communities in Malaysia. *J. Clin. Virol.* 1999;**59**:164-68
156. Mateos ML, Camarero C, Lasa E, Teruel JL, Mir N, Baquero F. Hepatitis E virus: relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang.* 1998;**75**:267-69
157. Dalekos GN, Zervou E, Elisaf M, Germanos N, Galanakis E, Bourantas K, Siamopoulos KC, Tsianos EV. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* 1997;**38**:589-59
158. Abdelaal M, Zawawi TH, Al Sobhi E, Jeje O, Gilpin C, Kinsara A, Osoba A, Oni GA. Epidemiology of hepatitis E virus in male blood donors in Jeddah, Saudi Arabia. *J. Multidiscip. Healthc.* 1998;**167**(2):94-96
159. Pavia M, Iiritano E, Veratti MA, Angelillo IF. Prevalence of hepatitis E antibodies in healthy persons in southern Italy. *Infection* 1998;**26**(1):32-35
160. Araujo F, Koch MC, Monteiro F, Araujo AR, Cunha-Ribeiro LM. Hepatitis E in Portuguese haemophiliacs and blood donors. *Haemophilia* 1997;**3**:219-21
161. Mast EE, Kuramoto IK, Favorov MO, Schoening VR, Burkholder BT, Shapiro CN, Holland PV. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in Northern California. *J. Infect. Dis.* 1997;**176**:34-40
162. Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ, Purcell RH. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J. Clin. Microbiol.* 1997;**35**(5):1244-47

163. Rey JA, Findor JA, Daruich JR, Canero Velazco C, Bruch Igartua E, Schmee E, Kohan AI. Prevalence of IgG anti-HEV in Buenos Aires, a nonendemic area for hepatitis E. *J Travel Med* 1997;**4**:100-01
164. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Komolmit P. Prevalence of hepatitis E virus infection in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 1996;**90**(2):189-96
165. Bernal MC, Leyva A, Garcia F, Galan I, Piedrola G, Heyermann H, Maroto MC. Seroepidemiological study of hepatitis E virus in different population groups. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995;**14**(11):954-58
166. Zaaijer H, Mauser-Bunschoten EP, Ten Veen JH, Kapprell HP, Kok M, Van den Berg HM, Lelie PN. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J. Med. Virol.* 1995;**46**:244-46
167. Moaven L, Van Asten M, Crofts N, Locarnini SA. Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian populations. *J. Med. Virol.* 1995;**45**:326-30
168. Peng C-F, Lin M-R, Chue P-Y, Tsai J-F, Shih C-H, Chen I-L, He J, Carl M. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among healthy individuals in southern Taiwan. *Microbiol. Immunol.*, 1995;**39**(9):733-36
169. Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J. Med. Virol.* 1994;**42**:318-20
170. Lavanchy D, Morel B, Frei P. Seroprevalence of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet* 1994;**344**:747-48
171. Gajjar MD, Bhatnagar NM, Sonani RV, Gupta S, Patel T. Hepatitis E seroprevalence among blood donors: A pilot study from Western India. *Asian J Transfus Sci* 2014;**8**(1):29-31
172. Utba NM. The prevalence of hepatitis E virus in Al-Sadr City - Baghdad. *Clin Lab* 2013;**59**(1-2):115-20
173. Ibrahim EH, Abdelwahab SF, Nady S, Hashem M, Galal G, Sobhy M, Saleh AS, Shata MT. Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J Immunol* 2011;**18**(2):47-58

7) Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Die steigende Zahl diagnostizierter Infektionen mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV) in Europa hat dazu geführt, dass in verschiedenen Ländern die Untersuchung von Blutprodukten eingeführt wurde. Viele Länder haben ein solches Screening noch nicht eingeführt. Um den Bedarf für ein HEV Screening in Blutprodukten weltweit zu ermitteln, haben wir eine Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Bewertung der HEV-RNA Positivität und der anti-HEV Seroprävalenz bei Blutspendern durchgeführt. Methoden: Studien, die über die anti-HEV IgG/IgM Seroprävalenz oder die HEV-RNA Positivitätsraten bei Blutspendern weltweit berichten, wurden über vordefinierte Suchbegriffe in PubMed und Scopus identifiziert. Die Raten an Positivität wurden durch Zusammenfassen der Studiendaten mit einer multivariablen linearen Metaregressionsanalyse mit gemischten Effekten berechnet. Ergebnisse: Insgesamt 157 (14 %) von 1144 Studien wurden in die endgültige Analyse eingeschlossen. Die ermittelte HEV-PCR Positivitätsrate lag weltweit zwischen 0,01 und 0,14 %, wobei die Raten in Asien (0,14 %) und Europa (0,10 %) im Vergleich zu Nordamerika (0,01 %) auffallend hoch waren. Dementsprechend war die anti-HEV IgG Seroprävalenz in Nordamerika (13 %) niedriger als in Europa (19 %). Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen große regionale Unterschiede in Bezug auf das Risiko einer HEV Exposition und einer blutbedingten HEV Übertragung. In Anbetracht des Kosten-Nutzen-Verhältnisses spricht dies für ein Screening von Blutprodukten in Gebieten mit hoher HEV-Übertragungswahrscheinlichkeit, wie Europa und Asien, im Gegensatz zu Regionen mit niedriger Endemizität, wie den Vereinigten Staaten.

8) Abstract

Background and aims: The increasing number of diagnosed hepatitis E virus (HEV) infections in Europe has led to the implementation of the testing of blood products in various countries. Many nations have not yet implemented such screening. To assess the need for HEV screening in blood products worldwide, we conducted a systematic review and meta-analysis assessing HEV RNA positivity and anti-HEV seroprevalence in blood donors. Methods: Studies reporting anti-HEV IgG/IgM or HEV RNA positivity rates among blood donors worldwide were identified via predefined search terms in PubMed and Scopus. Estimates were calculated by pooling study data with multivariable linear mixed-effects metaregression analysis. Results: A total of 157 (14%) of 1144 studies were included in the final analysis. The estimated HEV PCR positivity rate ranged from 0.01 to 0.14% worldwide, with strikingly higher rates in Asia (0.14%) and Europe (0.10%) in comparison to North America (0.01%). In line with this, anti-HEV IgG seroprevalence in North America (13%) was lower than that in Europe (19%). Conclusions: Our data demonstrate large regional differences regarding the risk of HEV exposure and blood-borne HEV transmission. Considering the cost-benefit ratio, this supports blood product screening in high endemic areas, such as Europe and Asia, in contrast to low endemic regions, such as the U.S.

3. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde im Zentrum für Innere Medizin in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Infektiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits durchgeführt.

Die Thematik der Studie wurde von mir in Kooperation mit Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits entwickelt.

Der Entwurf des Studienkonzeptes und die Erstellung der bearbeiteten Hypothesen erfolgte durch mich gemeinsam mit Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits.

Das Sammeln der Daten und die Erstellung einer Datenbank, sowie die Aufbereitung und Darstellung der erhobenen Daten erfolgte durch mich.

Die Auswertung und Interpretation der Daten erfolgte durch mich, Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits.

Die statistische Aufarbeitung und Berechnung der aufgestellten Hypothesen erfolgte hauptsächlich durch Frau Dr. Ann-Kathrin Ozga (Institut für Biometrie) und wurde durch mich unterstützt.

Das Verfassen der zu dieser Promotion gehörenden Publikation („Higher Risk of HEV Transmission and Exposure among Blood Donors in Europe and Asia in Comparison to North America: A Meta-Analysis“) sowie die Ausarbeitung der Grafiken und Tabellen erfolgte durch mich als Erstautorin, unterstützt durch Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits. An der detaillierten Ausarbeitung des Manuskriptes waren die in der Veröffentlichung angegebenen Koautoren beteiligt.

Die Erstellung der Dissertationsschrift erfolgte ausschließlich durch die Verfasserin dieser Arbeit, unter Berücksichtigung von Anmerkungen und Vorschlägen von Herrn PD Dr. Sven Pischke und Herrn PD Dr. Thomas Horvatits.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die diese Dissertation erst ermöglicht haben und mir immer für Rat und Tat zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Mentor Herrn PD Dr. Sven Pischke für die wertvolle, zuverlässige und hervorragende Betreuung und Unterstützung zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit bedanken. Ich danke ihm für die vielen inspirierenden, aufbauenden und motivierenden Gespräche und Ideen, als auch für das große Vertrauen in mich, meine Arbeit und meine berufliche Zukunft. Ich danke ihm sehr für seinen wichtigen Beitrag zu meiner persönlichen Entwicklung und freue mich bereits sehr auf unsere weiteren gemeinsamen Forschungsprojekte.

Außerdem möchte ich Herrn PD Dr. Thomas Horvatits für die hervorragende wissenschaftliche und persönliche Betreuung als Zweitgutachter danken. Insbesondere auch für die herzliche Unterstützung auf den gemeinsamen Kongressen.

Meinem Freund Johannes Alnor möchte ich für seine Geduld, seine stetige Motivation und seine liebevolle Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinen großartigen Eltern, Angelika und Bernd Wolski, die mich immer in jeder erdenklichen Art und Weise unterstützen und somit meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglicht haben. Ich danke ihnen von Herzen für alles. Ihnen widme ich diese Arbeit.

5. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: