

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Η επιδημιολογία της ηπατίτιδας E στην Ελλάδα

Μαρία Σιώρη<sup>1</sup>, Νικόλαος Βλαχάδης<sup>2</sup>, Κωνσταντίνος Κεσανόπουλος<sup>3</sup>, Αναστασία Μπαρμπούνη<sup>3</sup><sup>1</sup>Κέντρο Υγείας Βύρωνα, Αθήνα, <sup>2</sup>Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας, Καλαμάτα, <sup>3</sup>Τμήμα Δημόσιας και Κοινοτικής Υγείας, Σχολή Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηπατίτιδα E (HEV, Hepatitis E virus) είναι μια ιογενής λοίμωξη που συγκεντρώνει αυξημένο παγκόσμιο ενδιαφέρον ως μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης επιστημονικής βιβλιογραφίας, στην Αγγλική γλώσσα, στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed για μελέτες που αφορούσαν στην εκτίμηση του επιπολασμού της HEV λοίμωξης στον Ελληνικό πληθυσμό και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα συνολικά 15 μελετών που δημοσιεύτηκαν από το 1994 ως το 2023, με αριθμό ατόμων από 33 ως 3.944 (σύνολο: 8.887) και καλύπτουν γεωγραφικά τις εξής περιοχές της χώρας: Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Ανατολική Μακεδονία και Θράκη, Ήπειρο, Θεσσαλία, Κρήτη, Δυτική Στερεά Ελλάδα, Βόρειο και Νότιο Αιγαίο. Διαπιστώθηκε αξιολογη διαφοροποίηση του επιπολασμού σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Ο οροεπιπολασμός IgG αντι-HEV σε υγιείς πληθυσμούς ήταν 0%-13,3%, με σημαντική γεωγραφική διακύμανση, και 0%-21,7% σε ομάδες χρόνιων ασθενών (αιμοκαθαιρόμενοι: 1,3%-21,7%, χρόνια ιογενής ηπατίτιδα B, C: 5,3%, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση: 5,4%, ασθενείς με HIV: 2,1%-7,3%, μεταγγιζόμενοι: 0%-2,4%, ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: 1,5%). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της έκθεσης στον HEV με την ηλικία και την επαγγελματική ενασχόληση με την γεωργία και την κτηνοτροφία. Ο επιπολασμός IgM αντι-HEV και HEV RNA ήταν μηδενικός σε υγιείς και χρόνιους ασθενείς, όμως κυμάνθηκε από 1,0% ως 55% σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα. Τα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν ότι η λοίμωξη είναι αρκετά διαδεδομένη σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες στην Ελλάδα και αναδεικνύεται η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη ανίχνευση του ιού και την διαμόρφωση μιας πληρέστερης εικόνας για την επιδημιολογία της HEV λοίμωξης και τον έλεγχο του φορτίου της νόσου στη χώρα.

*Λέξεις ευρετηρίου:* Ηπατίτιδα E, HEV, επιδημιολογία, επιπολασμός, Ελλάδα

---

M. Σιώρη, N. Βλαχάδης, K. Κεσανόπουλος, A. Μπαρμπούνη. Η επιδημιολογία της ηπατίτιδας E στην Ελλάδα. Επιστημονικά Χρονικά 2024; 29(1): 1-19

---

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα E αποτελεί ένα σημαντικό εξελισσόμενο παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι 20 εκατομμύρια λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας E (Hepatitis E virus, HEV)

συμβαίνουν ετησίως παγκοσμίως και οδηγούν σε περίπου 44.000 θανάτους, αντιπροσωπεύοντας το 3,3% της συνολικής θνησιμότητας από ιογενείς ηπατίτιδες. Στην Ευρώπη, μέχρι πριν από μια δεκαετία, τα κρούσματα λοίμωξης από HEV περιορίζονταν

κυρίως σε ταξιδιώτες που επέστρεφαν από ενδημικές περιοχές, ενώ σήμερα, η ηπατίτιδα E είναι ενδημική σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες [1, 2].

Ο ιός της ηπατίτιδας E αποτελεί την πιο συχνή αιτία οξείας ιογενούς ηπατίτιδας παγκοσμίως και ανήκει στην οικογένεια *Hepeviridae*. Είναι ένας RNA ιός με οκτώ διαφορετικούς γονότυπους, εκ των οποίων οι 4 (HEV1, HEV2, HEV3 και HEV4) μπορούν να μολύνουν τον άνθρωπο. Ο άνθρωπος αποτελεί την βασική δεξαμενή των γονότυπων HEV1 και HEV2, οι οποίοι ανιχνεύονται κυρίως στην Ασία, το Μεξικό, την Μέση Ανατολή και την Αφρική. Σε αυτές τις περιοχές, η κύρια διασπορά του ιού HEV γίνεται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού, ενώ μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο θεωρείται ασυνήθης. Ωστόσο, η κάθετη μετάδοση του HEV από την μητέρα στο έμβryo είναι καλά τεκμηριωμένη [3]. Η λοίμωξη από τον HEV3 και HEV4 αποτελεί ζωνόσο καθώς αναπτύσσεται κατόπιν στενής επαφής με μολυσμένα ζώα ή κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων (συνηθέστερα ατελώς μαγειρεμένου κρέατος). Οι γονότυποι HEV3 και HEV4 εντοπίζονται κυρίως στην Ευρώπη, την Βόρεια Αμερική, την Κίνα και την Ιαπωνία. Κύρια δεξαμενή αυτών είναι ο χοίρος, ενώ έχουν επίσης ανιχνευθεί και σε άλλα ζώα όπως οι αγριόχοιροι και τα αιγοπρόβατα [4]. Οι γονότυποι HEV5 και HEV6 έχουν αναγνωρισθεί μόνο σε αγριόχοιρους ενώ οι HEV7 και HEV8 σε καμήλες, αν και έχει καταγραφεί μία περίπτωση HEV7 λοίμωξης ανθρώπου που κατανάλωνε κρέας και γάλα καμήλας [5]. Η παρεντερική οδός μετάδοσης του HEV μέσω μολυσμένων προϊόντων αίματος αποτελεί λιγότερο συχνό

τρόπο μετάδοσης, ενώ έχουν διαπιστωθεί και αρκετές περιπτώσεις μετάδοσης μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών [6, 7].

Η HEV λοίμωξη παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις και μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία ηπατίτιδα ή να εξελιχθεί σε χρόνια ηπατίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια [8]. Αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης HEV κεραυνοβόλου ηπατίτιδας έχουν οι γυναίκες κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης [9], ενώ χρόνια HEV ηπατίτιδα παρατηρείται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως οι μεταμοσχευμένοι, οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, και οι ασθενείς με HIV (Human immunodeficiency virus) λοίμωξη. Η χρόνια ηπατίτιδα E οφείλεται στους γονότυπους 3 και 4 [4, 10, 11]. Η HEV λοίμωξη έχει συσχετισθεί με ένα μεγάλο εύρος εξωηπατικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνουν νευρολογικές, αιματολογικές και νεφρολογικές διαταραχές. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες εξωηπατικές εκδηλώσεις είναι από το νευρικό σύστημα και περιλαμβάνουν το σύνδρομο Guillain-Barré και την νευραλγική αμυοτροφία [12].

Η HEV λοίμωξη αποτελεί τις περισσότερες φορές αυτοπεριοριζόμενη νόσο και αρκεί η συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή. Στις περιπτώσεις ωστόσο που απαιτείται ειδική θεραπευτική παρέμβαση, η ριμπαβιρίνη αποτελεί την φαρμακευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Επίσης, στους μεταμοσχευθέντες ασθενείς με χρόνια HEV λοίμωξη είναι απαραίτητη η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ενώ σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα [3, 4]. Ο

εμβολιασμός εναντίον της ηπατίτιδας Ε θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό τρόπο πρόληψης της νόσου. Ένα αποτελεσματικό εμβόλιο (Hecolin) είναι ήδη διαθέσιμο στην Κίνα από το 2012, ωστόσο η χρήση του δεν έχει επεκταθεί στον υπόλοιπο κόσμο εν αναμονή περαιτέρω δεδομένων για την κλινική του ασφάλεια [6, 13].

Σήμερα η ηπατίτιδα Ε θεωρείται μια σοβαρή αναδυόμενη λοίμωξη που συγκεντρώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το Ευρωπαϊκό κέντρο πρόληψης και ελέγχου νόσων (European center for disease prevention and control, ECDC) τη δεκαετία 2005-2015 κατέγραψε περισσότερες από 20.000 περιπτώσεις [1, 14]. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην συστηματική ανάλυση και παρουσίαση των επιδημιολογικών δεδομένων για την ηπατίτιδα Ε στον Ελληνικό πληθυσμό για την ανάδειξη των διαστάσεων της λοίμωξης σε εθνικό επίπεδο.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στην Αγγλική γλώσσα στη βάση δεδομένων Pubmed με όρους αναζήτησης: ((Hepatitis E) OR (HEV)) AND (Greece). Ανασύρθηκαν συνολικά 56 επιστημονικά άρθρα, τα οποία αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές για την σχετικότητά τους με το αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Από αυτά συμπεριλήφθηκαν 14 άρθρα στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση [15-24, 26-29]. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση τυχόν επιπλέον σχετικών δημοσιεύσεων από τις

βιβλιογραφικές αναφορές των παραπάνω άρθρων και συμπεριλήφθηκε ακόμη μια μελέτη (περίληψη από διεθνές συνέδριο που δημοσιεύτηκε σε περιοδικό) [25]. Έτσι, το σύνολο των μελετών στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν 15 (Πίνακας 1). Οι μελέτες αυτές δημοσιεύτηκαν από το 1994 ως το 2023 και ο αριθμός των ατόμων που εξετάστηκαν ήταν από 33 ως 3.944 (σύνολο: 8.887). Οι πληθυσμοί που διερευνήθηκαν καλύπτουν γεωγραφικά τις εξής περιοχές της χώρας: Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Ανατολική Μακεδονία και Θράκη, Ήπειρο, Θεσσαλία, Κρήτη, Αγρίνιο, Ρόδο, και Λέσβο. Το σύνολο των ατόμων που εξετάστηκαν ήταν Ελληνικής καταγωγής, με την εξαίρεση μιας ομάδας 350 Αλβανών μεταναστών και άλλης μιας ομάδας 98 εγκύων γυναικών επίσης από την Αλβανία. Εξετάστηκαν υγιή άτομα, καθώς και διάφορες ομάδες ασθενών: ασθενείς με ηπατίτιδα, με μεταμόσχευση ήπατος, χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι με νεφρική ανεπάρκεια, μεταγγιζόμενοι ασθενείς, ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και HIV, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς, και χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών. Προσδιορίστηκαν οι συχνότητες ανίχνευσης IgG και IgM αντι-HEV αντισωμάτων με ανοσοενζυμικές μεθόδους, καθώς και HEV RNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real time polymerase chain reaction, RT-PCR).

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η πρώτη μελέτη στην Ελλάδα δημοσιεύτηκε το 1994 και αφορούσε στην

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των δημοσιευμένων μελετών για τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Ε στον Ελληνικό πληθυσμό

| Δημοσίευση                         | Πληθυσμός μελέτης  | Αριθμός ατόμων | Επιπολασμός  |
|------------------------------------|--|----------------|--|
| <b>Kogias et al. 2023 [29]</b>     | Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Ανατολική Μακεδονία και Θράκη)            | n=405          | IgG αντι-HEV: 10,4% (42/405)<br>HEV RNA: 0%                |
|                                    | Διδυμότειχο  | n=60           | IgG αντι-HEV: 21,7% (13/60)                                |
|                                    | Δράμα  | n=62           | IgG αντι-HEV: 16,1% (10/62)                                |
|                                    | Καβάλα   | n=78           | IgG αντι-HEV: 11,5% (9/78)                                 |
|                                    | Αλεξανδρούπολη   | n=85           | IgG αντι-HEV: 5,9% (5/85)                                  |
|                                    | Κομοτηνή   | n=68           | IgG αντι-HEV: 4,4% (3/68)                                  |
|                                    | Ξάνθη  | n=52           | IgG αντι-HEV: 3,8% (2/52)                                  |
| <b>Zachou et al. 2022 [28]</b>     | Ασθενείς με οξεία μη-Α/μη-Β/μη-С ηπατίτιδα (Λάρισα)                          | n=20           | IgM αντι-HEV: 55% (11/20)<br>HEV RNA: 55% (11/20)          |
|                                    | Ασθενείς με οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα (Λάρισα)                               | n=56           | IgM αντι-HEV: 1,8% (1/56)<br>HEV RNA: 1,8% (1/56)          |
| <b>Sinakos et al., 2018 [27]</b>   | Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος (Θεσσαλονίκη)                                | n=76           | HEV RNA: 1,3% (1/76)                                       |
| <b>Klonizakis et al. 2017 [26]</b> | Χρονίως μεταγγιζόμενοι ασθενείς με θαλασσαιμία (Θεσσαλονίκη)                 | n=96           | IgG αντι-HEV: 0% (0/96)<br>HEV RNA: 0% (0/96)              |
| <b>Zervou et al. 2015 [25]</b>     | Υγιείς αιμοδότες (9 περιοχές)  | n=1.200        | IgG αντι-HEV: 3% (36/1.200)                                |
|                                    | Θαλασσαιμικοί πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς (9 περιοχές)                       | n=69           | IgG αντι-HEV: 1,4% (1/69)                                  |
| <b>Politou et al. 2015 [24]</b>    | Ασθενείς με HIV (Αθήνα)  | n=243          | IgG αντι-HEV: 7,3% (18/243)                                |
| <b>Pittaras et al. 2014 [23]</b>   | Υγιείς αιμοδότες (Αθήνα)   | n=265          | IgG αντι-HEV: 9,4% (25/265)                                |
| <b>Zervou et al. 2005 [22]</b>     | Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς (Ιωάννινα) | n=204          | IgG αντι-HEV: 5,4% (11/204)                                |
|                                    | Υγιείς (Controls) (Ιωάννινα)   | n=158          | IgG αντι-HEV: 0% (0/158)                                   |
| <b>Stefanidis et al. 2004 [21]</b> | Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Θεσσαλία)                                 | n=351          | IgG αντι-HEV: 4,8% (17/351)                                |
| <b>Dalekos et al. 1998 [20]</b>    | Υγιείς αιμοδότες (Ηπειρος)   | n=2.636        | IgG αντι-HEV: 0,2% (6/2.636)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/2.636) |
|                                    | Μετανάστες από την Αλβανία (Ηπειρος)   | n=350          | IgG αντι-HEV: 4,9% (17/350)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/350)    |
|                                    | Παιδιά (Ηπειρος)   | n=165          | IgG αντι-HEV: 0% (0/165)                                   |

|   |  |       |  |
|---|--|-------|--|
|   |  |       | IgM αντι-HEV: 0% (0/165)   |
|   | Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (Αθήνα)                     | n=65  | IgG αντι-HEV: 0% (0/65)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/65)                                 |
|   | Χρονίως μεταγγιζόμενοι ασθενείς (Ήπειρος)              | n=62  | IgG αντι-HEV: 0% (0/62)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/62)                                 |
|   | Ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (Ήπειρος)          | n=75  | IgG αντι-HEV: 5,3% (4/75)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/75)                               |
|   | Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Ήπειρος)            | n=149 | IgG αντι-HEV: 1,3% (2/149)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/149)                             |
|   | Υγιείς αιμοδότες (Αργίνο)                              | n=380 | IgG αντι-HEV: 0,5% (2/380)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/380)                             |
|   | Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Αργίνο)             | n=62  | IgG αντι-HEV: 9,7% (6/62)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/62)                               |
| <b>Psichogiou et al. 1996b [19]</b>       | Χρονίως μεταγγιζόμενοι ασθενείς με θαλασσαιμία (Αθήνα) | n=125 | IgG αντι-HEV: 2,4% (3/125)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/125)                             |
|   | Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (Αθήνα)                     | n=300 | IgG αντι-HEV: 1,7% (5/300)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/300)                             |
|   | Ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (Αθήνα)   | n=263 | IgG αντι-HEV: 1,5% (4/263)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/263)                             |
|   | Ασθενείς με HIV λοίμωξη (Αθήνα)                        | n=47  | IgG αντι-HEV: 2,1% (1/47)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/47)                               |
| <b>Psichogiou et al. 1996a [18]</b>       | Χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Αθήνα)              | n=420 | IgG αντι-HEV: 6,4% (27/420)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/420)                            |
| <b>Malamitsi-Puchner et al. 1996 [17]</b> | Έγκυοι μετανάστριες από την Αλβανία                    | n=98  | IgG αντι-HEV: 2,0% (2/98)  |
| <b>Psichogiou et al. 1995 [16]</b>        | Ασθενείς με οξεία μη-Α/μη-Β/μη-С ηπατίτιδα (Αθήνα)     | n=198 | IgG αντι-HEV: 7,6% (15/198)<br>IgM αντι-HEV: 1,0% (2/198)<br>HEV RNA: 0,5% (1/198) |
|   | Υγιείς (Controls) (Αθήνα)                              | n=316 | IgG αντι-HEV: 2,2% (7/316)<br>IgM αντι-HEV: 0% (0/316)<br>HEV RNA: 0% (0/316)      |
| <b>Tassopoulos et al. 1994 [15]</b>       | Ασθενείς με οξεία μη-Α/μη-Β/μη-С ηπατίτιδα (Αθήνα)     | n= 33 | IgG αντι-HEV: 3,3% (1/33)<br>IgM αντι-HEV: 3,3% (1/33)                             |



παρακολούθηση 33 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής στη Αθήνα από τον Φεβρουάριο 1986 έως τον Μάιο 1990 με οξεία αυτοπεριοριζόμενη μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $47,9 \pm 14,9$  έτη (εύρος: 16-67 έτη). Κανένας από τους 33 ασθενείς δεν ανέφερε έκθεση σε κάποιον γνωστό παράγοντα κινδύνου για λοιμώδη ηπατίτιδα σε χρονικό διάστημα 6 μηνών πριν από την έναρξη της οξείας ηπατίτιδας, ενώ δεν είχαν και άλλα πιθανά αίτια ηπατικής βλάβης. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για την παρουσία αντι-HEV αντισωμάτων και ένας βρέθηκε θετικός με IgG και IgM αντι-HEV αντισώματα, με ορομετατροπή την 4<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την έναρξη της οξείας ηπατίτιδας. Κατά συνέπεια, ο επιπολασμός των IgG και IgM αντι-HEV αντισωμάτων ήταν 3,3% (1/33). Ο μοναδικός ασθενής ήταν ένας άνδρας 53 ετών, βιομηχανικός εργάτης, έγγαμος, κάτοικος Αθήνας, με έναρξη της ασθένειας την πρώτη εβδομάδα του Σεπτεμβρίου 1987. Η βιοψία ήπατος αποκάλυψε ήπια ηπατίτιδα, με ελαφρά χολόσταση, και η κλινική του πορεία ήταν καλή χωρίς μετάβαση σε χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση. Ο ασθενής ανέφερε ότι δεν είχε ταξιδέψει στο εξωτερικό ή εντός της Ελλάδας, και δεν είχε επαφές με αλλοδαπούς τους τελευταίους 3 μήνες πριν την νόσο. Αυτή ήταν η πρώτη περιγραφείσα στη βιβλιογραφία περίπτωση οξείας ηπατίτιδας E της κοινότητας σε Ευρωπαϊκή χώρα η οποία δεν συσχετίστηκε με άμεση εισαγωγή της λοίμωξης HEV από ενδημική περιοχή [15].

Την επόμενη χρονιά (1995) δημοσιεύτηκε μελέτη με διαγνωστικό έλεγχο 198 ασθενών, 120 ανδρών (60,6%) και 78 γυναικών (39,4%) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο Δυτικής

Αττικής στην Αθήνα από τον Φεβρουάριο 1986 έως τον Μάιο 1990 με οξεία αυτοπεριοριζόμενη μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα (μέση ηλικία:  $38,6 \pm 17,3$  έτη, εύρος: 15-84 έτη), και 316 υγιών μαρτύρων, 266 ανδρών (84,2%) και 50 γυναικών (15,8%) μέσης ηλικίας  $33,8 \pm 11,9$  ετών (εύρος: 16-87 ετών). Ανίχνευση αντι-HEV IgG έγινε στο 7,6% των ασθενών (15/198) και 2,2% των υγιών (7/316), με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,007$ ). Αντι-HEV IgM αντισώματα ανιχνεύτηκαν σε 2/198 ασθενείς (1,0%) αλλά δεν εντοπίστηκαν σε κανένα από τους 316 υγιείς. HEV RNA εντοπίστηκε μόνο σε ένα ασθενή (0,5%). Ο επιπολασμός των αντι-HEV IgG ήταν υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών που είχαν μεταγγιστεί (15,6%) (Odds Ratio, OR=7,3, 95% confidence interval, CI: 1,4-37,7,  $p=0,017$ ), ή είχαν νοσηλευτεί στο παρελθόν (16,7%) (OR=6,8, 95% CI: 1,2-38,2,  $p=0,029$ ) [16].

Το 1996, δημοσιεύτηκε μια έρευνα επιπολασμού δεικτών ηπατίτιδας σε ένα δείγμα 500 εγκύων γυναικών με μέση ηλικία  $25,1 \pm 4,6$  έτη και καταγωγή από την Αλβανία που γέννησαν στο νοσοκομείο "Αλεξάνδρα" στην Αθήνα. Σε 98 από αυτές τις εγκύους προσδιορίστηκε ο επιπολασμός αντι-HEV IgG αντισωμάτων σε 2,0% (95% CI: 0,0%-4,8%) (2/98) [17].

Την ίδια χρονιά, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της διαγνωστικής εξέτασης 420 ασθενών που υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοκάθαρση σε 5 μονάδες τεχνητού νεφρού στην περιοχή της Αττικής, εκ των οποίων οι 235 ήταν άνδρες (56,0%) και οι 185 γυναίκες (44,0%), με μέση ηλικία  $57,3 \pm 14,1$  έτη (εύρος 16-84 έτη). Στον πληθυσμό αυτό η ανίχνευση αντι-HEV IgG επιβεβαιώθηκε σε 27 από τους 420

ασθενείς (επιπολασμός: 6,4%), ο οποίος συγκρίθηκε με αυτόν σε ομάδα 316 υγιών μαρτύρων, 266 ανδρών (84,2%) και 50 γυναικών (15,8%), μέσης ηλικίας  $33,8 \pm 11,9$  ετών (εύρος: 16-87 ετών) με IgG αντι-HEV επιπολασμό 2,2% (7/316), που είχε χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενη μελέτη [16]. Αν και στην μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι ο επιπολασμός των IgG αντι-HEV ήταν υψηλότερος στους αιμοκαθαιρόμενους, εν τούτοις, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν ελήφθησαν υπόψη η ηλικία και το φύλο ( $p=0,652$ ). Κανένας από τους ασθενείς ή τους υγιείς δεν βρέθηκε θετικός για IgM αντι-HEV αντισώματα [18].

Η επόμενη μελέτη δημοσιεύθηκε επίσης το 1996 και αφορούσε τον επιπολασμό της HEV λοίμωξης σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για λοιμώδη ηπατίτιδα στην Αθήνα. Τα δείγματα συλλέχθηκαν μεταξύ Νοεμβρίου 1989 και Φεβρουαρίου 1994. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 1.155 άτομα που κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 ομάδες. Η ομάδα I περιέλαβε 125 μεταγγιζόμενους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, 58 άνδρες (46,4%) και 67 γυναίκες (53,6%), με μέση ηλικία  $17,8 \pm 10,9$  έτη, (εύρος: 1-48 έτη). Η ομάδα II αποτελούνταν από 300 χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, στην πλειοψηφία άνδρες (243 ή 81%) και 57 γυναίκες (19%), με μέση ηλικία  $29,2 \pm 5,9$  έτη (εύρος: 17-58 έτη). Η ομάδα III περιλάμβανε 420 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, 235 άνδρες (56,0%) και 185 γυναίκες (44,0%), με μέση ηλικία  $57,3 \pm 14,1$  έτη (εύρος 16-84 έτη), που είχαν εξεταστεί και σε προηγούμενη μελέτη [18]. Στην ομάδα IV περιλήφθηκαν 263 ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (γεννητικά κονδυλώματα, γεννητική ερπητική

λοιμώξη, σύφιλη, γονόρροια, χλαμύδια) (216 άνδρες ή 82,1% και 47 γυναίκες ή 17,9%, με μέση ηλικία  $30,3 \pm 9,7$  έτη). Η ομάδα V αποτελούνταν από 47 άνδρες φορείς του ιού HIV με μέση ηλικία  $36,8 \pm 10,7$  έτη. Ο επιπολασμός των αντι-HEV IgG αντισωμάτων ήταν συνολικά 3,5% (40/1155), και συγκεκριμένα 3/125 (2,4%) στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία (Ομάδα I), 5/300 (1,7%) στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (Ομάδα II), 27/420 (6,4%) στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Ομάδα III), 4/263 (1,5%) στους ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (Ομάδα IV) και 1/47 (2,1%) στους HIV (+) άνδρες (Ομάδα V), με συνολικό επιπολασμό 3,5% (40/1155). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία, με τον επιπολασμό των αντι-HEV IgG να αυξάνει από 1,4% στις ηλικίες  $\leq 25$  ετών, σε 1,7% στις ηλικίες 26-40 ετών, και 6,6% στην ηλικιακή ομάδα  $>40$  ετών ( $p<0,001$ ). Τέλος, για λόγους σύγκρισης, εξετάστηκαν και 316 υγιή άτομα από προηγούμενη μελέτη [16], 266 άνδρες (84,2%) και 50 γυναίκες (15,8%), με μέση ηλικία  $33,8 \pm 11,9$  έτη (εύρος: 16-69 έτη), και διαπιστώθηκε συχνότητα IgG αντι-HEV 2,2% (7/316), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα υψηλού κινδύνου ( $p=0,357$ ). Κανένα δείγμα δεν εντοπίστηκε θετικό για IgM αντι-HEV αντισώματα [19].

Το 1998 δημοσιεύθηκε η μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη στην Ελλάδα, η οποία εκτίμησε τον HEV επιπολασμό σε διάφορες ομάδες πληθυσμού στην περιοχή της Ηπείρου (8 ομάδες). Η πρώτη ομάδα ήταν 2.636 υγιείς αιμοδότες, 2.223 άνδρες (84,3%) και 413 γυναίκες (15,7%), με διάμεση ηλικία 42 έτη (εύρος: 18-60 έτη). Στη δεύτερη ομάδα περιλήφθηκαν 350 μετανάστες από την

Αλβανία, 229 άνδρες (65,4%) και 121 γυναίκες (34,6%), με διάμεση ηλικία 39 έτη (εύρος: 17-57 έτη]. Η τρίτη ομάδα αποτελούνταν από 165 παιδιά, 82 αγόρια (49,7%) και 83 κορίτσια (50,3%), με διάμεση ηλικία 8 έτη (εύρος: 0-14 έτη). Η τέταρτη ομάδα αποτελούνταν από 65 χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, 47 άνδρες (72,3%) και 18 γυναίκες (27,7%), με διάμεση ηλικία 32 έτη (εύρος: 21-40 έτη) και η πέμπτη ομάδα από 62 ασθενείς με πολλαπλές μεταγγίσεις (λόγω αιματολογικών κακοηθειών και αιμολυτικών αιμοσφαιρινοπαθειών), 36 άνδρες (58,1%) και 26 γυναίκες (41,9%), με διάμεση ηλικία 42 έτη (εύρος: 15-73 έτη). Στην έκτη ομάδα συμμετείχαν 75 ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (41 άνδρες ή 54,7% και 34 γυναίκες ή 45,3%, με διάμεση ηλικία 45 έτη και εύρος 22-68 έτη), εκ των οποίων οι 41 με χρόνια ηπατίτιδα Β (54,7%), 25 με χρόνια ηπατίτιδα C (33,3%), 4 με χρόνια ηπατίτιδα Β και D (5,3%), και 5 με χρόνια συλλοίμωξη ηπατίτιδας Β και C (6,7%). Τέλος, στην έβδομη ομάδα εντάχθηκαν 149 χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, 99 άνδρες (66,4%) και 50 γυναίκες (33,6%), με διάμεση ηλικία 48 έτη (εύρος: 12-80). Όλοι οι παραπάνω ήταν μόνιμοι κάτοικοι της Ηπείρου κατά την τελευταία πενταετία, με εξαίρεση τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών που ήταν κάτοικοι της Αθήνας. Επιπλέον, διερευνήθηκαν 380 υγιείς αιμοδότες, εκ των οποίων 250 άνδρες (65,8%) και 130 γυναίκες (34,2%), με διάμεση ηλικία 41 έτη (εύρος: 20-60 έτη) και 62 χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, 41 άνδρες (66,1%) και 21 γυναίκες (33,9%), με διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 18-79 έτη), από τη γειτονική περιοχή του Αγρινίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν επιπολασμό IgG αντι-HEV αντισωμάτων 0,2% (6/2.636) (95% CI: 0,1%-0,4%) και 0,5% (2/380) (95% CI: 0%-1,3%) στους υγιείς αιμοδότες της

Ηπείρου και του Αγρινίου, αντίστοιχα, ενώ δεν ανιχνεύθηκε κανένα θετικό δείγμα μεταξύ των παιδιών και των μεταγγιζόμενων ατόμων της Ηπείρου, καθώς και των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών της Αθήνας. Αντίθετα, ο επιπολασμός αντι-HEV IgG ήταν 4,9% (17/350) (95% CI: 2,6%-7,1%) στην ομάδα των μεταναστών από την Αλβανία και 5,3% (4/75) (95% CI: 1,5%-13,1%) στην ομάδα των ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα στην Ήπειρο, με στατιστικά σημαντική διαφορά, σε σύγκριση με τον επιπολασμό στους υγιείς αιμοδότες της Ηπείρου ( $p < 0,001$ ). Στον πληθυσμό των χρονίως αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της Ηπείρου η συχνότητα ανεύρεσης IgG αντι-HEV ήταν 1,3% (2/149) (95% CI: 0%-3,2%). Τέλος, η υψηλότερη συχνότητα αντι-HEV IgG διαπιστώθηκε στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς του Αγρινίου, με επιπολασμό 9,7% (6/62) (95% CI: 2,3%-17,1%), στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από τους υγιείς αιμοδότες της περιοχής ( $p < 0,001$ ). Όλα τα θετικά για IgG αντι-HEV δείγματα της μελέτης βρέθηκαν αρνητικά για IgM αντι-HEV αντισώματα [20].

Η επόμενη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2004, με σκοπό τον προσδιορισμό του επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στην περιοχή της Θεσσαλίας και πραγματοποιήθηκε το 2001. Συνολικά εξετάστηκαν 351 ασθενείς, 234 άνδρες (66,7%) και 117 γυναίκες (33,3%), με μέση ηλικία  $60 \pm 14$  έτη. Σε 17 ασθενείς εντοπίστηκε η παρουσία IgG αντι-HEV αντισωμάτων (4,8%, 95% CI: 2,6%-7,1%), με διακύμανση από 1,8% (1/55) στους ασθενείς της μονάδας τεχνητού νεφρού του Νοσοκομείου Τρικάλων, ως 9,8% (6/55) στους ασθενείς της μονάδας τεχνητού νεφρού του



Νοσοκομείου Καρδίτσας. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ανίχνευσης αντι-HEV IgG με την ηλικία ( $p=0,43$ ) ή το φύλο ( $p=0,08$ ) [21].

Η επόμενη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2005 και ο πληθυσμός-στόχος ήταν 204 ασθενείς της Βορειοδυτικής Ελλάδας που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ανοικτής καρδιάς. Εξ αυτών, οι 172 (84,3%) υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, οι 27 (13,2%) σε χειρουργική αντικατάσταση μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας, ενώ οι 5 (2,5%) υποβλήθηκαν σε συνδυασμό των παραπάνω επεμβάσεων. Το 78,4% των ασθενών χειρουργήθηκαν στην Ελλάδα (160/204) και το 21,6% (44/204) στο εξωτερικό. Οι παραπάνω ασθενείς ήταν 174 άνδρες (85,3%) και 30 γυναίκες (14,7%), μέσης ηλικίας  $61,7 \pm 8,3$  ετών (εύρος 38-84 έτη), παρακολουθούνταν στην Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και τα δείγματα αίματος εξετάστηκαν σε χρονική περίοδο 6-12 μηνών μετά την επέμβαση. Για σύγκριση, εξετάστηκαν επίσης και 158 υγιείς μάρτυρες με εξομοίωση με τους ασθενείς ως προς την ηλικία, το φύλο και την περιοχή μόνιμης κατοικίας. Ο αντι-HEV IgG επιπολασμός στους ασθενείς ήταν 5,4% (11/204), ενώ κανένας από τους υγιείς μάρτυρες δεν βρέθηκε θετικός (η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική,  $p=0,008$ ) [22].

Η επόμενη σχετική μελέτη δημοσιεύτηκε το 2014 και διερεύνησε τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Ε μεταξύ υγιών αιμοδοτών στο τμήμα Αιμοδοσίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου “Αρεταίειο” στην Αθήνα. Εξετάστηκαν 265 αιμοδοτές με μέση ηλικία 39,6 έτη (εύρος: 19-61 έτη), 216 άνδρες (81,5%) και 49

γυναίκες (18,5%). Αντι-HEV IgG αντισώματα βρέθηκαν σε 25 από τους 265 συμμετέχοντες. Ο οροεπιπολασμός ήταν συνολικά 9,4%, και κατά φύλο ήταν 10,6% (23/216) στους άνδρες και 4,1% (2/49) στις γυναίκες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ( $p=0,186$ ) [23].

Το 2015, δημοσιεύτηκε μελέτη για τον προσδιορισμό του επιπολασμού HEV σε ασθενείς με HIV λοίμωξη στην Ελλάδα. Μελετήθηκαν 243 HIV (+) ασθενείς, 214 άνδρες (88,1%) και 29 γυναίκες (11,9%) με διάμεση ηλικία 45 έτη (εύρος 19-83 έτη) που παρακολουθούνταν στην μονάδα HIV της κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Λαϊκό”. Οι 225 (92,6%) από τους ασθενείς ήταν Ελληνικής υπηκοότητας, ενώ οι 18 (7,4%) ήταν αλλοδαποί, οι οποίοι όμως διέμεναν στη χώρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 10 ετών. Δεκαοκτώ από τους 243 ασθενείς ήταν αντι-HEV IgG θετικοί, με οροεπιπολασμό 7,3% (95% CI: 4,1-10,5%). Η διάμεση ηλικία των αντι-HEV IgG (+) ασθενών ήταν τα 52 έτη (εύρος: 35-78 έτη), υψηλότερη των αντι-HEV IgG (-) ασθενών (44 έτη, εύρος: 19-83 έτη) ( $p=0,03$ ) [24].

Την ίδια χρονιά, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα του προσδιορισμού του επιπολασμού IgG αντι-HEV σε δείγμα 1.200 υγιών αιμοδοτών (51,5% άνδρες, 48,5% γυναίκες) από 11 τμήματα Αιμοδοσίας 9 περιοχών της Ελλάδας (Ιωάννινα, Θεσσαλονίκη, Χανιά, Ηράκλειο, Λάρισα, Αλεξανδρούπολη, Αθήνα, Ρόδος, Λέσβος) των ετών 2013-2014. Ο επιπολασμός των IgG αντι-HEV αντισωμάτων ήταν συνολικά 3% (36/1.200), υψηλότερος στους άνδρες, σε

σύγκριση με τις γυναίκες (3,9% έναντι 1,8%,  $p=0,040$ ), και στις μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις νεότερες ηλικίες (ηλικία >50 ετών: 5,9%, ηλικία ≤50 ετών: 1,8%,  $p<0,001$ ). Ο υψηλότερος οροεπιπολασμός εντοπίστηκε στα δείγματα των ανδρών από το Ηράκλειο Κρήτης (13,3%). Επίσης, ελέγχθηκαν και 69 πολυμεταγγιζόμενοι θαλασσαιμικοί ασθενείς, εκ των οποίων 1 δείγμα (γυναίκα 46 ετών) βρέθηκε θετικό (επιπολασμός: 1,4%) [25].

Το 2017 δημοσιεύτηκε μια άλλη μελέτη που εκτίμησε τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Ε σε χρονίως μεταγγιζόμενους ασθενείς με θαλασσαιμία. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Μεσογειακής αναιμίας του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, όπου αξιολογήθηκαν 96 ασθενείς, με μέση ηλικία  $36 \pm 10$  έτη, 40 άνδρες (41,7%) και 56 γυναίκες (58,3%). Όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά στην ανίχνευση του HEV RNA και IgG αντι-HEV, κατά συνέπεια ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Ε στον πληθυσμό αυτό ήταν 0% [26].

Το 2018 δημοσιεύτηκε μελέτη ληπτών ηπατικού μοσχεύματος, στο κέντρο μεταμοσχεύσεων ήπατος στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο", η οποία διεξήχθη από τον Δεκέμβριο 2016 έως τον Μάρτιο 2017. Περιέλαβε 76 ασθενείς, 58 άνδρες (76,3%) και 18 γυναίκες (23,7%) με μέση ηλικία 54 έτη. Ένας ασθενής βρέθηκε θετικός στην ανίχνευση του HEV RNA (επιπολασμός 1,3%, 95% CI: 0%-3,9%) και διαπιστώθηκε ότι επρόκειτο για τον τύπο HEV3. Επρόκειτο για έναν άνδρα 60 ετών, που είχε μεταμοσχευθεί λόγω αλκοολικής κίρρωσης 7 μήνες πριν από την ανίχνευση του HEV. Ο ασθενής είχε πάρει

εξιτήριο 40 ημέρες μετά την μεταμόσχευση, ήταν σε καλή κλινική κατάσταση, με φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων, ζούσε σε ημιαστική περιοχή, χωρίς ιστορικό ταξιδιού στο εξωτερικό τους μήνες που προηγήθηκαν της μεταμόσχευσης [27].

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2022, εξετάστηκαν 76 ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα στους οποίους είχαν αποκλειστεί τα άλλα λοιμώδη και μη λοιμώδη αίτια ηπατίτιδας. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν δείγματα από 20 ασθενείς με μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα που νοσηλεύτηκαν την περίοδο 2015-2017 και 56 ασθενών με οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα από την περίοδο 2000-2015. Οι 11 από τους 20 ασθενείς της πρώτης ομάδας (55%, 95% CI: 32%-76%) και 1 ασθενής από τη δεύτερη ομάδα (1,8%, 95% CI: 0,3%-9,4%) διαγνώστηκαν με IgM αντι-HEV αντισώματα και η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με προσδιορισμό του HEV RNA. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι τα στελέχη HEV που απομονώθηκαν τόσο από τους ασθενείς όσο και από αγριόχοιρους ανήκαν στον γονότυπο HEV3 [28].

Στην πιο πρόσφατη μελέτη η οποία δημοσιεύτηκε το 2023, εξετάστηκαν συνολικά 405 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς από 6 μονάδες τεχνητού νεφρού της βορειοανατολικής Ελλάδας (Ανατολική Μακεδονία και Θράκη), και διαπιστώθηκε οροεπιπολασμός IgG αντι-HEV 10,4% (42/405), ενώ όλοι οι ασθενείς ήταν αρνητικοί στην εξέταση HEV RNA. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο 2021 ως τον Οκτώβριο 2022. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $67 \pm 13,6$  έτη, και η κατανομή τους κατά φύλο ήταν: άνδρες: 250 (62,7%), γυναίκες: 155 (37,3%). Η γεωγραφική κατανομή των ασθενών

ήταν: Αλεξανδρούπολη: 85, Διδυμότειχο: 60, Δράμα: 62, Καβάλα: 78, Κομοτηνή: 68, Ξάνθη: 52. Διαπιστώθηκε αξιόλογη διακύμανση του αντι-HEV IgG επιπολασμού, με υψηλότερη τιμή στο Διδυμότειχο (21,7%, 13/60), την Δράμα (16,1%, 10/62), και την Καβάλα (11,5%), και χαμηλότερη στην Αλεξανδρούπολη (5,9%, 5/85), την Κομοτηνή (4,4%, 3/68) και την Ξάνθη (3,8%, 2/52). Ο οροεπιπολασμός δεν διέφερε κατά φύλο (άνδρες: 10,4%, γυναίκες: 10,3%,  $p=0,908$ ), ηλικία ( $p=0,913$ ), διάρκεια αιμοκάθαρσης ( $p=0,552$ ), ή θρησκεία (χριστιανοί: 11,0%, μουσουλμάνοι: 7,7%,  $p=0,388$ ). Τέλος, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένος αντι-HEV IgG οροεπιπολασμός στους ασθενείς με επαγγελματική ενασχόληση με τη γεωργία και την κτηνοτροφία (πολυπαραγοντική ανάλυση: OR=2,16, 95% CI: 1,10-4,21,  $p=0,025$ ) [29].

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συστηματική ανασκόπηση των δημοσιευμένων ερευνών της τελευταίας 30ετίας (1994-2023) αναφορικά με τα επιδημιολογικά δεδομένα της λοίμωξης από ηπατίτιδα Ε του Ελληνικού πληθυσμού. Ο οροεπιπολασμός IgG αντι-HEV αντισωμάτων διερευνήθηκε σε 14 από τις 15 μελέτες, και κυμάνθηκε σημαντικά, από 0% ως 21,7%, με διάμεση τιμή 3-4%. Οι υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στην πιο πρόσφατη μελέτη σε ομάδες αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από περιοχές της Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης (Διδυμότειχο: 21,7%, Δράμα: 16,1%) [29], ενώ μηδενικός επιπολασμός βρέθηκε σε μεταγγιζόμενους ασθενείς στην Ήπειρο, σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (Αθήνα), σε υγιή

παιδικό και ενήλικο πληθυσμό (Ήπειρος) [20, 22], και σε ομάδα θαλασσοαιμικών ασθενών (Θεσσαλονίκη) [26].

Συνολικά, εξετάστηκαν 6 ομάδες υγιών ενηλίκων και ο οροεπιπολασμός IgG αντι-HEV ήταν από 0% ως 3% [16, 20, 22, 25], με την εξαίρεση δύο ομάδων υγιών αιμοδοτών, όπου παρατηρήθηκε υψηλός επιπολασμός, στην Αθήνα (9,4%) [23], και το Ηράκλειο Κρήτης (13,3%) [25]. Η συχνότητα IgG αντι-HEV ήταν 1,7% σε ομάδα χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών [20]. Επίσης, εξετάστηκαν και δύο ομάδες Αλβανών μεταναστών μόνιμα εγκαταστημένων στη χώρα, και προσδιορίστηκαν συχνότητες 2,0% σε εγκύους [17] και 4,9% σε ομάδα υγιών ενηλίκων στην Ήπειρο [20].

Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών έδειξαν επίσης σημαντική διαφοροποίηση του IgG αντι-HEV επιπολασμού σε ομάδες ασθενών. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση διαπιστώνεται μεγάλη διακύμανση του οροεπιπολασμού, από 1,3% ως 21,7% [16, 20, 21, 29]. Η συχνότητα IgG αντι-HEV βρέθηκε 3,3% και 7,6% σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα που δεν οφείλονταν στους ιούς ηπατίτιδας Α, Β ή C, και 5,3% σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (B, C) [15, 16, 20]. Τέλος, η συχνότητα των IgG αντι-HEV βρέθηκε 1,5% σε ασθενείς με σεξουαλικά νοσήματα [19], από 0% ως 2,4% σε χρονίως μεταγγιζόμενους ασθενείς [19, 20, 25, 26], 5,4% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση [22], και 2,1% ως 7,3% σε ασθενείς με HIV [19, 24]. Σε τρεις μελέτες όπου έγιναν σχετικές συγκρίσεις, ο οροεπιπολασμός των IgG αντι-HEV

αντισωμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στους υγιείς πληθυσμούς, σε σύγκριση με ομάδες ασθενών (μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα, χρονίως αιμοκαθαιρόμενοι, και καρδιοχειρουργικοί ασθενείς) [16, 20, 22].

Από τους διάφορους παράγοντες που συσχετίστηκαν με την επίπτωση HEV στον Ελληνικό πληθυσμό, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία σε 3 μελέτες [19, 24, 25], και με την επαγγελματική ενασχόληση με την γεωργία και την κτηνοτροφία σε μια άλλη μελέτη [29].

Τα IgM αντι-HEV αντισώματα προσδιορίστηκαν σε 6 μελέτες, και η συχνότητά τους ήταν μηδενική στον γενικό πληθυσμό και τους χρονίως πάσχοντες, ενώ κυμάνθηκε από 1,0% ως 55% σε ασθενείς με οξεία μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα [15, 16, 18-20, 28].

Τέλος, σε 5 μελέτες έγινε διερεύνηση της παρουσίας HEV RNA στον ορό, με μηδενική συχνότητα σε ομάδα υγιούς πληθυσμού, και σε ομάδες μεταγγιζόμενων και αιμοκαθαιρόμενων ασθενών [16, 26]. Αντίθετα, η συχνότητα HEV RNA ήταν 1,3% σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος [27], 1,8% σε ασθενείς με οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα [28], και 0,5% ως 55% σε δύο μελέτες ασθενών με οξεία μη-A/μη-B/μη-C ηπατίτιδα [16, 28].

Η ανίχνευση HEV RNA υποδηλώνει ενεργό λοίμωξη, οξεία ή χρόνια, η ανίχνευση IgM αντι-HEV αντισωμάτων υποδεικνύει ενεργό ή πρόσφατη λοίμωξη, ενώ η ανίχνευση IgG αντι-HEV αντισωμάτων είναι ενδεικτική παλαιάς λοίμωξης. Τα κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι μετά από μια περίοδο επώασης διάρκειας 2-6 εβδομάδων, ο ιός ανιχνεύεται ως

HEV-RNA για περίπου 3-4 εβδομάδες, ακολουθεί η βραχυχρόνια ανίχνευση των IgM αντι-HEV για διάστημα ως 6-12 μηνών, ενώ τα IgG αντι-HEV είναι ανιχνεύσιμα στον ορό για 1-14 έτη [26, 30]. Τα διαφορετικά τεστ αντισωμάτων που διατίθενται στο εμπόριο διαφέρουν σημαντικά ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητά τους, και αυτό πιθανώς δικαιολογεί εν μέρει την σημαντική διακύμανση του επιπολασμού σε διαφορετικές μελέτες. Απαιτείται βελτιωμένη επικύρωση των υφιστάμενων δοκιμασιών και ανάπτυξη νέων εξεταστικών μεθόδων με καλύτερα χαρακτηριστικά απόδοσης [2, 31, 32].

Η ηπατίτιδα E είναι μια αναδυόμενη λοίμωξη με παγκοσμίως εξελισσόμενο ενδιαφέρον. Σε μια πρόσφατη σχετική μετα-ανάλυση, υπολογίστηκε ότι ο παγκόσμιος IgG αντι-HEV οροεπιπολασμός είναι 12,5% (95% CI: 10,4%-14,7%), ενώ η εκτίμηση του IgM αντι-HEV επιπολασμού ήταν 1,5% (95% CI: 1,1%-1,9%), και του ποσοστού θετικών RNA HEV στο γενικό παγκόσμιο πληθυσμό ήταν 0,2%. Οι συχνότητες αυτές μεταφράζονται σε περίπου 939 εκατομμύρια (1 στα 8 άτομα στον κόσμο) να έχουν υποστεί λοίμωξη από HEV, ενώ 15-110 εκατομμύρια έχουν πρόσφατη ή ενεργό HEV λοίμωξη. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο επιπολασμός IgG αντι-HEV παρουσιάζει ανοδικές τάσεις, καθώς αυξήθηκε από 9,4% την περίοδο 1993-2006, σε 13,7% την περίοδο 2007-2019. Ο επιπολασμός φαίνεται ότι παρουσιάζει σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση, και είναι υψηλότερος στην Αφρική (21,8%) και την Ασία (15,8%), ενώ ακολουθεί η Ευρώπη (9,3%) και η Βόρειος Αμερική (8,1%), με χαμηλότερες συχνότητες στη Νότιο Αμερική (7,3%) και την Ωκεανία (6,0%). Τα παγκόσμια δεδομένα



δείχνουν επίσης ότι ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία (από 7,7% στα παιδιά <10 ετών, σε 27,5% στα άτομα ηλικίας >60 ετών) [32].

Στην Κίνα, η συχνότητα ανίχνευσης IgG και IgM αντι-HEV φτάνει το 23,2% και 0,7%, αντίστοιχα, ενώ η συχνότητα θετικών HEV RNA υπολογίστηκε σε 6,5%, με επικρατέστερο γονότυπο τον HEV4 [33]. Η υψηλότερη επίπτωση HEV αφορά στις χώρες της Βορείου Αφρικής και Μέσης Ανατολής, με μεγαλύτερο επιπολασμό IgG αντι-HEV στην Αίγυπτο (85%) και το Ιράν (69%), και IgM αντι-HEV στο Ιράκ και την Αίγυπτο, με 38% και 35% αντίστοιχα. Στις χώρες αυτές, ως παράγοντες κινδύνου αναδεικνύονται οι μεταγγίσεις και η συλλοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς [34]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο οροεπιπολασμός IgG και IgM αντι-HEV εκτιμήθηκε σε 6,1% και 1,0%, αντίστοιχα, για την περίοδο 2009-2016, με αυξητικές τάσεις με την ηλικία, και σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στα άτομα που γεννήθηκαν σε άλλη χώρα [35]. Αντίθετα, η επίπτωση στην Λατινική Αμερική είναι χαμηλότερη από την Βόρειο Αμερική και την Ευρώπη [36], και σε μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολογίστηκε ο οροεπιπολασμός IgG αντι-HEV σε 7,7% και IgM αντι-HEV σε 1,5%, με παράγοντες κινδύνου την ηλικία, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, και την επαφή με μολυσμένα ζώα και προϊόντα κρέατος [37]. Τα δεδομένα για την Ευρώπη δείχνουν επιπολασμό IgG αντι-HEV 1,8%-17,1%, IgM αντι-HEV 0,1%-6,5% και HEV RNA 0,0%-0,1%, χωρίς εμφανές γεωγραφικό πρότυπο διασποράς του ιού [38].

Οι γυναίκες σε εγκυμοσύνη αποτελούν μια πληθυσμιακή ομάδα με ιδιαίτερο

επιδημιολογικό ενδιαφέρον λόγω της αυξημένης ευαλωτότητας τους στην HEV λοίμωξη, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, με υψηλή θνητότητα, νοσηρότητα, και αυξημένη επίπτωση περιγεννητικών επιπλοκών. Ο επιπολασμός των IgG αντι-HEV φτάνει το 16%-17% παγκοσμίως, ενώ σε ορισμένες Αφρικανικές χώρες ξεπερνά το 60%. Η μητρική θνησιμότητα σε οξεία λοίμωξη φτάνει το 15% ως 35%. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολογίστηκε πιθανότητα κάθετης μετάδοσης στο έμβρυο 37%, και αυξημένος κίνδυνος θανάτου της μητέρας, ενδομητρίου θανάτου, πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης [39-42]. Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό HEV στην κύηση στην Ελλάδα, αφού έχει γίνει μόνο μια σχετική μελέτη, σε μια ομάδα εγκύων γυναικών από την Αλβανία την δεκαετία του 1990 [17].

Η ηπατίτιδα Ε αποτελεί μια υποτιμημένη απειλή για την δημόσια υγεία, αν και είναι η πιο κοινή αιτία ιογενούς ηπατίτιδας, προσβάλλοντας εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως και προκαλώντας χιλιάδες θανάτους [43-45]. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ένας ικανός αριθμός μελετών έχει καταδείξει την σταθερή παρουσία του ιού HEV στον Ελληνικό πληθυσμό, με υψηλό επιπολασμό σε ορισμένους υπο-πληθυσμούς, ενώ ο ιός έχει επίσης ανιχνευθεί στην Ελληνική επικράτεια σε ζωικούς πληθυσμούς [28, 46] και σε βρώσιμα λαχανικά [47]. Η HEV λοίμωξη συγκεντρώνει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την δημόσια υγεία διεθνώς, αλλά, προς το παρόν, σε αντίθεση με πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, δεν υπάρχει συστηματική επιδημιολογική επιτήρηση για τον ιό στην Ελλάδα [14, 48-50]. Τα υπάρχοντα



δεδομένα δείχνουν ότι η λοίμωξη είναι αρκετά διαδεδομένη σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες στη χώρα, και πιθανώς υποκρύπτεται υπο-διάγνωση της νόσου. Είναι απαραίτητη η διενέργεια μεθοδευμένων επιδημιολογικών

ερευνών σε ευρείες πληθυσμιακές ομάδες στη χώρα μας για την εκτίμηση του επιπολασμού καθώς και των παραγόντων κινδύνου, με σκοπό την υλοποίηση τεκμηριωμένων πολιτικών δημόσιας υγείας για την νόσο.

---

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Jemersic L, Prpic J, Barbic L, Savic V, Stevanovic V, Vilibic-Cavlek T. Epidemiology of hepatitis E in South-East Europe in the "One Health" concept. *World J Gastroenterol.* 2019;25(25):3168-82
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):211
3. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016;22(31):7030-45
4. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020;26(37):5543-60
5. Sridhar S, Teng JLL, Chiu TH, Lau SKP, Woo PCY. Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):869
6. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:2049936119837162
7. Christensen PB, Engle RE, Jacobsen SE, Krarup HB, Georgsen J, Purcell RH. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol.* 2002;66(1):49-55
8. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):116-38
9. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):117-30
10. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguiet E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1481-9

11. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1025-7
12. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(1):16-23
13. Ciglenecki I, Rumunu J, Wamala JF, Nkemenang P, Duncker J, Nesbitt R, Gignoux E, Newport T, Heile M, Jamet C, Rull M, Azman AS. The first reactive vaccination campaign against hepatitis E. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1110-1
14. Adlhoch C, Mandaková Z, Ethelberg S, Epstein J, Rimhanen-Finne R, Figoni J, Baylis SA, Faber M, Mellou K, Murphy N, O'Gorman J, Tosti ME, Ciccaglione AR, Hofhuis A, Zaaijer H, Lange H, de Sousa R, Avellon A, Sundqvist L, Said B, Ijaz S. Standardising surveillance of hepatitis E virus infection in the EU/EEA: A review of national practices and suggestions for the way forward. *J Clin Virol*. 2019;120:63-7
15. Tassopoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A, Katsoulidou A, Delladetsima I, Koutelou MG, Trichopoulos D. Case report: role of hepatitis E virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol*. 1994;42(2):124-8
16. Psychogiou MA, Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Tzala E, Klarman R, Witteler H, Schlauder GG, Troonen H, Hatzakis A. Hepatitis E virus infection in a cohort of patients with acute non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol*. 1995;23(6):668-73
17. Malamitsi-Puchner A, Papacharitonos S, Sotos D, Tzala L, Psychogiou M, Hatzakis A, Evangelopoulou A, Michalas S. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *Eur J Epidemiol*. 1996;12(3):297-301
18. Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, Voudiclari S, Boletis J, Vosnidis G, Moutafis S, Skoutelis G, Hadjiconstantinou V, Troonen H, Hatzakis A. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(6):1093-5
19. Psychogiou M, Tzala E, Boletis J, Zakopoulou N, Loutradi A, Maliori M, Kourea-Kremastinou J, Stratigos J, Hatzakis A. Hepatitis E virus infection in individuals at high risk of transmission of non-A, non-B hepatitis and sexually transmitted diseases. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(5):443-5
20. 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* 1998;38:589-95

21. Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, Sdrakas L, Tsianas N, Rigopoulou EI, Liakopoulos V, Dalekos GN. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs*. 2004;27(10):842-7
22. Zervou EK, Georgiadou SP, Liapi GK, Karabini F, Giogiakas V, Zisiadis K, Gatselis NK, Goudevenos I, Dalekos GN. Markers of hepatitis viruses and human T-lymphotropic virus types I/II in patients who have undergone open-heart surgery: evidence of increased risk for exposure to HBV and HEV. *Eur J Intern Med*. 2005;16(6):424-8
23. 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.
24. Politou M, Boti S, Androutsakos T, Valsami S, Pittaras T, Kapsimali V. Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece. *J Med Virol* 2015;87:1517-20.
25. Zervou EZ, Politis CP, Hassapopoulou EH, Vini MV, Parara MP, Kavallierou LK, Fountouli KF, Zaxarioudaki AZ, Hatzitaki MH, Martinis GM, Katopi DK, Megalou AM, Avrami DA, Halkia PH, Aggelou EA, Tsironi ET, Lafiatis IL, Richardson CR. Prevalence of Hepatitis E virus (HEV) infection in blood donors and multi-transfused patients in Greece. *Vox Sang*. 2015;109(Suppl. 1):242-3
26. Klonizakis P, Gioula G, Exindari M, Apostolou C, Kotsiafti A, Vlachaki E. Hepatitis E in transfusion-dependent thalassaemia patients, in Greece: a single centre experience. *Vox Sang* 2017;112:678-679
27. Sinakos E, Gioula G, Liava C, Papa A, Papadopoulou E, Tsakni E, Fouzas I, Akriviadis E. Prevalence of hepatitis E in liver transplant recipients in Greece. *Epidemiol Infect*. 2018;146(13):1619-21
28. Zachou K, Azariadis K, Sofia M, Lyberopoulou A, Arvaniti P, Gatselis N, Spyrou V, Billinis C, Dalekos GN. Acute non-A, non-B, non-C hepatitis differences and similarities between hepatitis E virus infection and autoimmune hepatitis, with phylogenetic analysis of hepatitis E virus in humans and wild boars. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(5):532-40
29. Kogias D, Skeva A, Smyrlis A, Mourvati E, Kantartzi K, Romanidou G, Kalientzidou M, Rehari V, Konstantinidou E, Kiorreve P, Paroglou I, Papadopoulos V, Konstantinidis T, Panopoulou M, Mimidis K. Hepatitis E Virus (HEV) Infection in Hemodialysis Patients: A Multicenter Epidemiological Cohort Study in North-Eastern Greece. *Pathogens*. 2023;12(5):667
30. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477-88
31. Κουτρούμπη Χ, Σεβαστιανός ΒΑ, Βρυώνη Γ, Τσακρής Α. Ηπατίτιδα Ε: Μια αναδύομενη λοίμωξη στην Ευρώπη. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2013,30(4):436-48

32. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, Cao W, de Man RA, Peppelenbosch MP, Pan Q. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(7):1516-28
33. Cao K, Wu X, Yang M, Chen C, Zhang X, Jiang D, Du Y, Chen M, You Y, Zhou W, Qi J, Chen D, Yan R, Miao Z, Yang S. Prevalence of hepatitis E virus in China from 1997 to 2022: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2023;11:1243408
34. Saade MC, Haddad G, El Hayek M, Shaib Y. The burden of Hepatitis E virus in the Middle East and North Africa region: a systematic review. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(5):737-44
35. Pisano MB, Campbell C, Anugwom C, Re VE, Debes JD. Hepatitis E virus infection in the United States: Seroprevalence, risk factors and the influence of immunological assays. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272809
36. Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, Hartl J, Manthey CF, Lütgehetmann M, Rauch G, Kriston L, Lohse AW, Bendall R, Wedemeyer H, Dalton HR, Pischke S. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2018;38(11):1951-64
37. Fernandez Villalobos NV, Kessel B, Rodiah I, Ott JJ, Lange B, Krause G. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in the Americas: Estimates from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269253
38. Horn J, Hoodgarzadeh M, Klett-Tammen CJ, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Epidemiologic estimates of hepatitis E virus infection in European countries. *J Infect.* 2018;77(6):544-52
39. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015;61(7):607-8
40. Ahmad T, Hui J, Musa TH, Behzadifar M, Baig M. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med.* 2020;40(2):136-46
41. Bigna JJ, Modiyinji AF, Nansseu JR, Amougou MA, Nola M, Kenmoe S, et al. Burden of hepatitis E virus infection in pregnancy and maternofetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):426
42. ACOG. Viral Hepatitis in Pregnancy: ACOG Clinical Practice Guideline No. 6. *Obstet Gynecol.* 2023;142(3):745-59
43. Webb GW, Dalton HR. Hepatitis E: an underestimated emerging threat. *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:2049936119837162
44. Dalton HR, Hunter JG, Bendall RP. Hepatitis E. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:471-478.

45. Iqbal H, Mehmood BF, Sohal A, Roytman M. Hepatitis E infection: A review. *World J Virol.* 2023;12(5):262-71
46. Ryll R, Bernstein S, Heuser E, Schlegel M, Dremsek P, Zumpe M, Wolf S, Pépin M, Bajomi D, Müller G, Heiberg AC, Spahr C, Lang J, Groschup MH, Ansorge H, Freise J, Guenther S, Baert K, Ruiz-Fons F, Pikula J, Knap N, Tsakmakidis I, Dovas C, Zanet S, Imholt C, Heckel G, Johne R, Ulrich RG. Detection of rat hepatitis E virus in wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) and Black rats (*Rattus rattus*) from 11 European countries. *Vet Microbiol.* 2017;208:58-68
47. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Bouwknecht M, Rutjes S, Willems K, Moloney R, de Roda Husman AM, Kaupke A, Legaki E, D'Agostino M, Cook N, Rzeźutka A, Petrovic T, Vantarakis A. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food Environ Virol.* 2012;4(4):179-91
48. Peron JM, Larrue H, Izopet J, Buti M. The pressing need for a global HEV vaccine. *J Hepatol.* 2023;79(3):876-80
49. Pallerla SR, Harms D, Johne R, Todt D, Steinmann E, Schemmerer M, Wenzel JJ, Hofmann J, Shih JWK, Wedemeyer H, Bock CT, Velavan TP. Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. *Pathogens.* 2020;9(10):856
50. Kirkwood CD, Dobscha KR, Steele AD. Hepatitis E should be a global public health priority: recommendations for improving surveillance and prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(12):1129-40.



SYSTEMATIC REVIEW

## *Epidemiology of Hepatitis E in Greece*

Maria Siori<sup>1</sup>, Nikolaos Vlachadis<sup>2</sup>, Konstantinos Kesanopoulos<sup>3</sup>, Anastasia Barbouni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Center of Vyronas, Athens, <sup>2</sup>General Hospital of Messinia, Kalamata, and <sup>3</sup>Department of Public and Community Health, School of Public Health, University of West Attica, Athens, Greece

### ABSTRACT

Hepatitis E (HEV, Hepatitis E virus) is a viral infection that is of increasing global interest as a major public health problem. A systematic review of the published scientific literature, in English, in the Pubmed electronic database for studies examining the estimation of the prevalence of HEV infection in the Greek population was performed and the results of a total of 15 studies published from 1994 to 2023, with a number of subjects ranging from 33 to 3,944 are presented (total: 8,887) and covering the following regions of the country: Athens, Thessaloniki, Eastern Macedonia and Thrace, Epirus, Thessaly, Crete, Western Central Greece, North and South Aegean. A remarkable variation in prevalence was found in different population groups. IgG anti-HEV seroprevalence in healthy populations was 0%-13.3%, with significant geographic variation, and 0%-21.7% in chronic patient groups (haemodialysis patients: 1.3%-21.7%, chronic viral hepatitis B, C: 5.3%; patients who have undergone open-heart surgery: 5.4%; patients with HIV: 2.1%-7.3%; transfusion patients: 0%-2.4%; patients with sexually transmitted diseases: 1.5%). A statistically significant positive association of HEV exposure with age and occupation in agriculture and animal husbandry was found. The prevalence of IgM anti-HEV and HEV RNA was zero in healthy and chronic patients but ranged from 1.0% to 55% in patients with acute hepatitis. The published data show that the infection is quite prevalent in certain population groups in Greece and highlight the need for further studies for better detection of the virus and to form a more complete picture of the epidemiology of HEV infection and control the disease burden in the country.

*Keywords:* Hepatitis E, HEV, epidemiology, prevalence, Greece

---

M. Siori, N. Vlachadis, K. Kesanopoulos, A. Barbouni. *Epidemiology of Hepatitis E in Greece. Scientific Chronicles 2024; 29(1): 1-19*

---