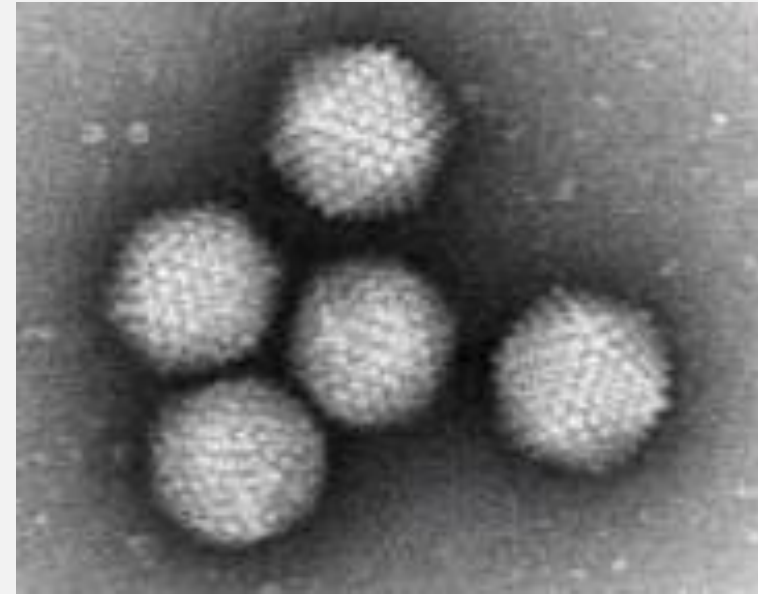


Epatiti virali

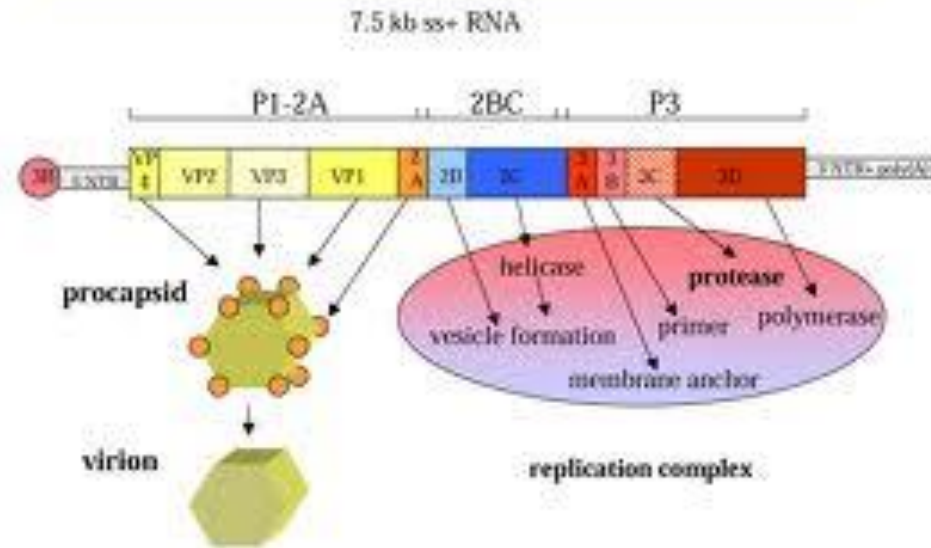
- Epatite A
- Epatite B
- Epatite C
- Epatite D
- Epatite E
- ALTRE

HAV

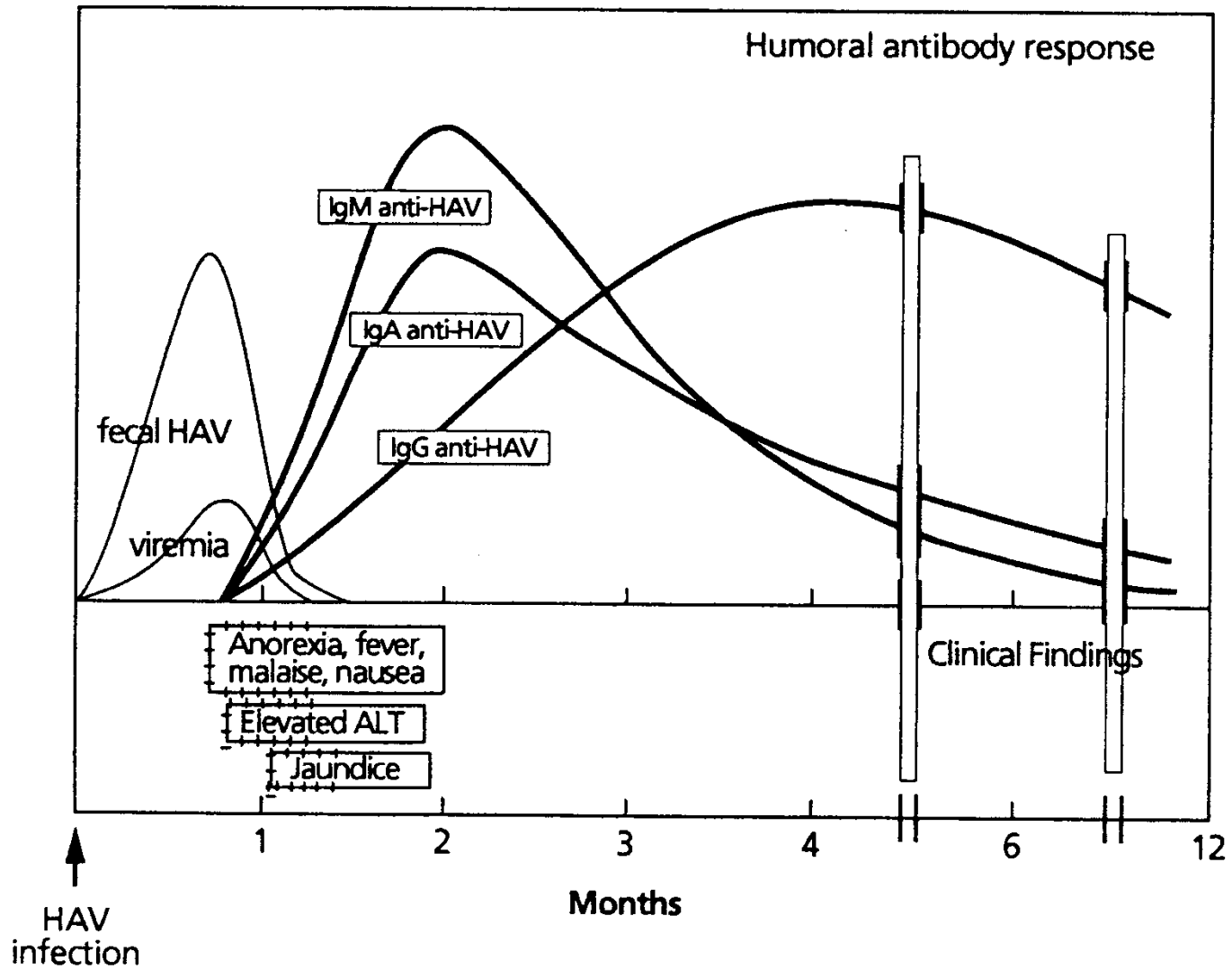
- Picornavirus
 - Heparnavirus 27nm
 - SS RNA
- Trasmissione fecale orale
- Incubazione 15-45 gg
- Stabile a pH 3 x 3h a RT
 - 56°C x 30'
- Inattivato a:
 - 70°C x 4'
 - Ipoclorito, 1.5-2.5 mg/l x 15'
 - Glutaraldeide 2%
- Resistente ai solventi organici



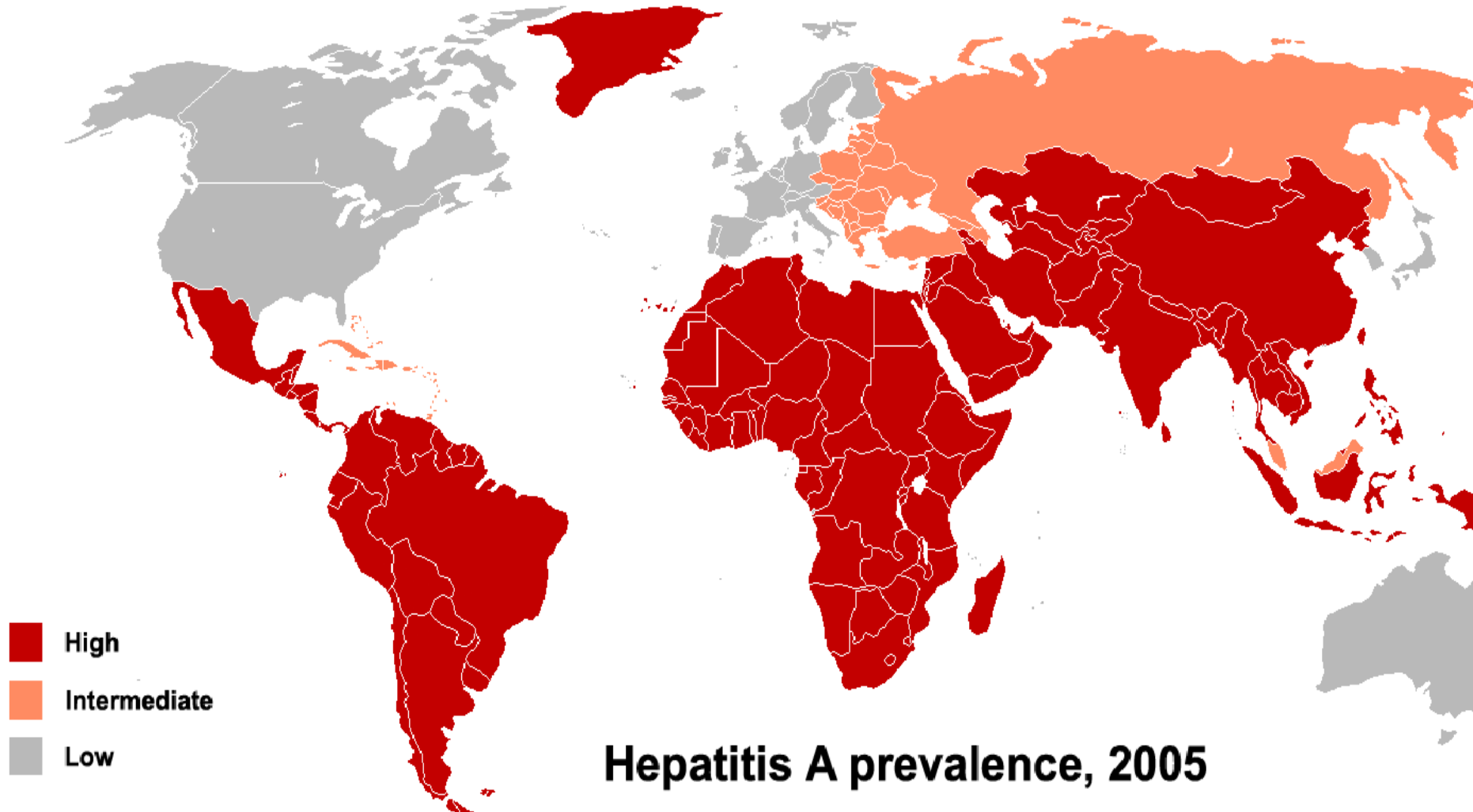
Genome Organization of the Hepatitis A Virus (HAV)



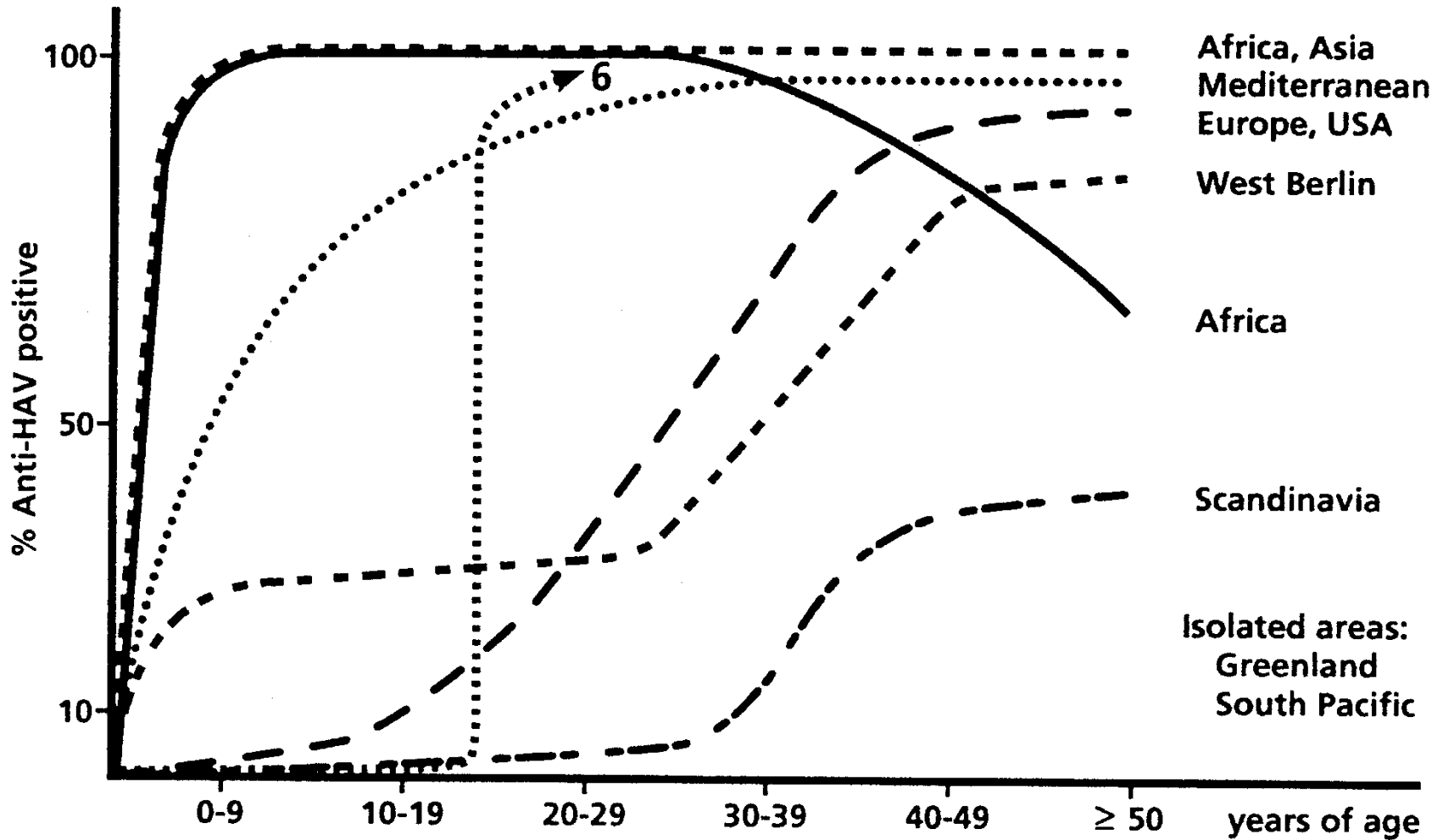
HAV



HAV



Profili di acquisizione ab anti - HAV



Sieroepidemiologia di HAV a Milano

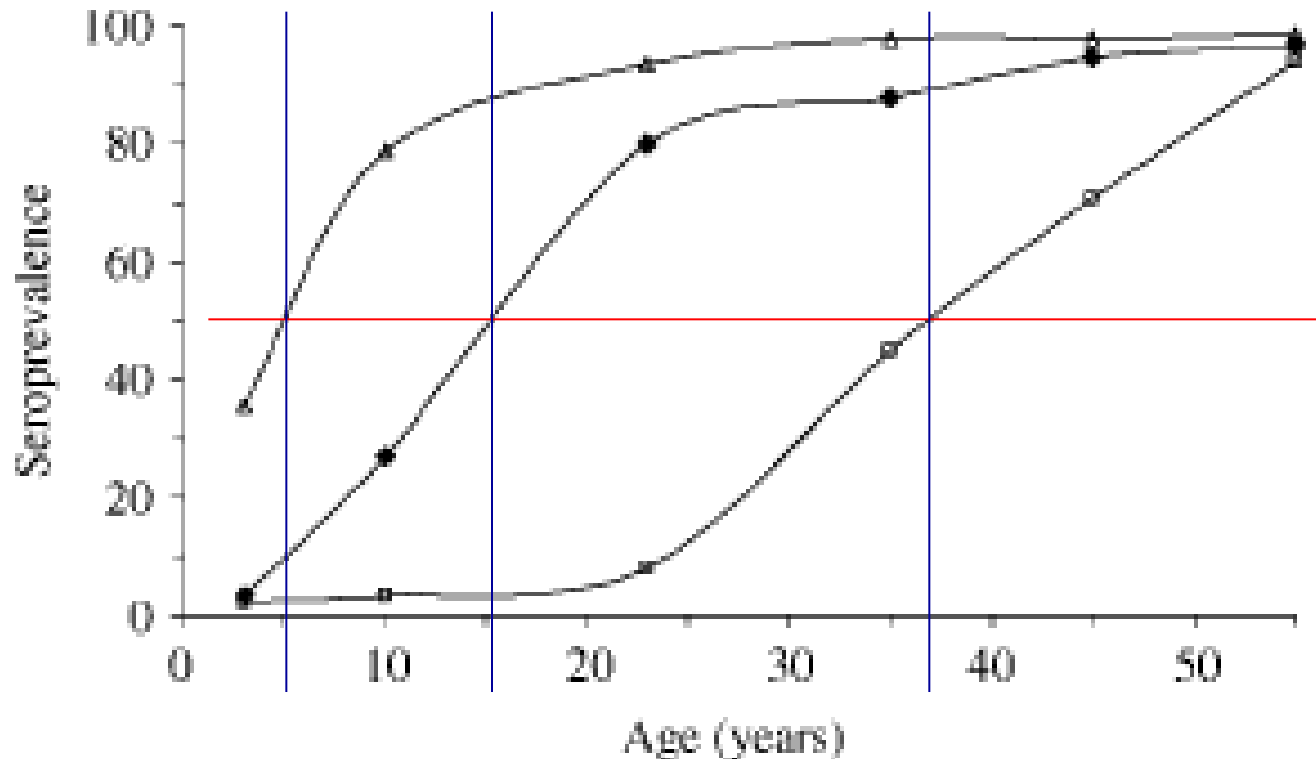


Fig. 3. Changing seroprevalence rates in Milan [189, 190].
-△-, 1958; -◆-, 1977; -□-, 1992.

L'epatite A non è eliminata

Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway

B Guzman-Herrador (BernardoRafael.Guzman.Herrador@fhi.no)¹, L Jensvoll², M Einöder-Moreno^{3,4}, H Lange^{3,4}, S Myking^{1,4}, K Nygård¹, K Stene-Johansen¹, L Vold¹

1. Department of Infectious Disease Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway
2. Norwegian Food Safety Authority, Head Office, Ås, Norway
3. European Program for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
4. Department of Virology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Citation style for this article: Guzman-Herrador B, Jensvoll L, Einöder-Moreno M, Lange H, Myking S, Nygård K, Stene-Johansen K, Vold L. Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway. Euro Surveill. 2014;19(15):pii=20775. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20775>

Article submitted on 14 April 2014 / published on 17 April 2014

Cases of hepatitis A infection by week of symptom onset, Norway, November 2013–April 2014 (n=25)

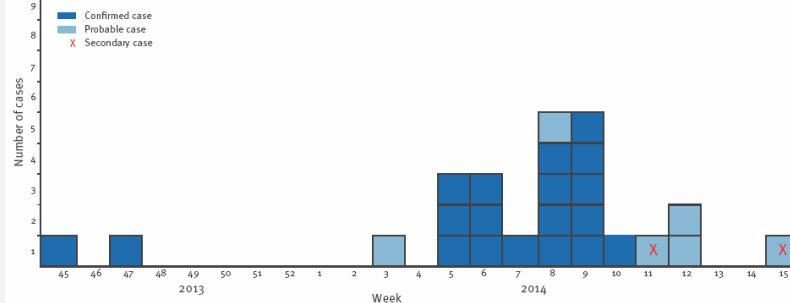
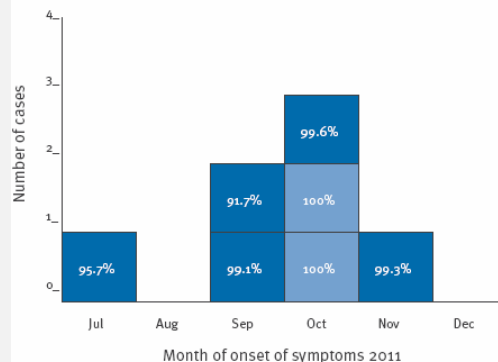


FIGURE 2

Cases of hepatitis A meeting the case definition, by month of onset of symptoms, and respective homology percentage to the Hu/Netherlands/RIVM-006/2010 strain, England July–December 2011 (n=7)



Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: frozen strawberries suspected

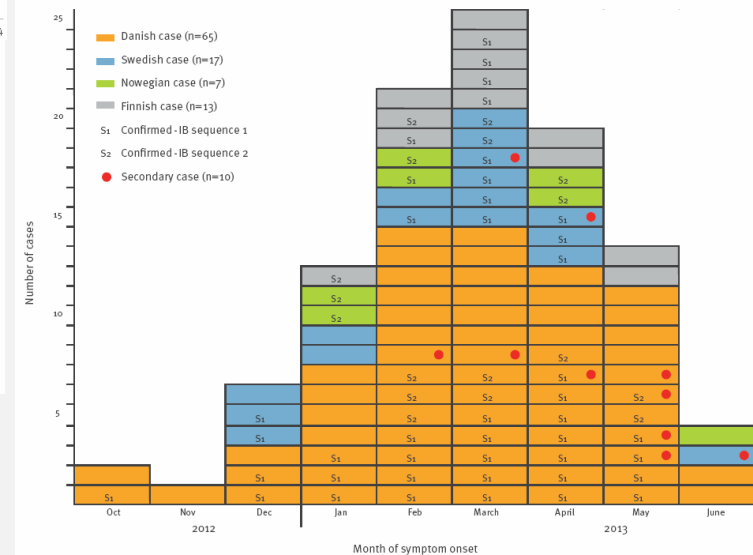
Nordic outbreak investigation team¹

1. The members of the group are listed at the end of the article

Citation style for this article: Nordic outbreak investigation team. Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: frozen strawberries suspected. Euro Surveill. 2013;18(27):pii=20520. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20520>

Article submitted on 24 June 2013 / published on 04 July 2013

Distribution of hepatitis A cases over time, Denmark, Finland, Norway and Sweden, October 2012–June 2013 (n=103)



A possible outbreak of hepatitis A associated with semi-dried tomatoes, England, July–November 2011

C Carvalho (carlos.carvalho@hpa.org.uk)^{1,2}, H L Thomas^{1,2,3}, K Balogun¹, R Tedder¹, R Pebody¹, M Ramsay¹, S L Ngui⁴

1. Health Protection Agency, Health Protection Services Colindale, London, United Kingdom
2. European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
3. Field Epidemiology Training Programme (FETP), Health Protection Agency, United Kingdom
4. Health Protection Agency, Microbiology Services Colindale, London, United Kingdom

Citation style for this article: Carvalho C, Thomas HL, Balogun K, Tedder R, Pebody R, Ramsay M, Ngui SL. A possible outbreak of hepatitis A associated with semi-dried tomatoes, England, July–November 2011. Euro Surveill. 2012;17(6):pii=20083. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20083>

Prevenzione

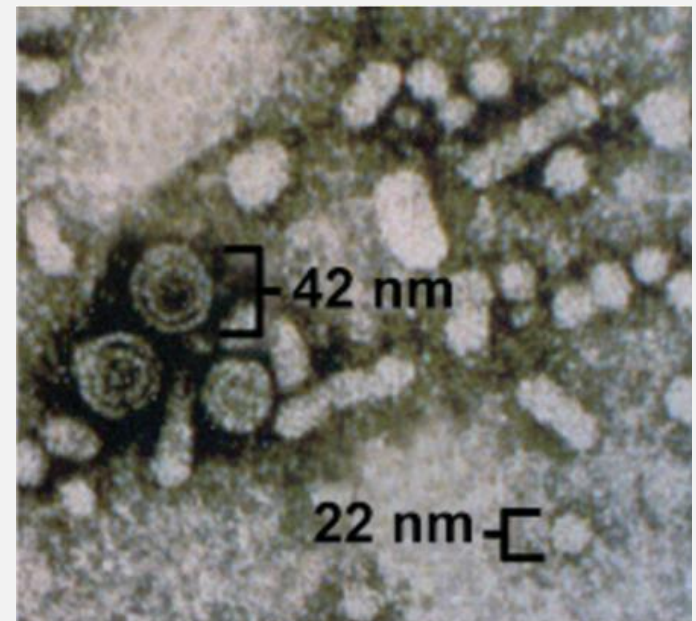
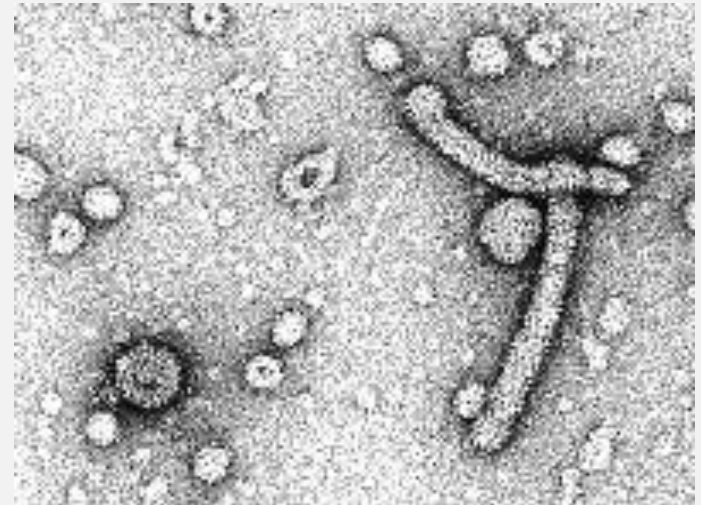
- Igiene ambientale
 - Smaltimento dei liquami
 - Approvvigionamento idrico
- Vaccino, virus inattivato
 - Due dosi: T_0 e dopo 6/12 mesi
 - Efficace nel 100% dei casi
 - Protezione >10 anni

HBV

Virus dell'Epatite B

HBV

- Famiglia *Hepadnaviridae*
- Virione o particella di Dane \varnothing 42 nm
- Core \varnothing 28 nm
- Particelle sferiche e tubulari dal \varnothing 22 nm
- Genoma DNA



Genoma virale

- Genoma a DNA parzialmente a doppia catena di ca. 3200 basi
- Si replica con un RNA intermedio antigenomico utilizzando sia una RT che una DNA Polimerasi
- Sovrapposizione di ORFs, 67% del genoma codifica per più proteine (Core, Polimerasi, Antigene di Superficie)
- Le regioni non codificanti possono essere coinvolte in strutture secondarie necessarie per la circolarizzazione e la trascrizione.

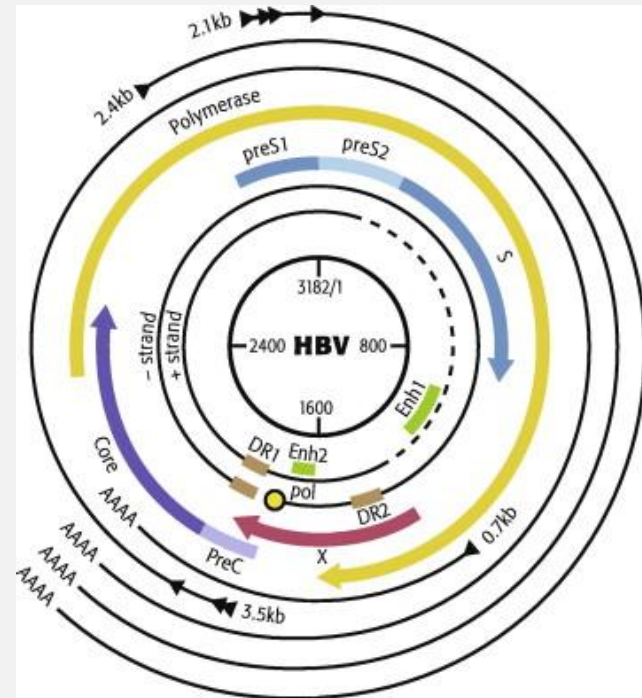
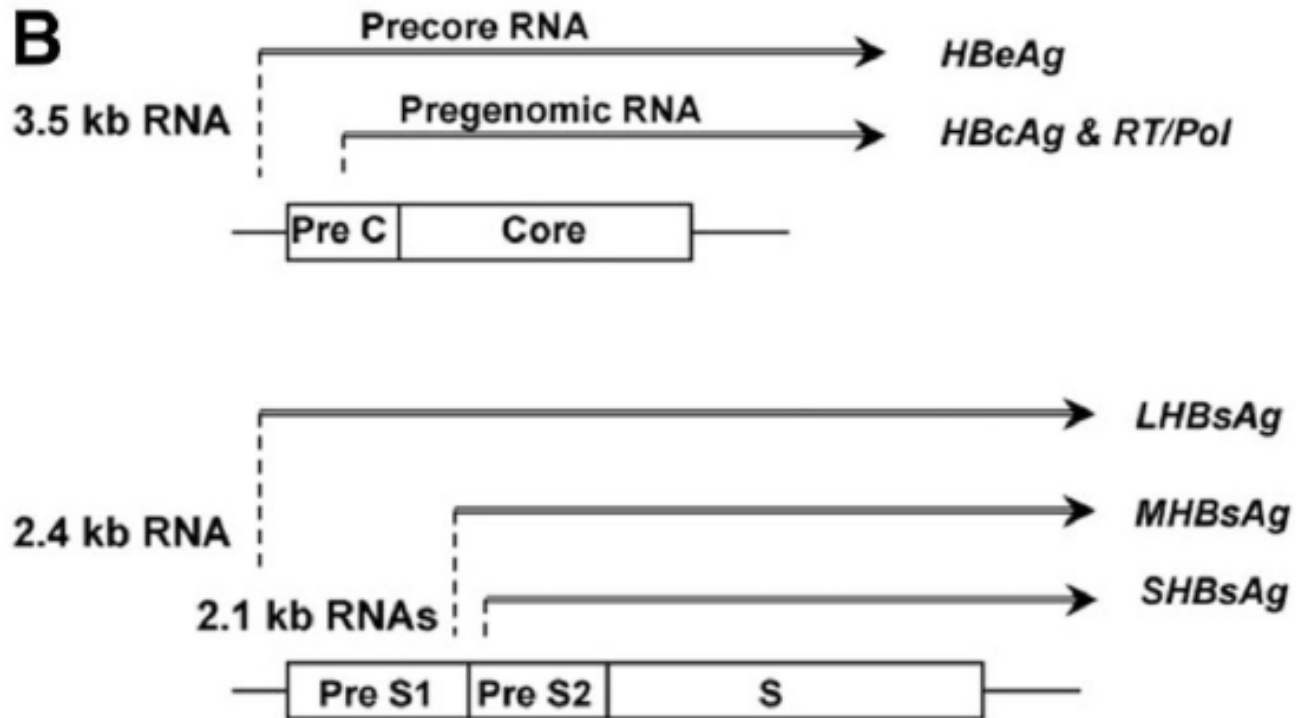


Fig. 1. HBV genome organization. The genome consists of a circular, partially double-stranded DNA molecule 3.2 kb in length.

Trascritti



HBsAg

- Induce formazione anticorpi neutralizzanti
- SHBs (S), 226 aa
 - Non glicosilato, p24
 - Glicosilato, gp29
- MHBs (S+preS₂), 281 aa, penetrazione del virus
 - Non glicosilato, p33
 - Glicosilato, gp36
- LHBs (S+preS₂+preS₁), 345 aa, legame con epatociti, presente nelle forme filamentose
 - Non glicosilato, p39
 - Glicosilato, gp42
- Sierotipi: $a + d/y + w/r = adw, adr, ayw, ayr$
 - Protezione conferita da anticorpi anti determinante *a*
- MHBs e LHBs stimolano la risposta T helper per la produzione di anticorpi

HBcAg/HBeAg

- HBcAg: principale proteina del Core, 180 molecole si assemblano spontaneamente a formare particelle di 27 nm
 - Fortemente immunogena, induce la precoce comparsa di HBcAb (IgM → IgG)
- HBeAg: proteina solubile, correla con la viremia, il gene HBe è co-terminale con HBc e contiene 29 codoni in più (pre-core)
 - E' una proteina non strutturale e la sua funzione non è nota

HB_xAg

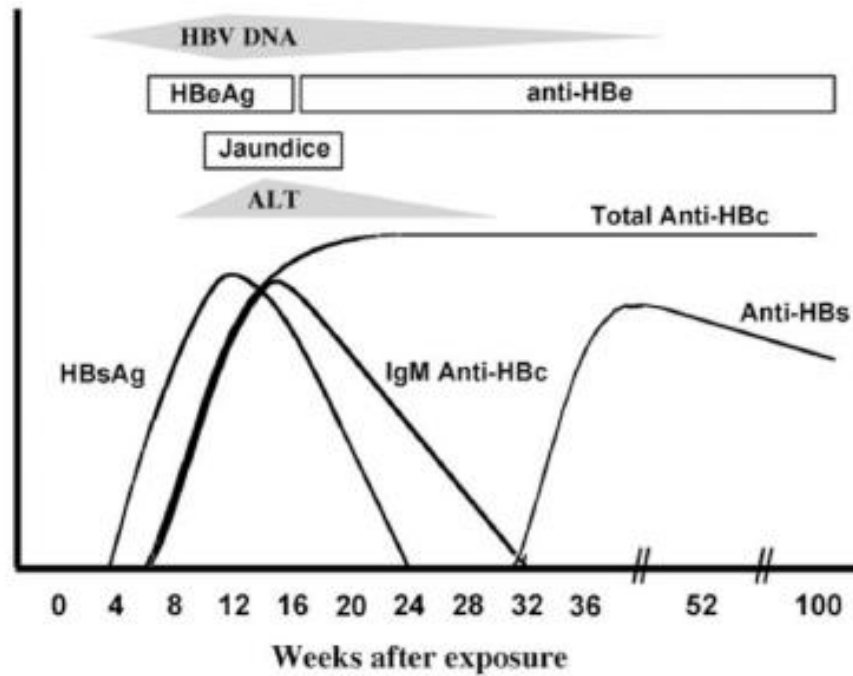
- Codifica per proteina di 154 aa
- Attivatore di trascrizione
- Riparazione del DNA
- Inibizione della degradazione delle proteine virali
- Associato all'oncogenicità di HBV

Marcatori sierologici di HBV

- HBsAg infezione acuta/cronica da HBV
- HBeAg replicazione attiva di HBV, elevata infettività, marker virologico di risposta al trattamento
- HBV DNA livello di replicazione di HBV; marker virologico primario di risposta al trattamento
- Anti HBc (IgM) Infezione acuta
- Anti HBc (IgG) Pregressa Infezione
- Anti HBs marker di guarigione da infezione HBV o vaccinazione
- Anti HBe bassa replicazione di HBV, bassa infettività, marker sierologico di risposta al trattamento

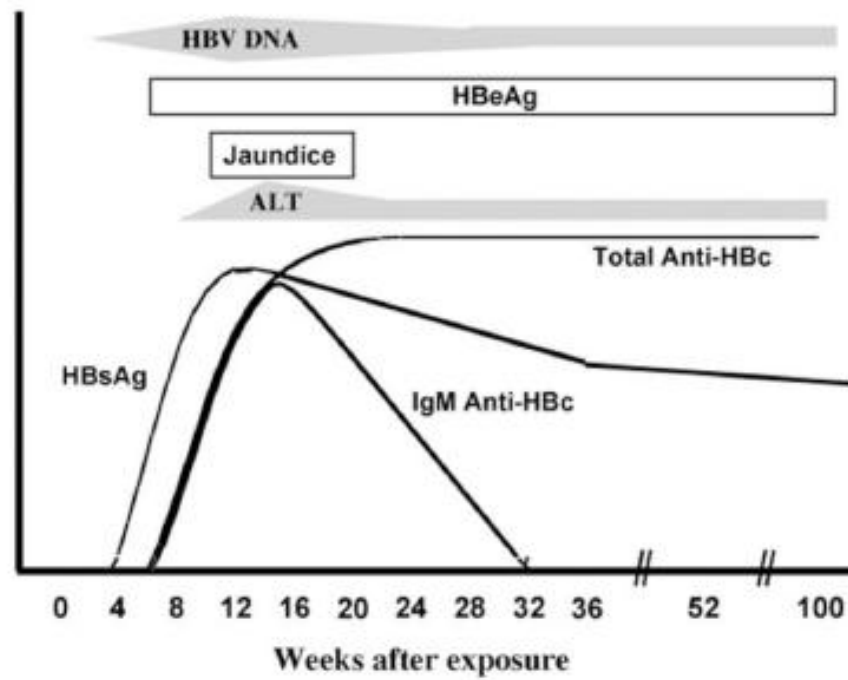
Epatite acuta

A Acute Hepatitis B



Epatite cronica

B Chronic Hepatitis B



HBV – VARIABILITA'

- Tasso di mutazione di 2.1×10^{-5} x anno (HBeAg+)
- 8 genotipi (A-H)
- Distanza nucleotidica tra i genotipi: 10-13%
- Distribuzione geografica
 - A e D: distribuzione globale
 - B e C: Estremo oriente e Sud-Est asiatico
 - E: Africa Occidentale
 - F e H: popolazioni indigene dell'America Centrale e del Sud-America
 - G: USA e Francia (in associazione al genotipo A)
- F è il genotipo più divergente

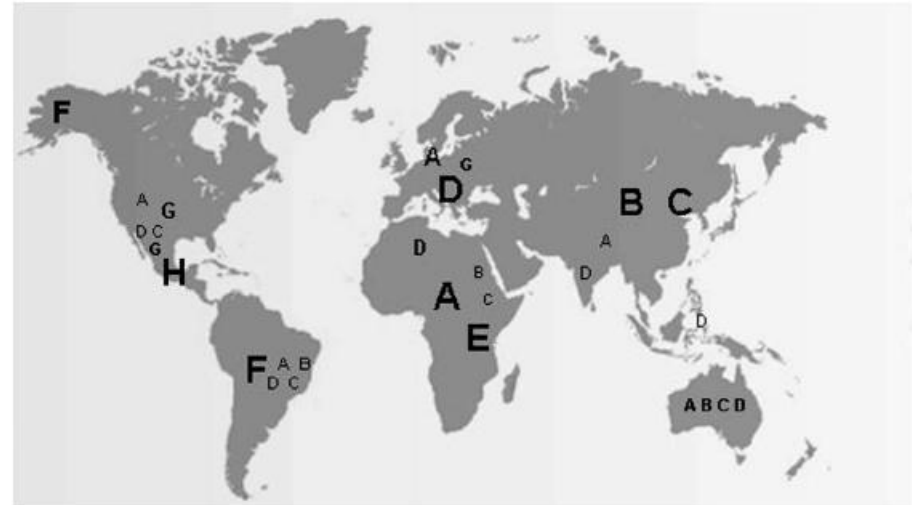
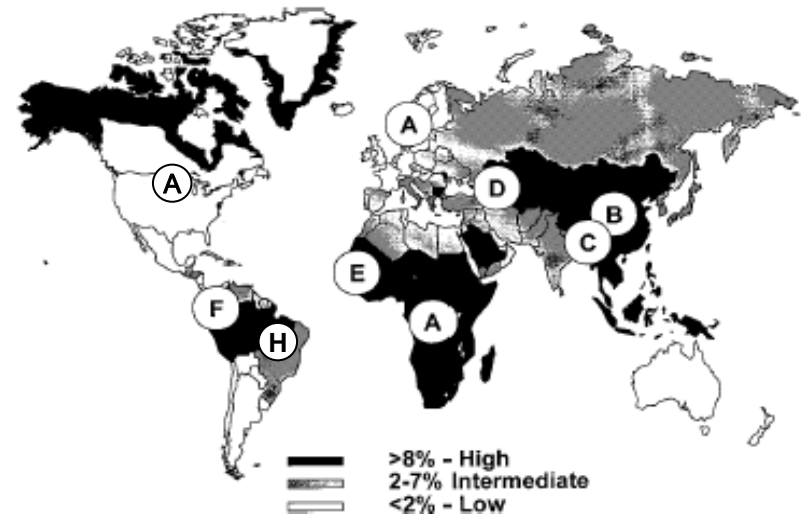


Fig. 3. Geographic distribution of hepatitis B virus genotypes. The bigger size of letter corresponds to the prevalent genotype in each region.



Variabilità genetica di HBV e clinica

- Le mutazioni nelle regioni promoter di core/precore sono le più comuni (D).
 - Mutazioni nel precore sono associate a forme gravi, HBeAg negative
 - Mutazioni nel core promoter sono associate a rapida progressione della malattia e ad aumentato rischio di HCC
- Mutanti nella regione RT della polimerasi sono un limite per trattamento con analoghi nucleosidici/nucleotidici
- Mutazioni nella regione X sono associate ad HCC
- Mutazioni nel determinante *a* dell'AgS sono associate a vaccine escape mutants

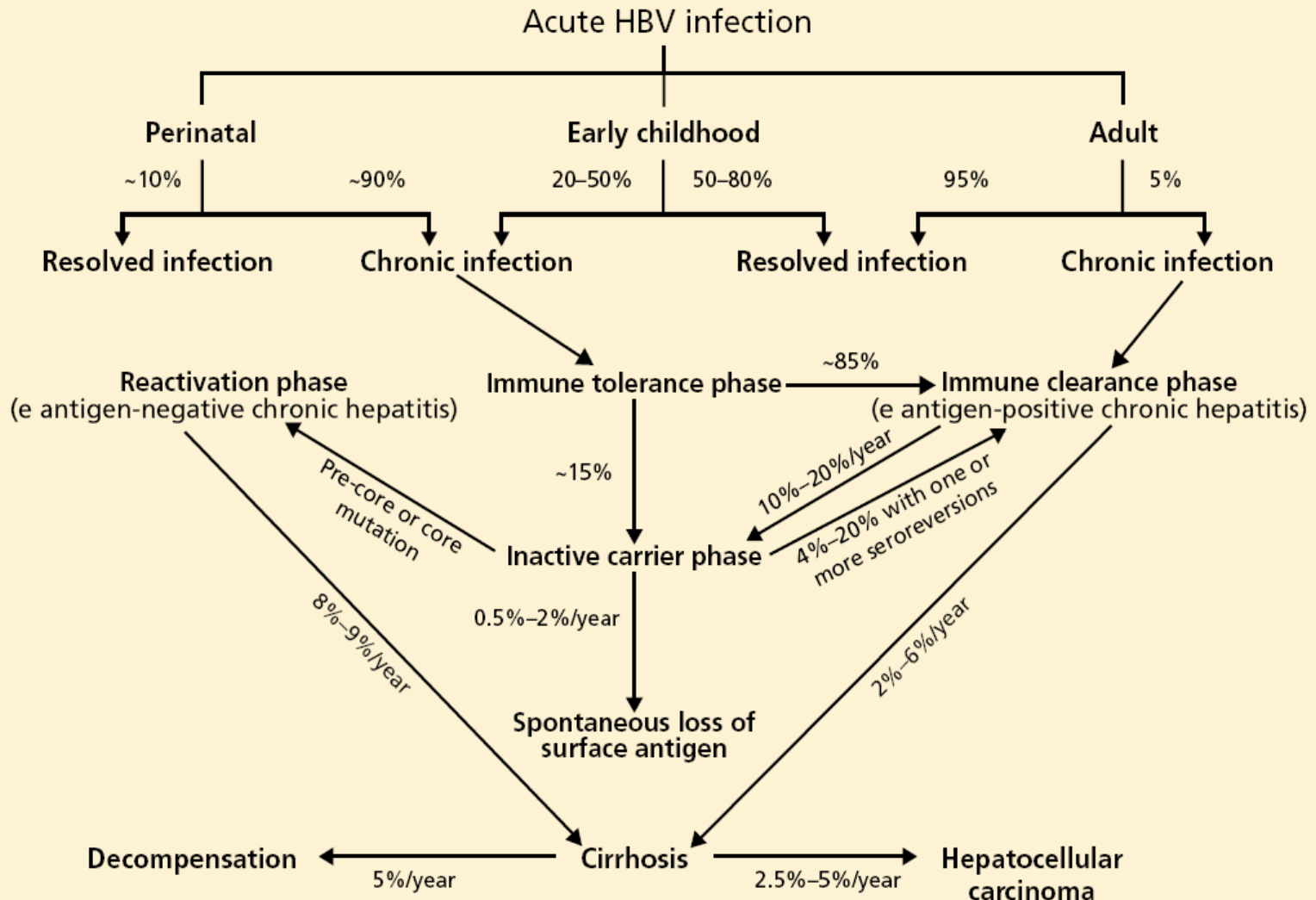
Patogenesi (1)

- HBV non è citopatico (?)
 - Danno epatico associato alla risposta immunitaria (CTL)
 - Alcune proteine di HBV come HBx e HBsP, possono indurre apoptosi
- Eliminazione virale:
 - Citochine prodotte da epatocita infetto: TNF- α , IFN- α e IFN- γ
 - Macrofagi, NK
 - Linfociti T8
 - Linfociti B

Patogenesi (2)

- Incubazione: 2-6 mesi (media 90 giorni)
- Guarigione: 90% dei casi
- Decorso fulminante: 0.1-1% dei casi.
- Patogenicità e probabilità di cronicizzazione dipendono dall'età del paziente.
- Dal 15 al 40% dei paziente con HB cronica sviluppano complicanze tardive gravi come cirrosi e carcinoma epatocellulare

Epatite cronica



Infezioni occulte da HBV

- Le infezioni occulte da HBV (OBI) sono caratterizzate dalla presenza di HBV DNA nel fegato di soggetti che sono negativi per HBsAg con i test correnti indipendentemente dalla dimostrazione di HBV DNA nel siero.
- Quando dimostrabile, il livello sierico di HBV DNA è molto basso (<200 IU/mL)
- Gli anticorpi possono essere presenti (anti-HBc e/o anti-HBs) o no (> 20 %)
- Se il livello di HBV DNA nel siero è simile alle infezioni “normali” da HBV non si tratta di OBI ma di negatività ai markers dovuta a mutazioni nel gene S non riconosciute dai test commerciali

Rilevanza delle OBI

Table 1 Scenarios in which occult hepatitis B virus infection is of clinical importance

After acute hepatitis B
Blood donation
Organ transplantation
Immunosuppression
Cryptogenic chronic liver disease
Hepatocellular carcinoma development

Rischio residuo attuale in Italia da trasfusioni

| | Incidenza / milione di donazioni | |
|-----|--|-----------------|
| HCV | 0.2 | 1: 5 milioni |
| HIV | 0.4 | 1: 2.5 milioni |
| HBV | 2.9 | 1: 282-357.000* |

HBV – sorgente dell'infezione

- Il virus è presente in:
 - Sangue
 - Saliva
 - Sperma
 - Secreti genitali
 - Liquidi biologici
- Il virus può sopravvivere nell'ambiente esterno per circa una settimana

HBV – TRASMISSIONE

- Trasmissione perinatale
- Trasmissione sessuale
- Trasmissione parenterale

Trasmissione perinatale

- Trasmissione al momento del parto
 - Olanda: 1.1% (Vaccine 1997;15: 1624)
 - Australia: 2,99% (Med J Aust, 2009 ;190: 489)
 - Iran: 3.83% (J Clin Virol 2010;49: 283)
 - Cina: 7.29% (Vaccine 2012; 30: 7118)
- Il parto cesareo riduce il rischio
 - ECS (1.4%) vs VD (3.4%)

HBV – soggetti a rischio

- Soggetti a rischio di infezione
 - Partner (etero- omo-) sessuali di portatori
 - Tossicodipendenti endovena
 - Conviventi di portatori
 - Pazienti in emodialisi
 - Viaggiatori in aree ad alta endemia
 - Personale sanitario

Prevalenza di HBsAg nel mondo

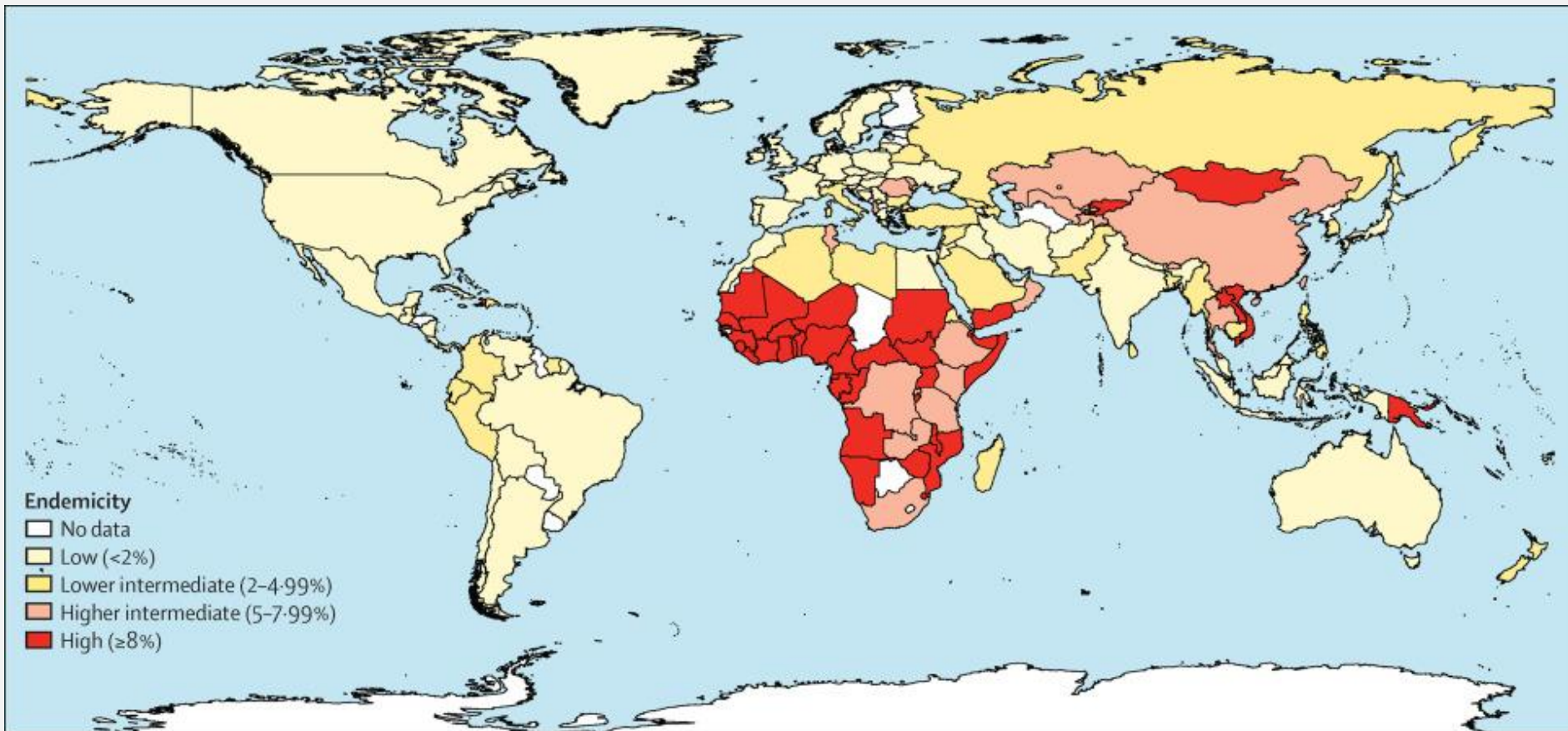


Figure 2. Global HBsAg endemicity (1957–2013)

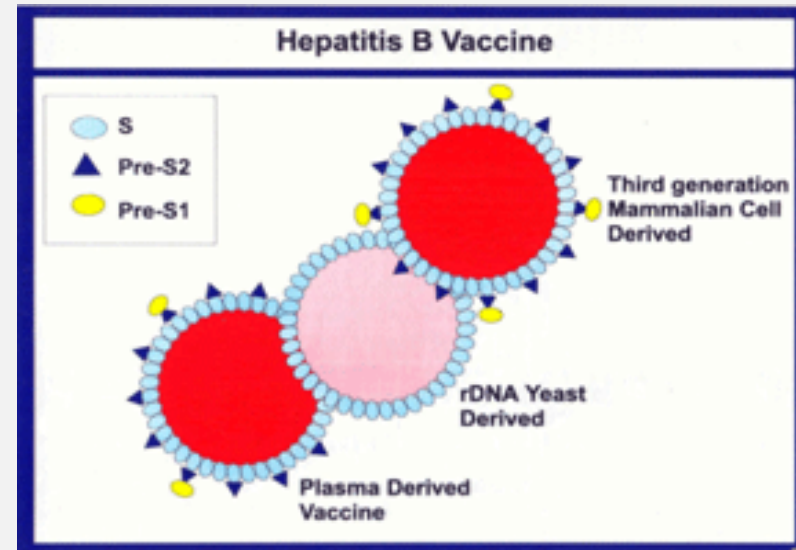
Trasmissione professionale

- Il rischio di trasmissione da singola puntura d'ago infetto è di:
 - 1-6% se il paziente fonte è HBeAg-
 - 22-40% se il paziente fonte è HBeAg+
- Il rischio di infezione da HBV nei dentisti è 3-10 volte superiore a quello della popolazione generale
- Diversi casi di trasmissione di HBV da personale infetto a pazienti sono stati segnalati nel recente passato

Vaccini

- 1980 – prima generazione, HBsAg da plasma-derivato da portatori, purificato e inattivato
- 1984 – seconda generazione, HBsAg, prodotto con tecnologia DNA ricombinante, prodotto in lieviti (non glicosilato)
- 1990 – terza generazione:
 - » Particelle PreS2/S prodotte in lievito
 - » Particelle PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO
 - » Particelle PreS1/PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO

I vaccini di terza generazione prodotti in cellule di mammifero sono più immunogeni, con tassi di sieroconversione di 88-98% dopo la prima e la seconda dose e con buone risposte anche in pazienti con insufficienza renale (94% vs 76% con vaccino plasmaderivato)



Vaccinazione in Italia

- 1983 – programma di vaccinazione mirata a gruppi a rischio, compresi il personale sanitario, i conviventi di HBsAg+, i nati da madre HBsAg+
- 1991 – vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti a 12 anni
- La copertura vaccinale negli adolescenti a livello nazionale era del 94% nel 1994 (95% nel 2003)
 - 98% Italia Settentrionale
 - 97% Italia Centrale
 - 70% Italia Meridionale

Vaccinazione

- Tre somministrazioni: tre dosi al tempo 0, 1 e 6 mesi
- Titolo protettivo ≥ 10 mIU/ml
 - Tra 2.1 e 10 mIU/ml, risposta insufficiente
 - Tra 10 e 100 mIU/ml, scarsa risposta
 - Sopra a 100 mIU/ml, buona risposta
 - Una diminuzione del titolo al di sotto di 10 mIU/ml dopo una iniziale buona risposta non pregiudica la copertura.

Vaccinazione

- Obbligatoria dal 1991
 - Nati da madre HBsAg-, a 3, 5 e 11-12 mesi di vita
 - Adolescenti a 12 anni (sospesa nel 2003)
 - Nati da madre HBsAg+, alla nascita, 1, 2 e 11 mesi di vita

Vaccinazione consigliata

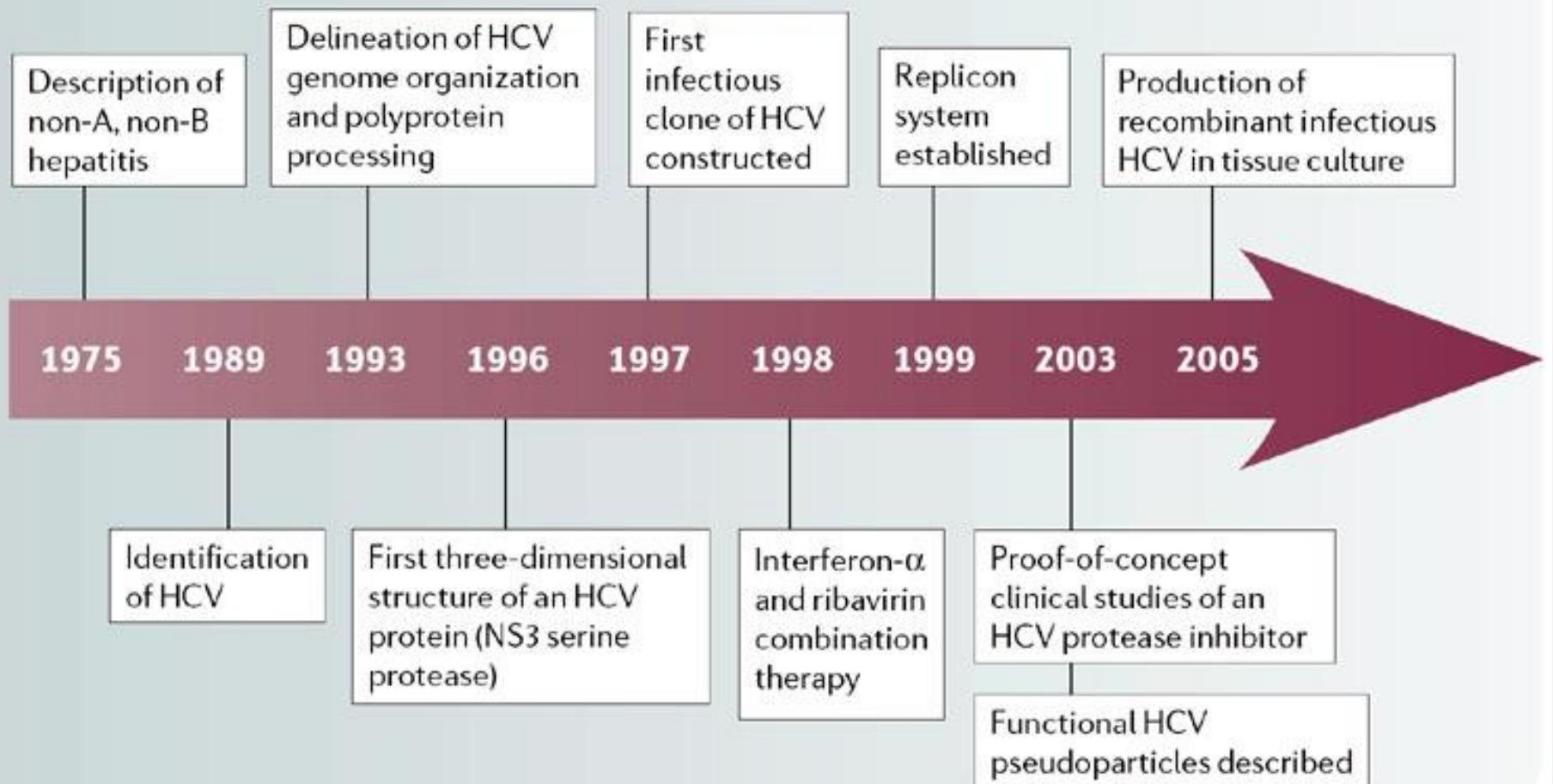
- Conviventi di soggetti HBsAg+
- Pazienti emofilici, politrasfusi, emodializzati
- Persone che operano nell'ambito sanitario: operatori sanitari, studenti, volontari, religiosi.
- Soggetti con esposizione parenterale accidentale
- Soggetti che si recano in aree ad elevata endemia
- Detenuti
- Soggetti con comportamenti a rischio (tossicodipendenti, omosessuali, prostitute/i)
- Personale della Polizia di Stato, ecc.
- Addetti ai servizi di raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti
- Personale addetto alla lavorazione di emoderivati
- Personale ed ospiti di Istituti per ritardati mentali

Profilassi post-esposizione

- Immunoglobuline specifiche (HBIG) entro le 24 ore
- Vaccinazione

HCV

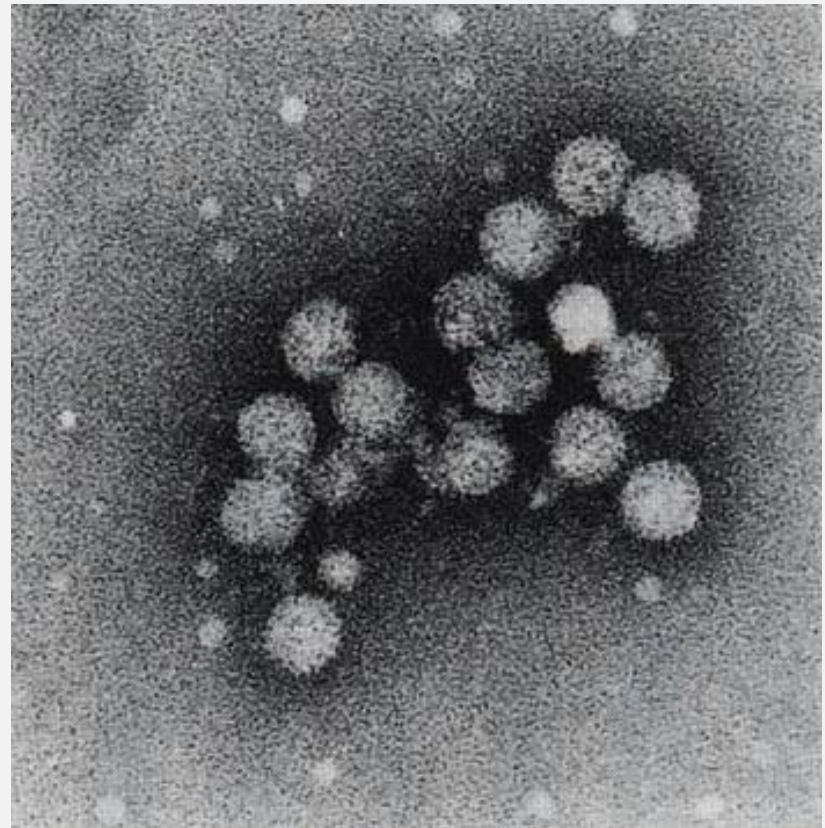
Timeline | Milestones in hepatitis C virus (HCV) research



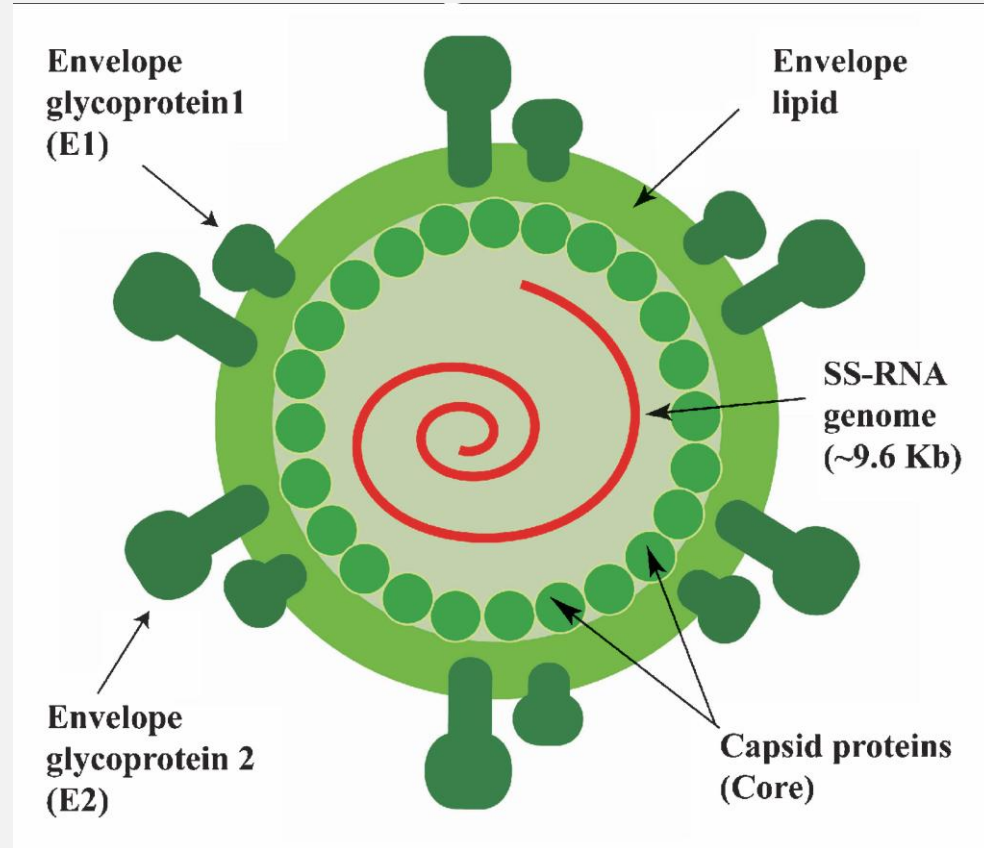
HCV

- Famiglia Flaviviridae
- 3 generi:
 - *pestiviruses* (animali)
 - *flaviviruses* (dengue, febbre gialla),
 - *hepaciviruses* (HCV)
 - 6 clade principali
 - >100 differenti sottotipi
 - Quasispecie

**Pazienti con genotipi 2 & 3
rispondono alla terapia tre volte
più di quelli con genotipo 1**

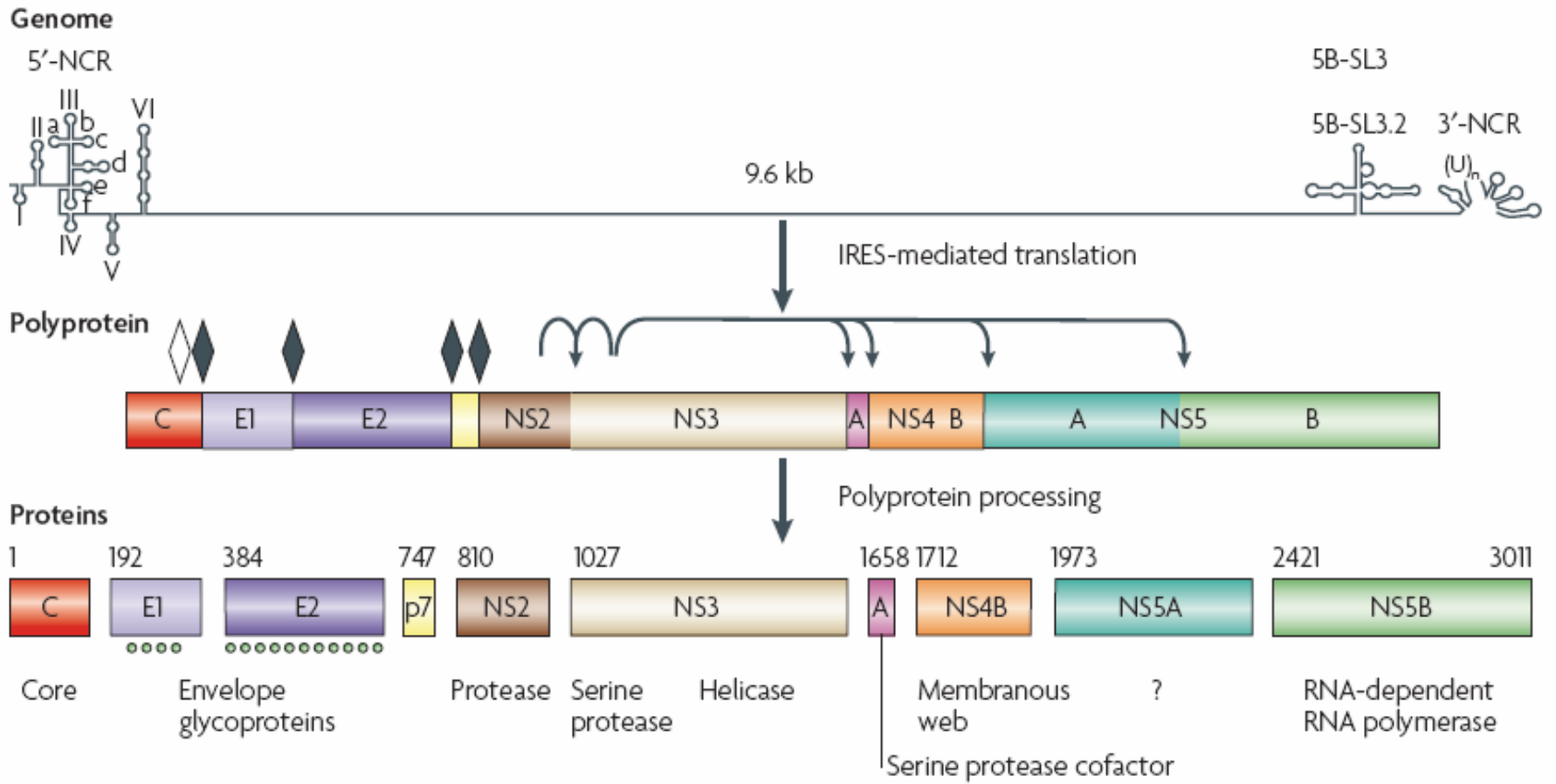


HCV - Struttura del virus



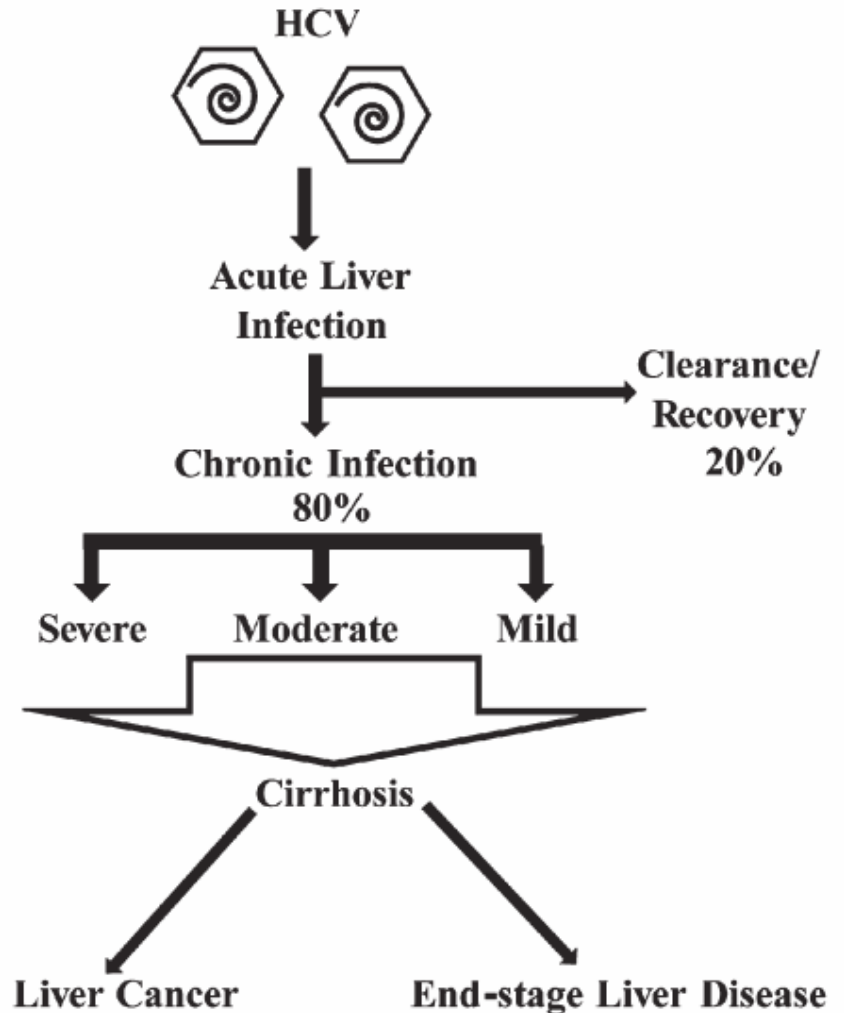
- Genoma RNA
 - Singola catena
 - Polarità Positiva
 - 9400 nucleotidi
- Virione:
 - Con mantello
 - Capside Icosaedrico
 - 40-60 nm in diametro

HCV



HCV

- Infezioni croniche da HCV si sviluppano nel 70%–85% delle persone infette;
- 60%–70% delle infezioni croniche presentano segni di malattia epatica.
- 10-20% delle infezioni croniche sviluppa cirrosi entro 10 anni (Alter, 1998)



Trasmissione

- Parenterale
 - L'incidenza di infezione in personale esposto è del 1.8% (range 0-7%)
- Sangue
- Meno frequenti:
 - Trasmissione verticale (2-8%)
 - Trasmissione sessuale (0.07% a/p)

Fattori di rischio

TABLE 1

Risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection

Injection drug use (past or present)

Receipt of clotting factor concentrates before 1987

Receipt of blood or blood components (red cells, platelets, fresh-frozen plasma)

Receipt of blood from an HCV-positive donor

Repeatedly elevated (or unexplained intermittently elevated) serum alanine aminotransferase levels

Long-term hemodialysis

Specific high-risk exposure to known HCV-positive blood in health care workers
(needlestick, mucosal exposure via "splash accident")

Human immunodeficiency virus infection

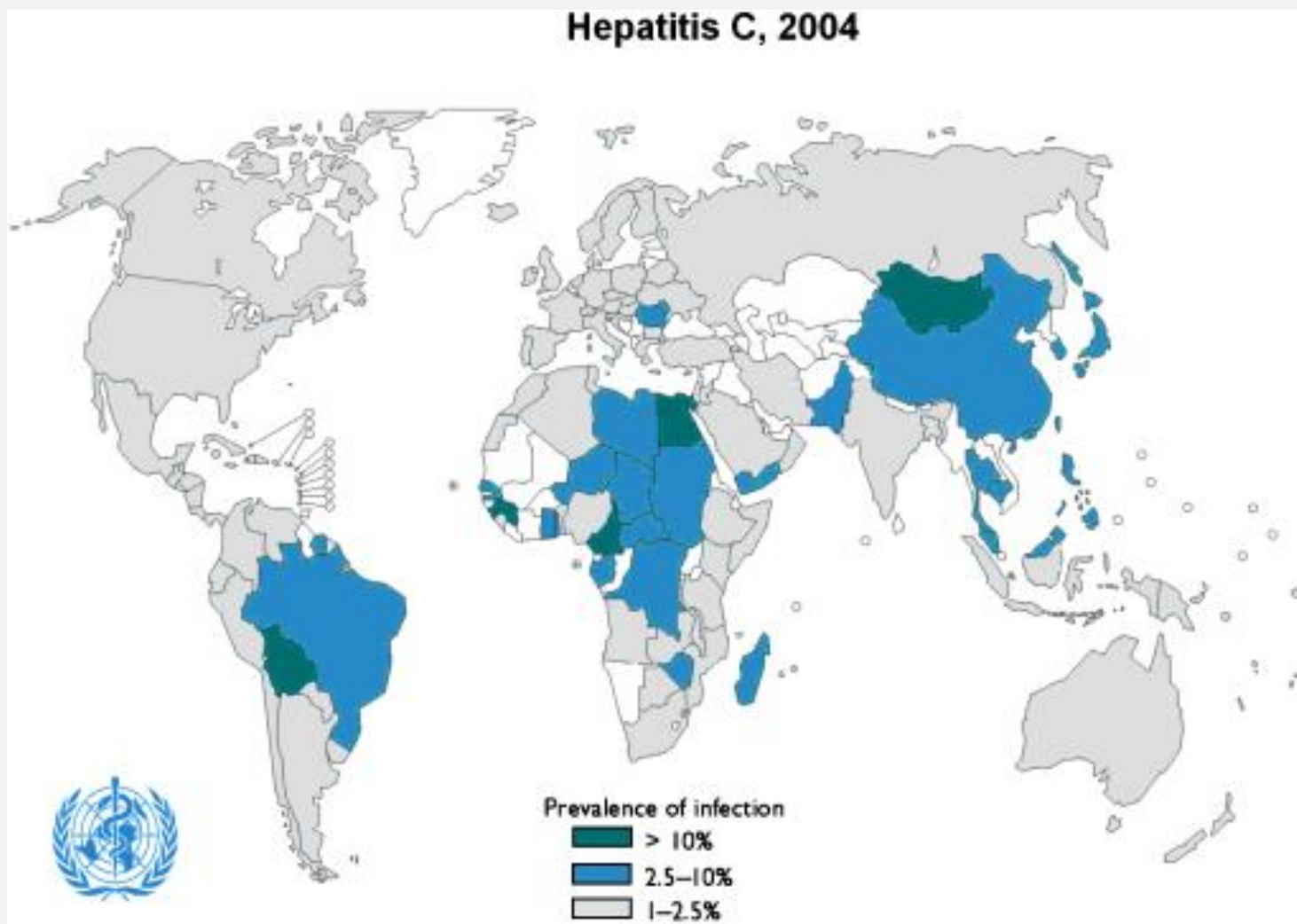
Being the child of an HCV-positive woman

History of multiple sex partners or sexually transmitted infections

Il bollitore di siringhe!



Prevalenza di HCV

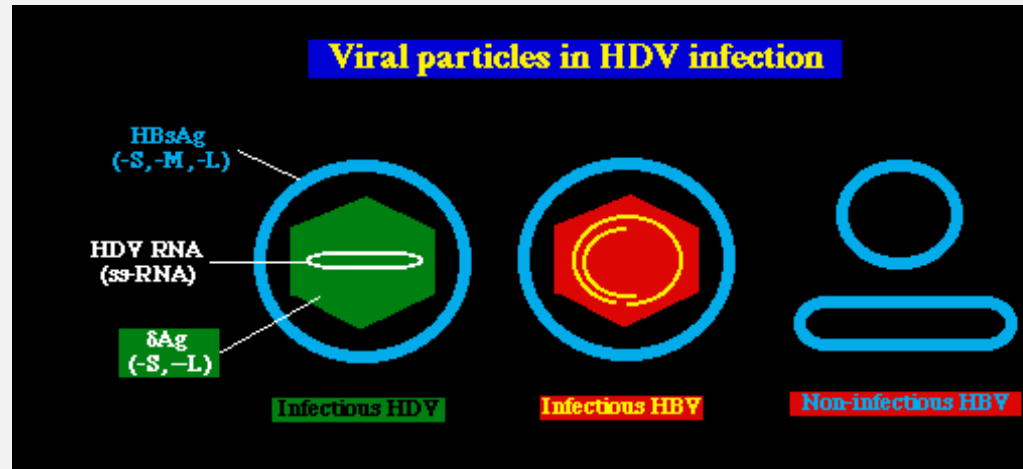


Inattivazione

- A 37°C sopravvive per due giorni e a TA ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) per 16 giorni, è relativamente stabile a 4°C senza perdita di infettività dopo 6 settimane.
- Viene inattivato a 60°C in 8' e a 65°C in 4' ma a 56°C sono necessari 40'
- Raggi UV inattivano HCV in 2 min.
- Formaldeide, glutaraldeide, detergenti ionici inattivano rapidamente il virus

HDV

- Nel 1977, Mario Rizzetto scopre un nuovo antigene in epatociti di pazienti con epatite cronica di tipo B.
- Questo antigene era parte del virus dell'Epatite D.
- HDV è un virus satellite che necessita il virus HBV come virus helper per le proteine dell'envelope.
- HDV è associato con forme più gravi di epatite virale e con una elevata incidenza di cirrosi nelle infezioni croniche.



HDV

- Famiglia: Non collocabile in nessuna famiglia.
- Genere: Deltavirus
- Specie: Virus Epatite Delta (HDV)
- Il genoma è costituito da ssRNA senso negativo, può esistere in forma circolare o lineare di 1678 nucleotidi, si avvolge in strutture simili a bastoncelli dsRNA.
- Virione sferico di 36nm - 24kDa antigene delta; l'envelope è costituito da HBsAg
- La replicazione del virus dipende dalla coinfezione con HBV

Distribuzione geografica di HDV e dei suoi genotipi

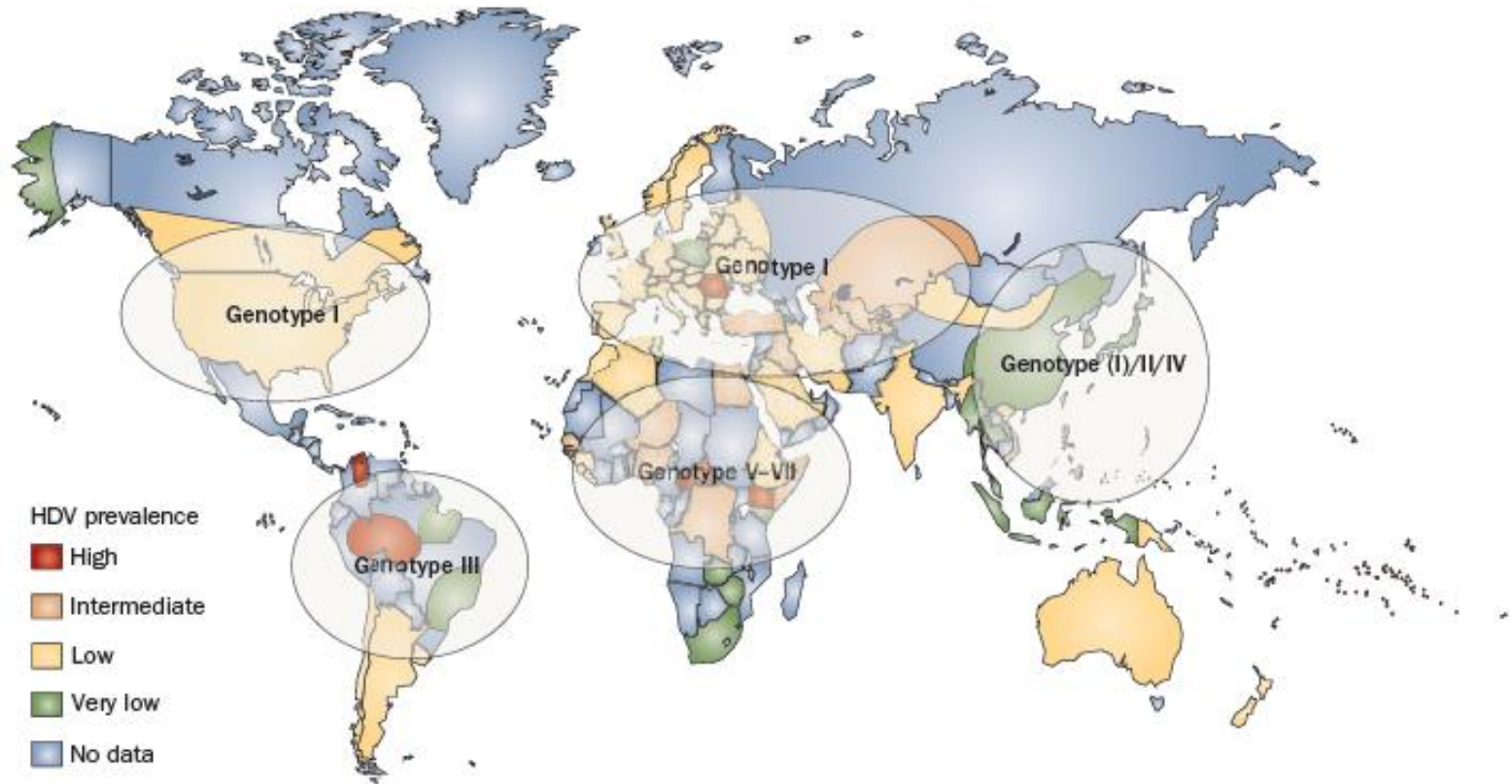
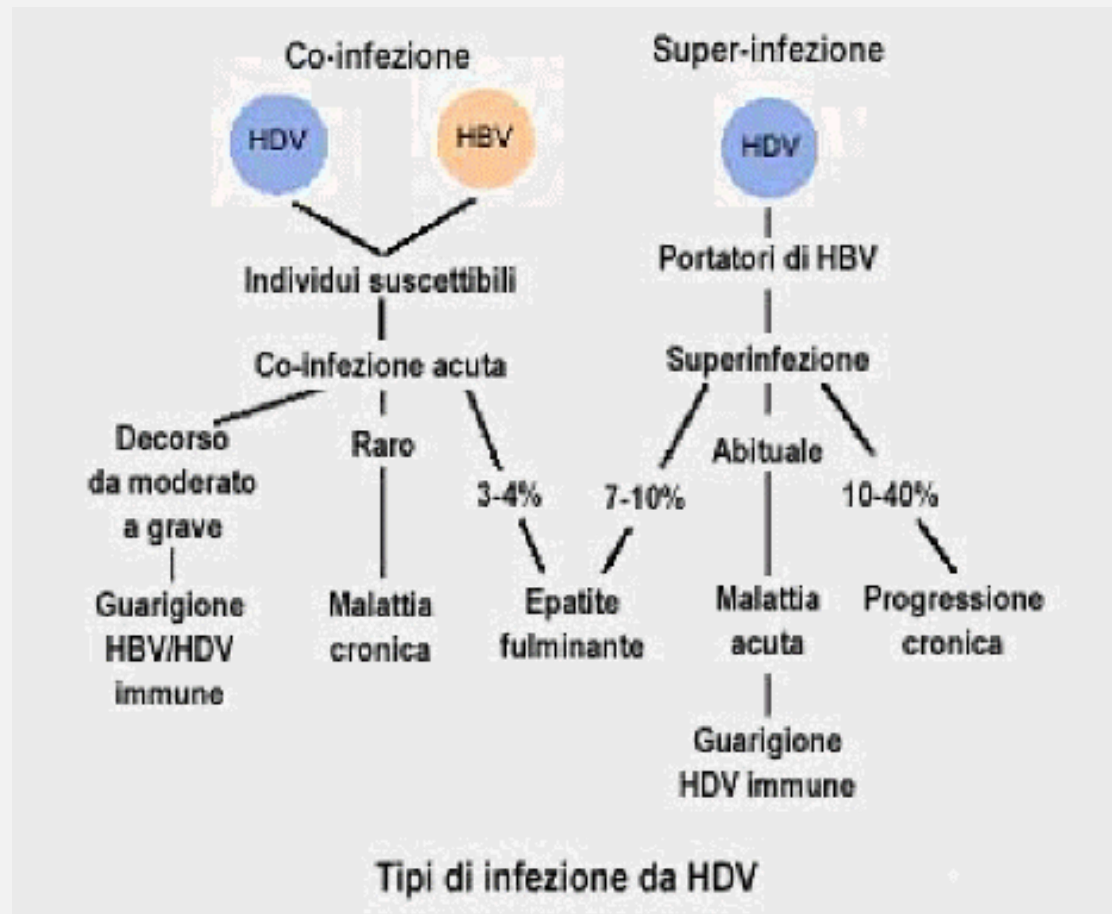


Figure 1 | Global epidemiology of HDV infection according to viral genotype. HDV genotype 1 is the most frequent genotype and is distributed throughout the world, especially in Europe, the Middle East, North America and North Africa. By contrast, HDV genotype 2 is observed in the Far East, and HDV genotype 3 is seen exclusively in the northern part of South America. Abbreviation: HDV, hepatitis D virus.

Tipi di infezione HDV



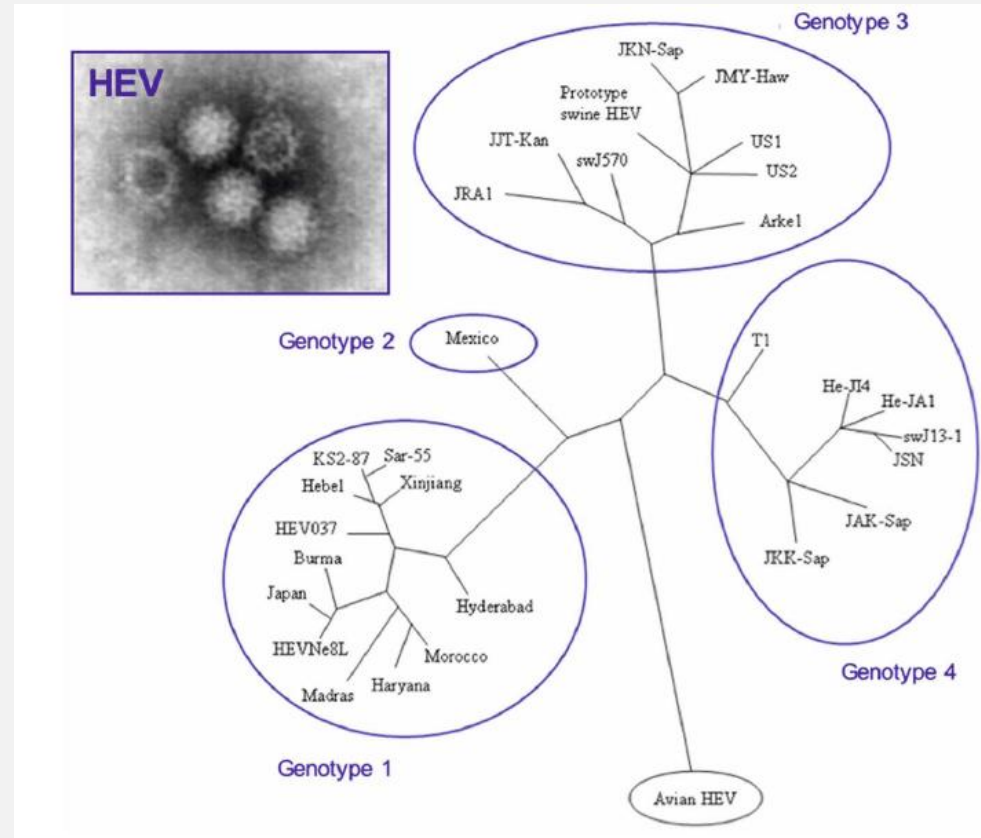
HDV

Key points

- Hepatitis D occurs only in individuals positive for the HBV surface antigen (HBsAg) as hepatitis D virus (HDV) is a defective RNA viroid that requires HBsAg for transmission
- Chronic HDV infection is associated with a severe course of hepatitis that frequently leads to rapid fibrosis progression, hepatic decompensation and the development of hepatocellular carcinoma
- HDV infection is particularly frequent among immigrant populations from regions where HDV is endemic, such as Central Africa, Eastern Turkey, Central Asia, some Eastern European countries and the Amazonian region of Brazil
- Only IFN- α has proven antiviral activity against HDV and treatment with PEG-IFN- α leads to HDV clearance in about 25% of patients

HEV

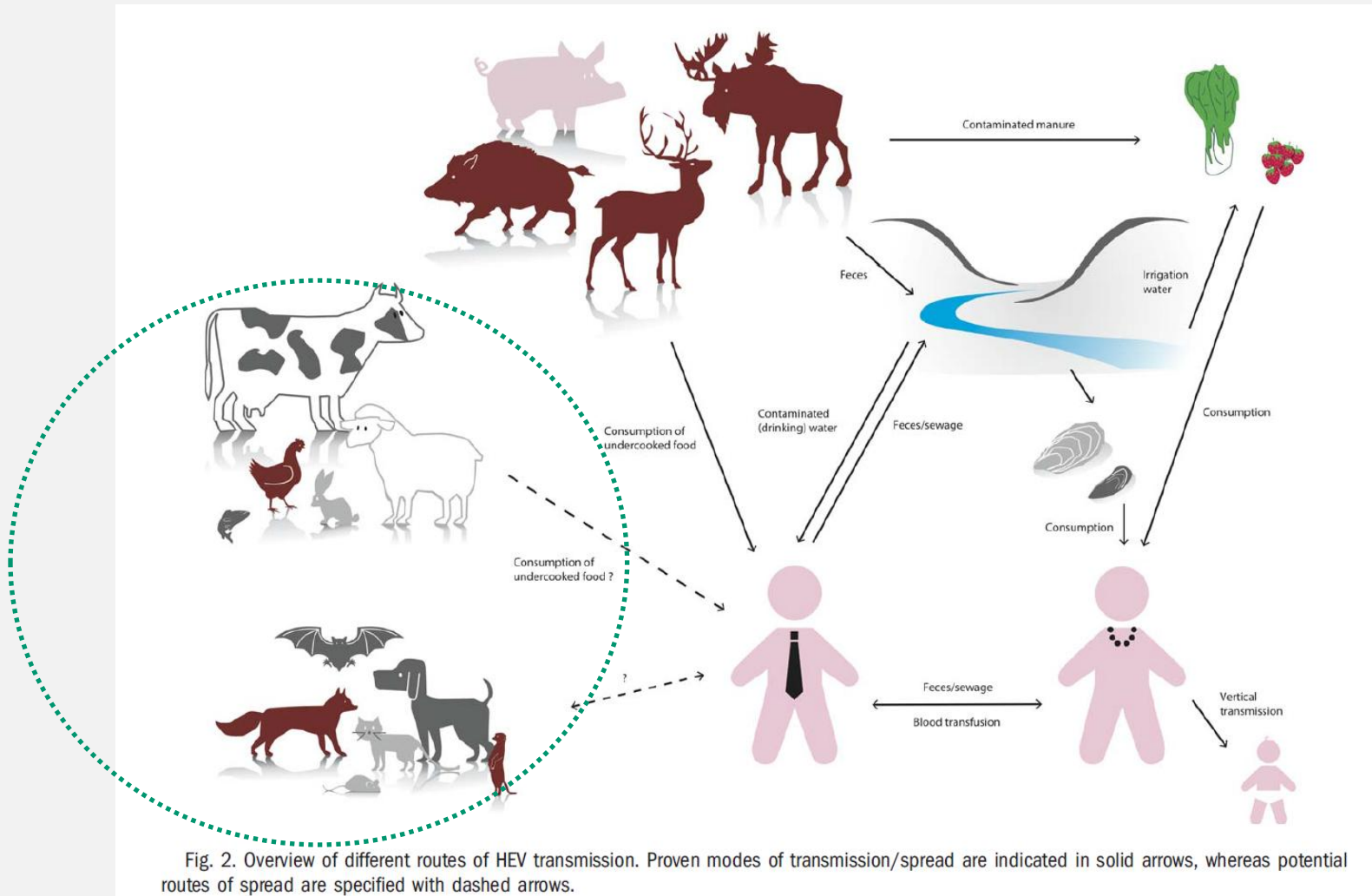
- Famiglia Hepeviridae
- 4 genotipi
- Capside sferico di 27-34 nm
- Genoma RNA monocatenario polarità positiva di ~7.2 kb.



Epidemiologia

- Incubazione: circa di 40 gg (2-10 settimane)
- La viremia è transitoria, nella fase preitterica e scompare alla comparsa dei sintomi (eccetto cronicizzazione)
- L'eliminazione fecale comincia pochi giorni prima dell'ittero (in media 5) e si riduce dopo 2-3 settimane
- Nei paesi ad alta endemia la trasmissione è prevalentemente di tipo fecale-orale con acqua e cibi contaminati.
- Nei paesi a bassa endemia trasmesso da animali (zoonosi)
- È descritta la trasmissione in utero dell'infezione che può verificarsi dal 23 al 50% ed è spesso associata ad aborto e/o morte neonatale
- La letalità in gravidanza è molto alta e può arrivare al 15-20%
- La cronicizzazione dell'epatite è stata recentemente descritta ma solo per il genotipo HEV Gt3. La cronicizzazione è stata osservata nei pazienti immunodepressi.

Vie di trasmissione dell'epatite E



Distribuzione dei genotipi HEV

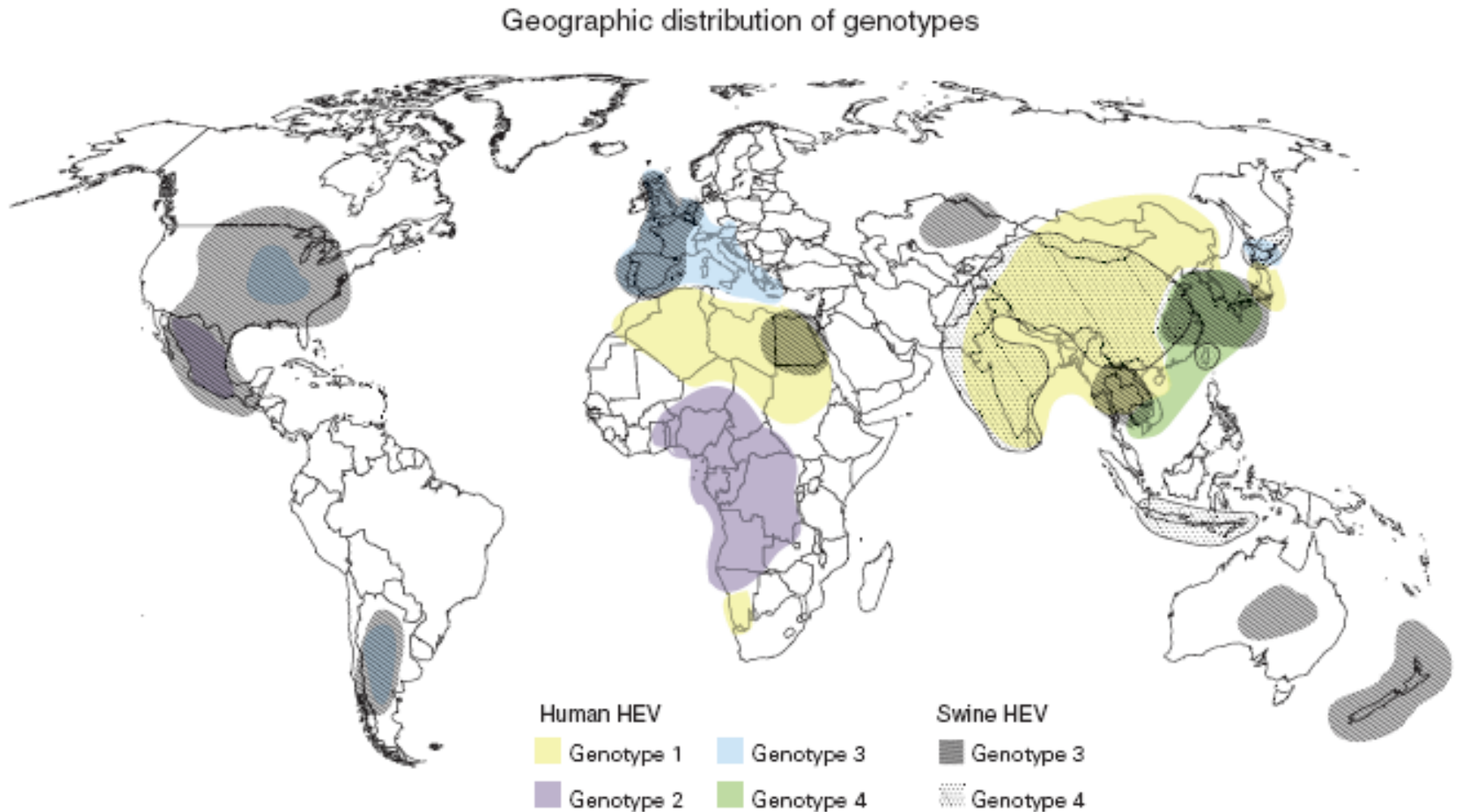









Figure 3 Map showing geographical distribution of hepatitis E virus genotypes among (a) human isolates, and (b) swine isolates. (Modified from Purcell and Emerson. *J. Hepatol.* 2008; **48**: 494-503.)








Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

| GENOTYPE | SUBTYPE | ORIGIN | COUNTRY |
|----------|---------|---|---|
| 1 | a |  | India, Pakistan, Vietnam, Japan, Burma, Nepal, Spain |
| | b |  | China, Bangladesh, Pakistan, Haiti, Cuba |
| | c |  | China, Japan, India, Kyrgyzstan, Uzbekistan |
| | d |  | Algeria, Morocco |
| | e |  | Namibia, Egypt, Sudan, Chad, Djibouti, Algeria, Spain. |
| GENOTYPE | SUBTYPE | ORIGIN | COUNTRY |
| 2 | a |  | Mexico |
| | b |  | Nigeria, Chad, Central African Republic, Democratic Republic of Congo, Egypt, Namibia |

Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

| GENOTYPE | SUBTYPE | ORIGIN | COUNTRY |
|----------|---------|--|--|
| 3 | a |    | EEUU, Spain, Japan, Korea, China, Cuba, Netherlands, Germany, Canada, Democratic Republic of Congo |
| | b |     | Japan, China, Canada. |
| | c |  | Netherlands, France, Germany |
| | d |  | Taiwan. |
| | e |    | Greece, France, Spain, United Kingdom, Japan, Thailand |
| | f |   | Spain, Japan, Greece, France, Netherlands, United Kingdom, New Caledonia, Thailand |
| | g |  | Kyrgyzstan |
| | h |  | Italy, New Zealand, Uruguay |
| | i |  | Argentina, Austria, Bolivia, Uruguay |
| | j |  | Canada, Australia, Mexico |

Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

| GENOTYPE | SUBTYPE | ORIGIN | COUNTRY |
|----------|---------|---|---|
| 4 | a |  | China, Taiwan |
| | b |  | China, Japan, Indonesia, Vietnam, Taiwan, Belgium |
| | c |  | China, Japan |
| | d |  | China, Italy |
| | e |  | India |
| | f |  | Japón, Vietnam, Germany |
| | g |  | China |

Sieroprevalenza per HEV in Europa - donatori di sangue

| Paese | test | Sieroprevalenza % |
|---------------|----------------|-------------------|
| Svezia | Abbott | 9,3 |
| Inghilterra | Genelabs | 16-25 |
| Germania | Mikrogen | 6,8-11,0 |
| Francia | Genelabs | 3,2-16,6 |
| Svizzera | Genelabs | 4,9 |
| Spagna | DiaPro, Abbott | 1,1-3,9 |
| Portogallo | Abbott | 4,0 |
| Serbia | In house | 15,0 |
| Italia | DiaPro | 1,3 |

Prevalenza del HEV in Europa

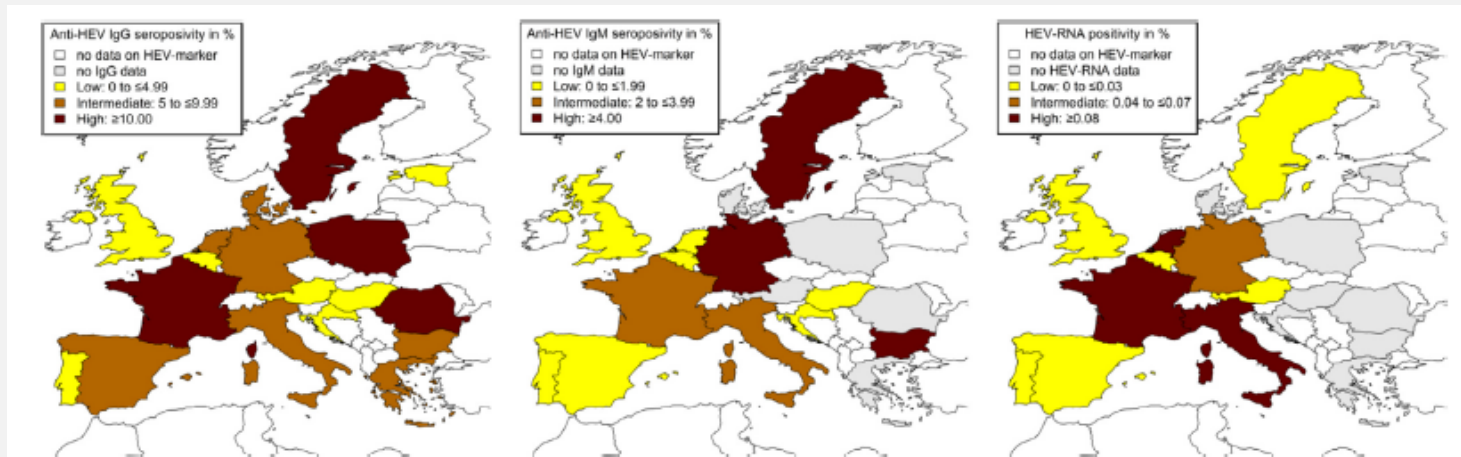


Fig. 2. Adjusted anti-HEV IgG, IgM and HEV-RNA positivity by EU/EEA country. Anti-HEV IgG and IgM estimates adjusted for applied assay, underlying study population and midpoint of age-range. HEV-RNA estimates adjusted for applied assay and underlying study population.

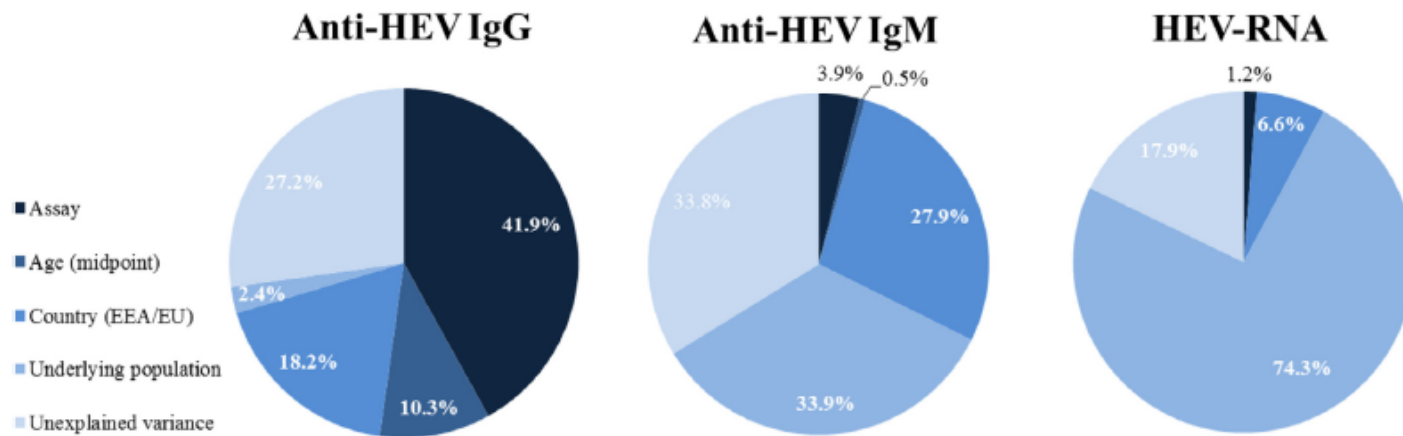


Fig. 3. Importance of variables for HEV seropositivity by infection marker. Based on deviance in multivariable regression models.