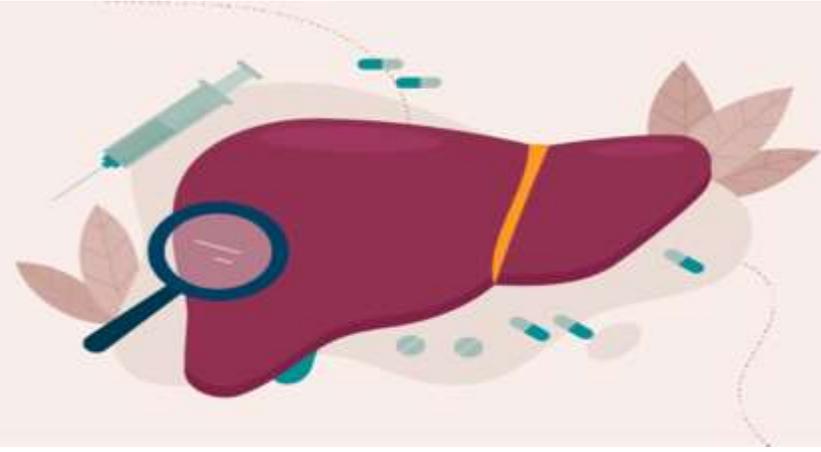


# KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2026

13-15 ŞUBAT 2026  
Adalya Elite Lara / Antalya

 **VHÇG** KLİMİK DERNEĞİ VİRAL  
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



# HEPATİT E: GÖZDEN GEÇİRME

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

# Sunum Planı

- 
- An illustration of a person in a yellow shirt and black pants standing next to a whiteboard. The person is pointing at the whiteboard with their right hand. On a wooden table in front of them is a laptop and a mug. To the left of the table is a potted plant with blue leaves. In the background, there is a window with two panes.
- Virolojik Özellikler
  - Epidemiyoloji
  - Bulaşma yolları
  - Klinik
  - Özel hasta grupları
  - Tanı ve Tedavi yöntemleri
  - Korunma ve Önleme

# Dr Reddy's Laboratories launches hepatitis E vaccine Hevaxin in India

The company said Hevaxin is the only hepatitis E vaccine indicated for active immunisation against HEV infection



Renault Clío  
Renault Clio3 buya taw  
Renault Turkiye



Dr Reddy's launches Hevaxin, India's only DCGL-approved hepatitis E vaccine. The National Viral Hepatitis Control Programme. | Represented by

BS Reporter | 2 min read | Last Updated: Jan 06, 2026 | 8:49 PM IST

## Society

### When the Floodwaters Rise, the Risk of Hepatitis



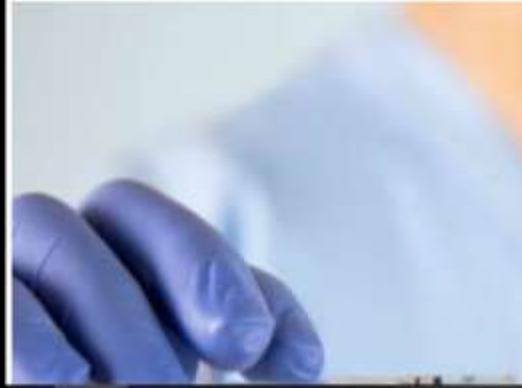
Floods displace rats from drains and sewer systems, pushing them into public areas.

By: [Sonny Inbaraj Krishnan](#) | January 20, 2026, 10:00 AM

## Delhi-NCR on high alert as hepatitis A and E cases soar by 40% - experts warn who's most at risk

Hepatitis A and E outbreak in Delhi: Delhi-NCR on high alert as hepatitis A and E cases this monsoon. Experts warn street food are driving the seasonal outbreak, especially among women.

Written by [Health Desk](#)  
July 29, 2025 11:31 IST



## Outbreak News Today

EUROPE

### Finland reports large increase in hepatitis E, possibly linked to meat sausage

ROBERT HERRIMAN  
MAR 13, 2024



Share

The Finland Institute of Health and Welfare (THL) is reporting a dramatic increase in hepatitis E cases in 2024 to date.

In the first two months of the year, officials report 92 hepatitis E cases have been reported. To put this in perspective, 33 cases were reported in all of 2023.



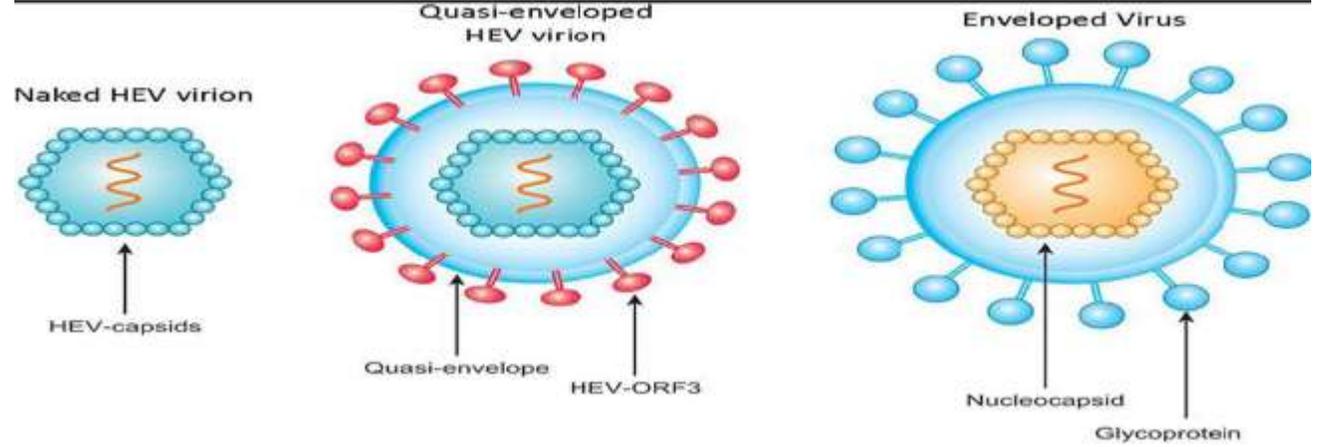
# Hepatit E

- Hepatit E virüsü (HEV) infeksiyonundan kaynaklı karaciğer i
- HEV, 2021 yılında dünya genelinde
  - **3450 ölüm**
  - **19.47 milyon akut hepatit E vakası**
- Akut hepatitle ilişkili küresel engelliliğe ayarlanmış yaşam yıllı (**DALY**) kayıplarının %5.4'ünden sorumlu



- Hastalık yükünü ve sağlık hizmetleriyle ilişkili müdahalelerin etkililiğini ölçmede kullanılan birim
- Sağlıklı yaşam kaybını ölçmektedir

# Virolojik Özellikler



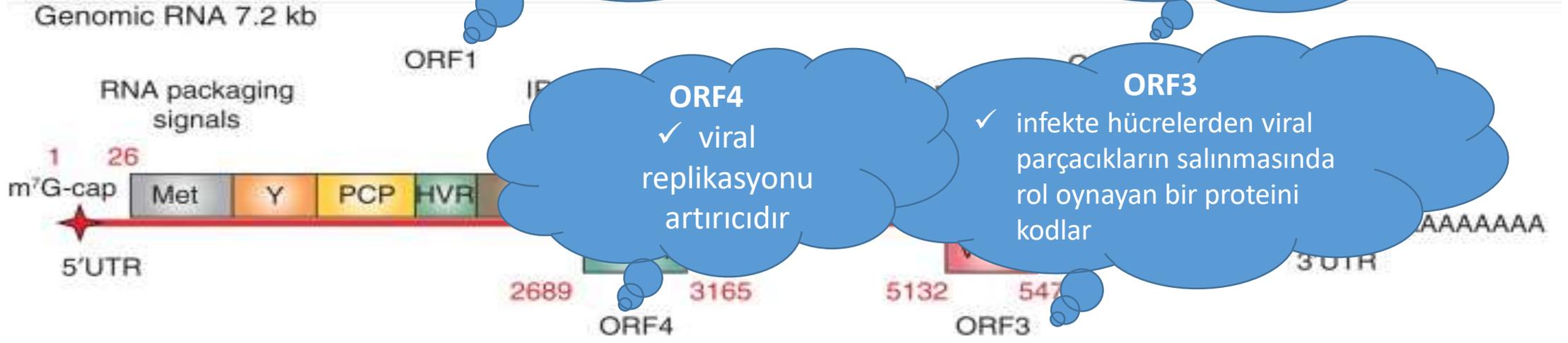
- *HEV*
- *Hepeviridae* ailesindeki *Hepevirus* cinsinin tek üyesi
- Küçük çaplı (yaklaşık 27–34 nm)
- İkozahedral, zarfsız (kan dolaşımında geçici olarak zarflı form gösterebilir)
- Pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsü
- Hepatotropik, ancak ekstrahepatik replikasyon da bildirilmiştir

# HEV Genom

✓ Üç açık okuma

**ORF1**  
✓ Viral genomun replikasyonunda rol oynayan fonksiyonel alanları kodlar  
✓ Bunlar arasında bir metil transferaz, varsayımsal bir proteaz, bir RNA helikaz ve bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) bulunur

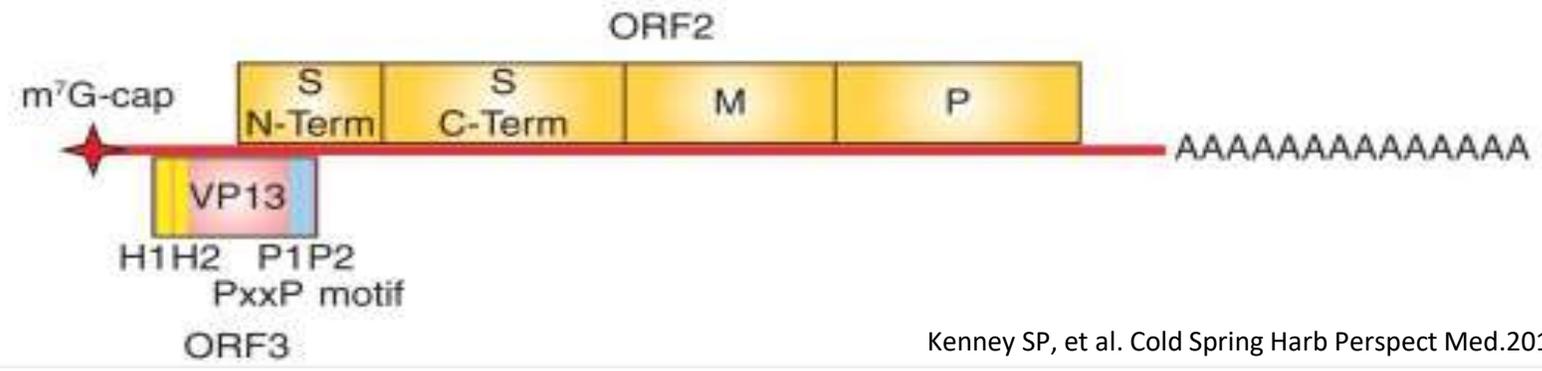
**ORF2**  
✓ viral kapsid yapısal proteinlerini kodlar



**ORF4**  
✓ viral replikasyonu artırıcıdır

**ORF3**  
✓ infekte hücrelerden viral parçacıkların salınmasında rol oynayan bir proteini kodlar

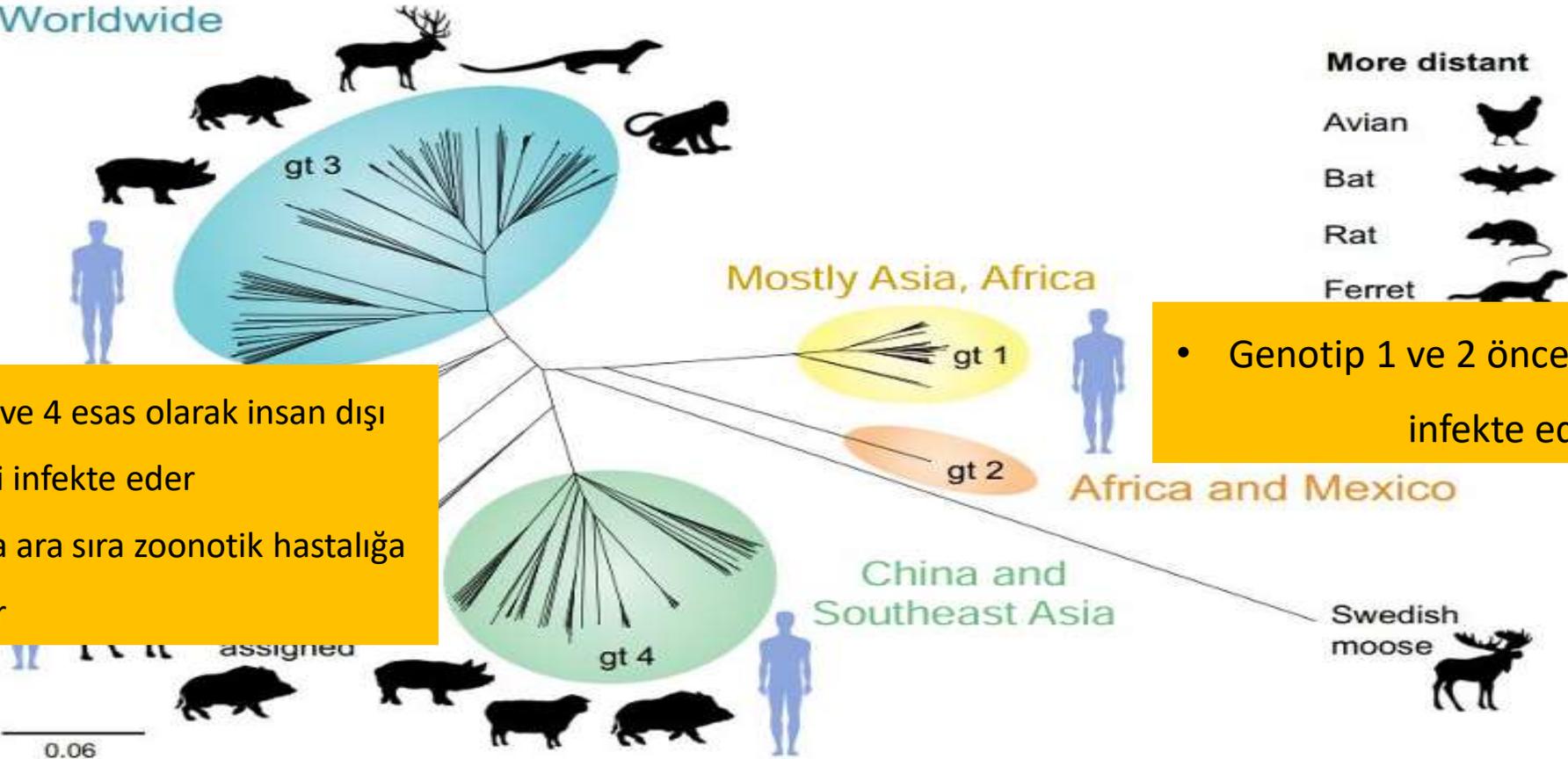
Bicistronic subgenomic RNA 2.2 kb



# Phylogenetic relationship of hepeviruses identified in various hosts

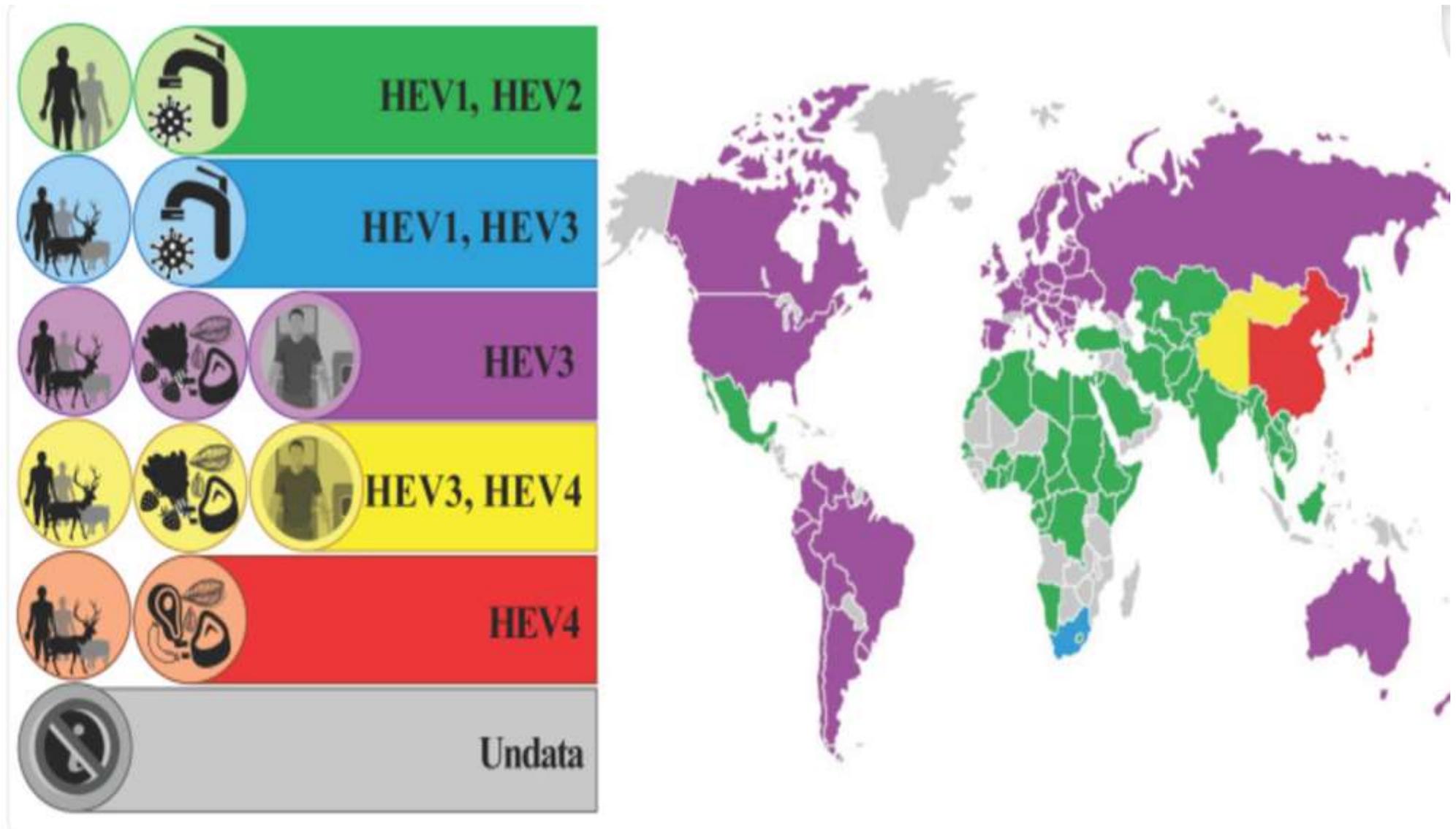


Worldwide



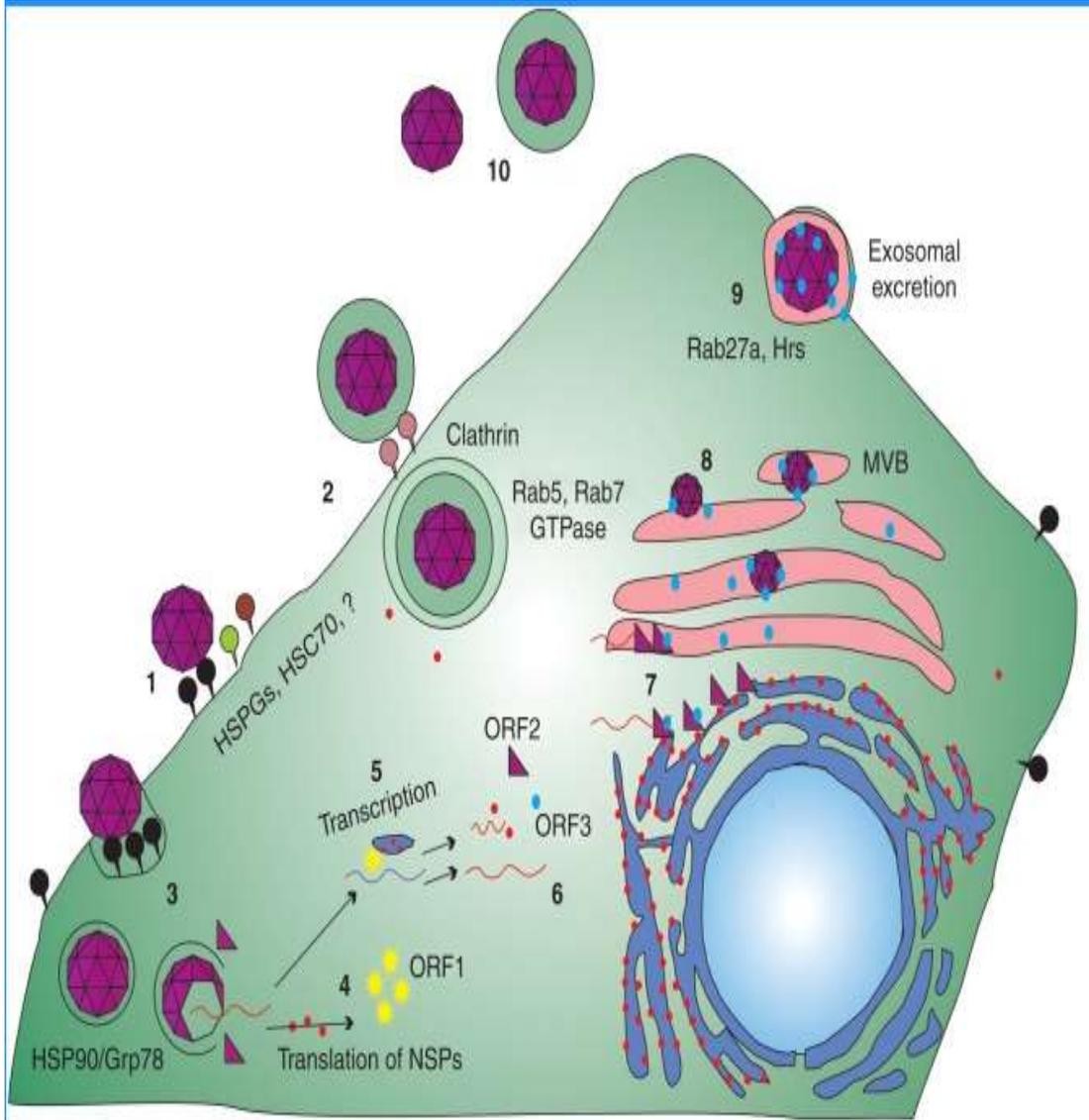
- Genotip 3 ve 4 esas olarak insan dışı memelileri infekte eder
- İnsanlarda ara sıra zoonotik hastalığa neden olur

- Genotip 1 ve 2 öncelikle insanları infekte eder

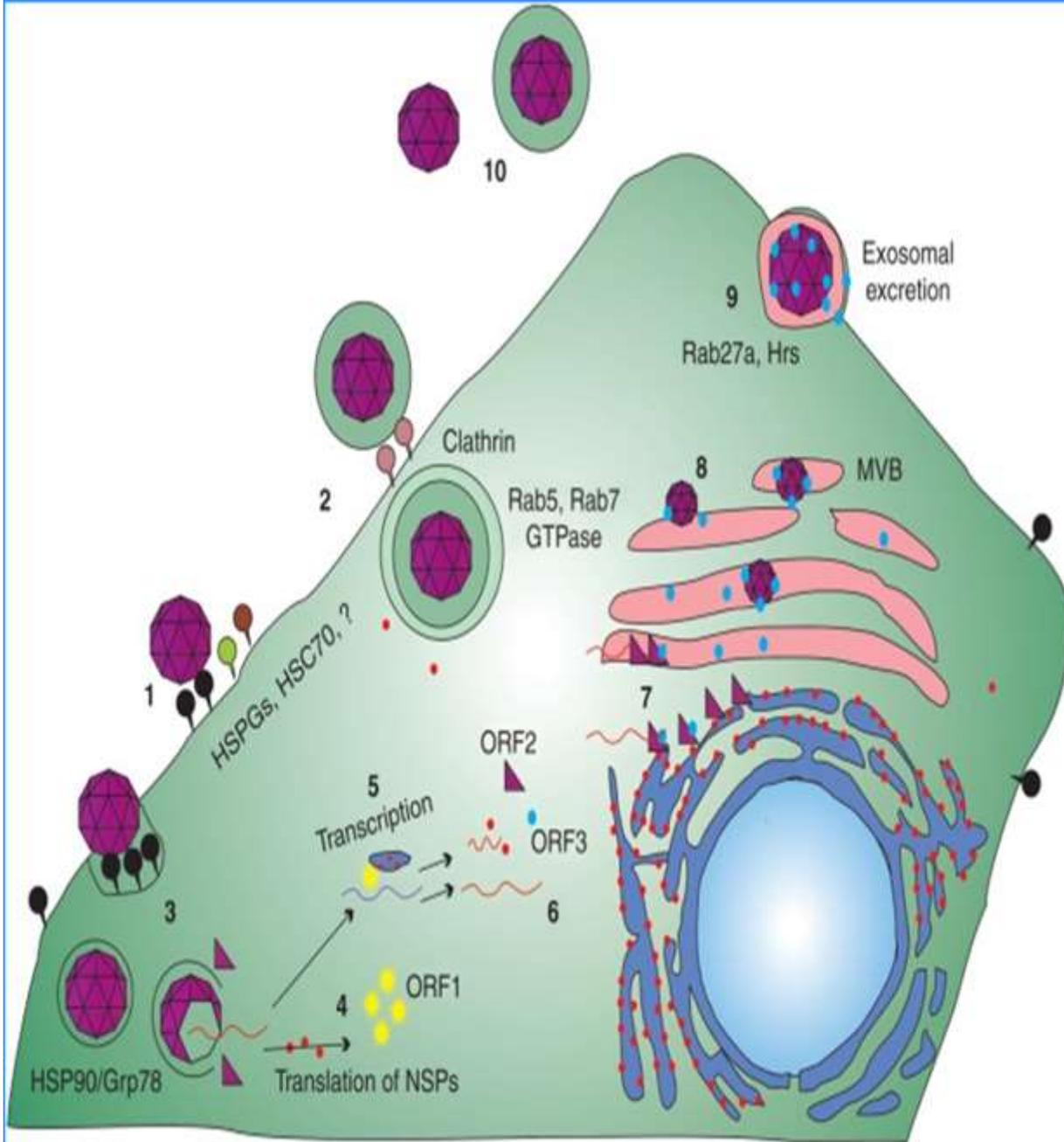


Geographical distribution of HEV genotypes and its reservoirs, and route of transmission.

# Hepatit E virüsünün (HEV) yaşam döngüsü



1. Zarfsız HEV hücresel reseptörlere (klatrin) bağlanır ve hücreye alınır
2. Bu giriş yolu, Rab 5 ve Rab7 GTPaz larına bağlı görünmektedir
3. HSP90 ve Grp78 dahil olmak üzere ısı şoku proteinlerinin, genom salınımı bölgelerine taşımada rol oynamakta
4. Sitoplazmaya salındıktan sonra, pozitif iplikli genomik RNA, ORF1 yapısal olmayan poliprotein için mRNA görevi görür



5. ORF1 içindeki yapısal olmayan proteinler, pozitif iplikli RNA genomunu negatif iplikli bir ara ürüne dönüştürür

6. Konak ribozomları, ORF2 ve ORF3 proteinlerine çevirir

7. ORF2, genomik RNA'ya bağlanır

8. ORF3 proteini konak vakuoler proteinlerle etkileşim yoluyla tomurcuklanarak zarla ilişkili hale gelir

9. Hücre zarı, zarflı vironların ekzomal salınımı için son bölge görevi görür

10. HEV enfekte hücre dışına salınır

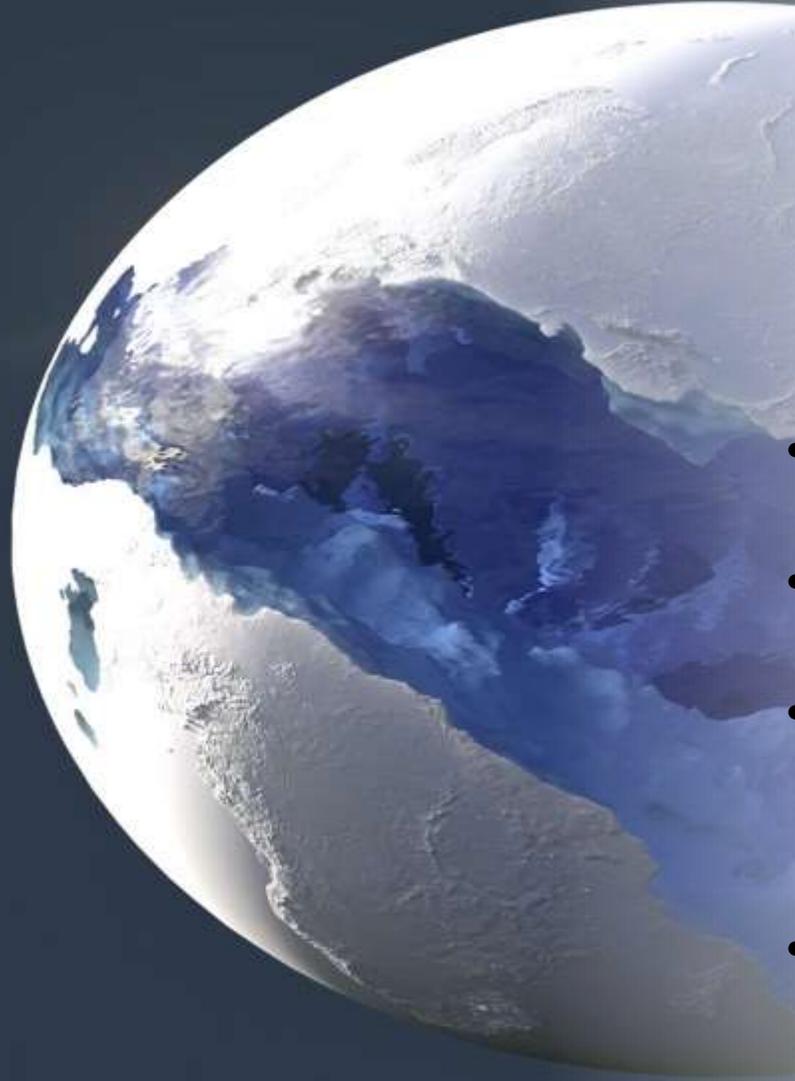
# Epidemiyoloji



Bağırsak yoluyla bulaşan bu viral hepatitin ilk kanıtı, 1970'lerin sonlarında Hindistan'ın Keşmir bölgesinde su kaynaklı bir hepatit salgınından ortaya çıktı. Hintli Dr. Mohammad Sultan Khuroo, etkilenen hastalarda akut hepatit A'nın serolojisinin (-) olduğunu ve bilinmeyen bir viral etkeni işaret ederek bu yeni hepatit türünün tanımlanmasına yardımcı oldu

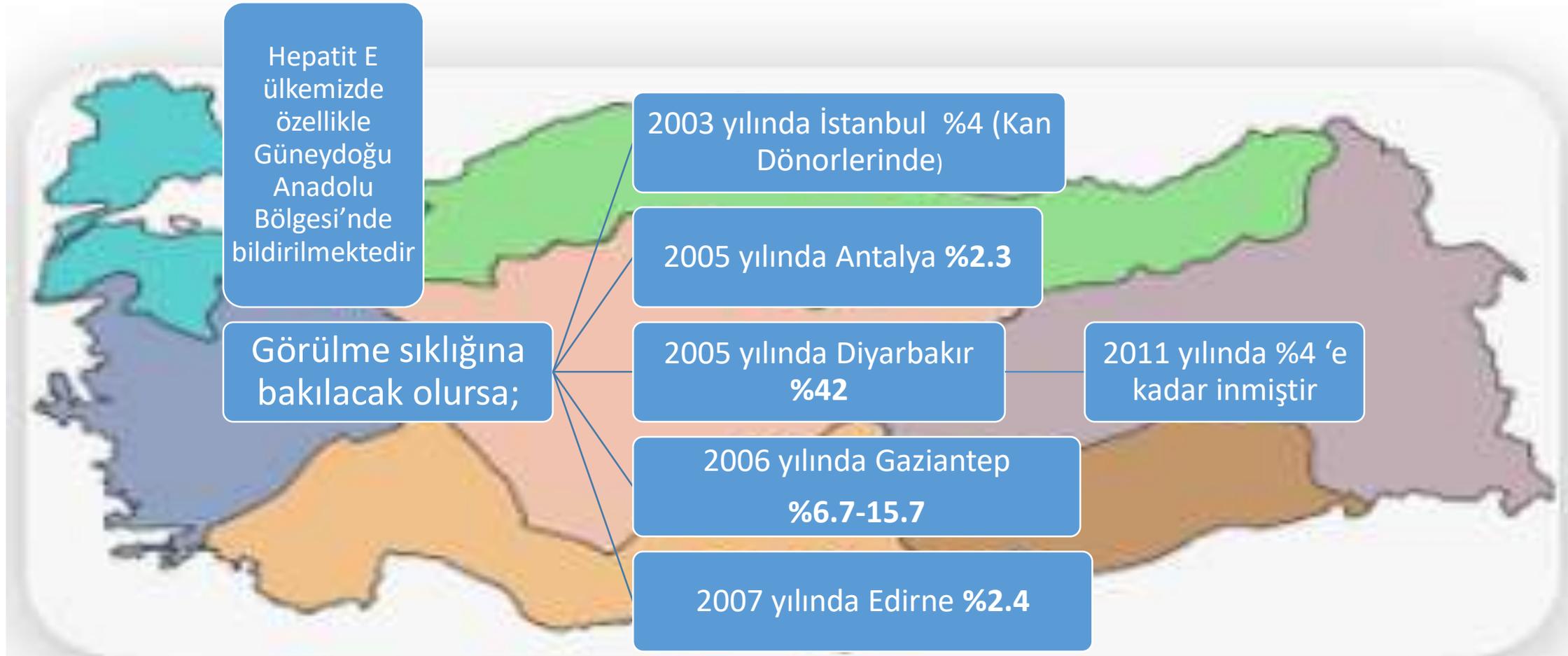


1983'te Rus virolog Mikhail S. Balayan ve meslektaşları, infekte bir hastadan alınan dışkı özütünü yutarak ve hastalığa yakalanarak kendi üzerlerinde yaptıkları deneyle HEV'nin varlığını doğruladılar. Bu deney ile HEV'nin bağırsak yoluyla bulaşan bir virüs olarak tanımlanmasını sağladılar



- Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre,
  - HEV yılda yaklaşık **20 milyon yeni infeksiyona**
  - **55.000'den fazla ölüme** neden olmakta
- HEV infeksiyonu küresel bir dağılıma sahiptir
- En sık gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir
- En yüksek insidans **Asya, Afrika, Orta Doğu ve Orta Amerika**'dadır
- Batı ülkelerinde de, özellikle endemik bölgelerinden dönen yolcular arasında sporadik vakalar bildirilmiştir

# Peki Türkiye’de Durum Nedir?



## Hepatitis E Infection in Solid Organ Transplant Recipients in Turkey

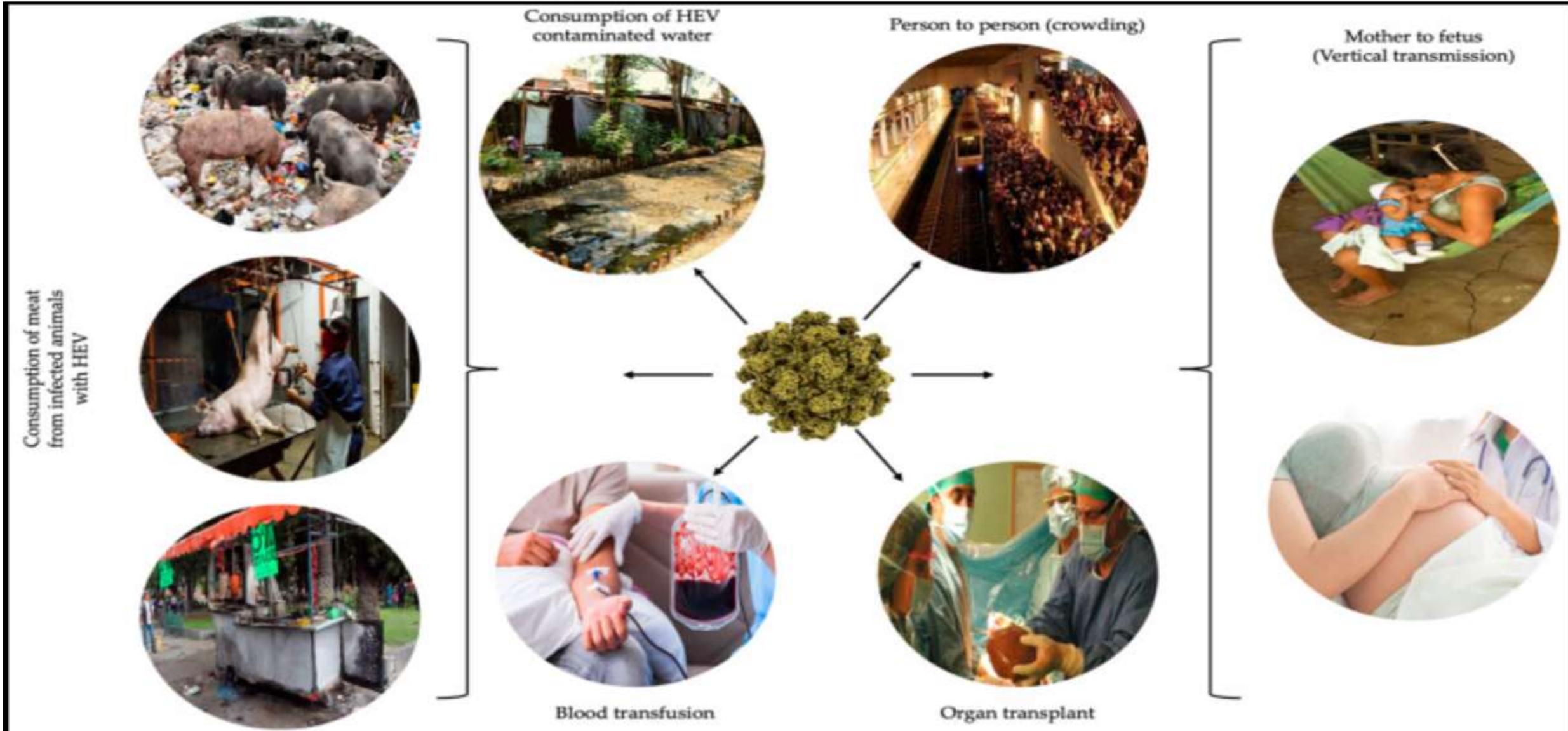
Seval Ögüt<sup>1</sup>, Ayça Arzu Sayiner<sup>1</sup>, Barış Otlu<sup>2</sup>, Gülendam Bozdayı<sup>3</sup>, Ayşın Zeytinoğlu<sup>4</sup>, Sebahat Aksaray<sup>5</sup>, Dilek Çolak<sup>6</sup>, Selma Gökahmetoğlu<sup>7</sup>, Murat Aysin<sup>8</sup>

**Table 2.** Anti-hepatitis E Virus Immunoglobulin G Positivity According to Regions of Patients' Residence Areas

Region	Tested Samples (n)*	Anti-HEV IgG Positive Samples, n (%)
Central East Anatolia	28	12 (42.9)
Southeast Anatolia Region	51	15 (31.4)
Mediterranean Region	36	8 (22.2)
Aegean region	190	29 (15.3)
West Black Sea Region	15	2 (13.3)
İstanbul region	28	3 (10.7)
Central Anatolia Region	39	4 (10.3)
West Anatolia Region	66	6 (9.1)
Total	453	79 (17.4)

Türkiye'de 7 transplantasyon merkezinden toplam 485 solid organ transplant alıcısından plazma örneği toplandı

# Bulaşma Yolları



# Klinik

## • Akut HEV

- Klinik olarak asemptomatik seyreder
- İnkübasyon süresi 15-60 gün
- %5-30 ikterik hepatit tablosu
  - Halsizlik
  - İştahsızlık
  - Bulantı ve kusma
  - Karın ağrısı
  - Ateş
  - Hepatomegali
- Daha az yaygın özellikler arasında ishal, artralji, kaşıntı ve ürtiker bulunur

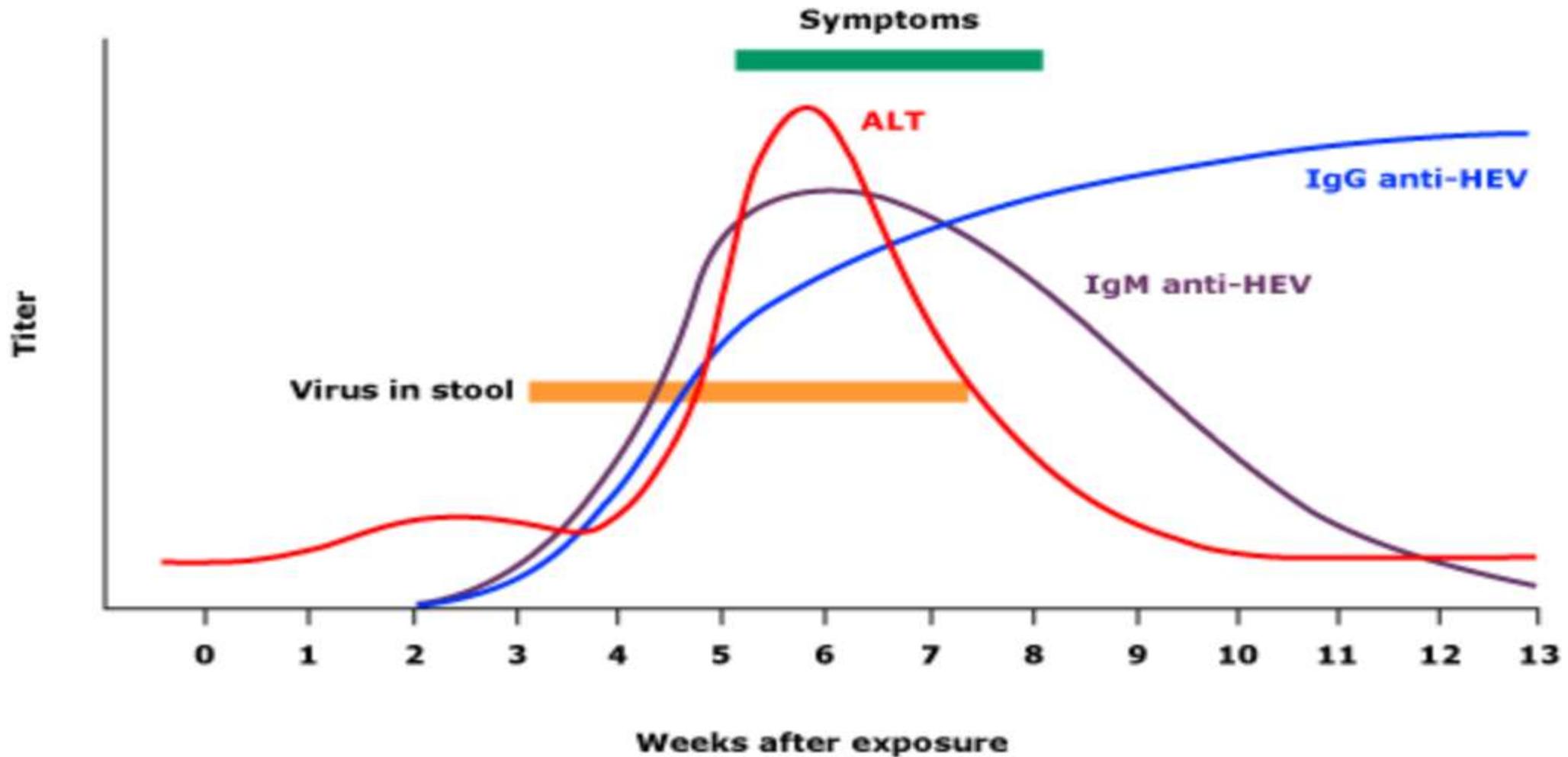


# Ekstrahepatik Bulgular

**Table 2. Extrahepatic manifestations of acute and chronic hepatitis E.**

Organ system	Clinical syndrome	Notes
Neurological	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuralgic amyotrophy</li> <li>• Guillain-Barré syndrome</li> <li>• Meningoencephalitis</li> <li>• Mononeuritis multiplex</li> <li>• Myositis</li> <li>• Bell's palsy, vestibular neuritis and peripheral neuropathy</li> </ul>	See main text
Renal*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis</li> <li>• IgA nephropathy</li> </ul>	See main text
Haematological	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopenia</li> <li>• Monoclonal immunoglobulin</li> <li>• Cryoglobulinemia</li> <li>• Aplastic anaemia</li> <li>• Haemolytic anaemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild thrombocytopenia is common. Occasionally severe</li> <li>• Reported in 25% of cases of acute HEV in UK study. Significance uncertain</li> <li>• Occurs mainly in association with renal disease</li> <li>• case reports only</li> <li>• case reports only</li> </ul>
Other	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute pancreatitis</li> <li>• Arthritis</li> <li>• Myocarditis</li> <li>• Autoimmune thyroiditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 cases worldwide. HEV gt 1 only. The pancreatitis is usually mild</li> <li>• Case reports only</li> <li>• Case reports only</li> <li>• Case reports only</li> </ul>

# HEV infeksiyonu laboratuvar seyri



# Komplikasyonlar (1)

## Akut Karaciğer Yetmezliği

- Akut karaciğer yetmezliği %0.5-4 oranında görülebilir
- Gebelerde, malnütrisyonunda ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda daha olası
- Hepatik ensefalopati, yüksek aminotransferazlar ( bilirubin ve alkalin fosfataz yüksekliği ile birlikte) ve INR yüksekliği ( $\geq 1.5$ ) ile karakterize
- Yoğun bakımlarda mortalite oranı %0.5-3

# Komplikasyonlar (2)

## Kolestatik Hepatit

- Uzun süreli sarılık (3 aydan uzun süren), uzamış kolestaz
- Akut HEV'li hastaların %60'ında tanımlanmış
- Hastalar asemptomatik veya kolestaza bağlı kaşıntı
- Haftalar veya aylar içinde geriler
- Sekel bırakmaz
- Viral klerens sağlandığında anti HEV Ig G artar, Ig M azalır

# Komplikasyonlar (3)

## Kronik HEV İnfeksiyonu

- Serum veya dışkıda 6 aydan uzun süre HEV RNA saptanması
- Sıklıkla immünosüpresif olgularda görülür
- Tipik olarak GT 3 de gelişir. GT 4 ve 7 ile nakil alıcılarında belgelenmiştir
- Genotip 1 ve 2 ile bildirilmemiştir
- Kronik viral hepatit hastasında olduğu gibi, belirtiler minimal
- Aminotransferaz düzeyleri sürekli olarak yüksek
- HEV-RNA saptanabilir



## **Hepatitis E infection: A review**

Humzah Iqbal, Bilal Fazal Mehmood, Aalam Sohal, Marina Roytman

- HEV kaynaklı karaciğer sirozu
  - düşük CD4 (< 200) sayısına sahip HIV hastalar
  - yakın zamanda organ nakli olmuş hastalar
- Transplante, HEV ile infekte olmuş hastalarda birkaç yıl içinde karaciğer sirozuna ilerleme olasılığı %50
- %10'u 5 yıl içinde bu noktaya ulaşır

# Chronic hepatitis E and hepatitis E seroprevalence in immunosuppressed patients: a prospective study

Marie Philippart<sup>1^</sup>, Michael Peeters<sup>2</sup>, Sophie Lamoral<sup>2</sup>, Hubert Piessevaux<sup>1</sup>, Maria Chiara Badii<sup>3</sup>, Sarah Bailly<sup>4</sup>, Xavier Poiré<sup>4</sup>, Nada Kanaan<sup>5</sup>, Arnaud Devresse<sup>5</sup>, Benoit Kabamba<sup>6</sup>, Marina Mukovnikova<sup>7</sup>, Alexandra Vodolazkaia<sup>7</sup>, Géraldine Dahlqvist<sup>1</sup>

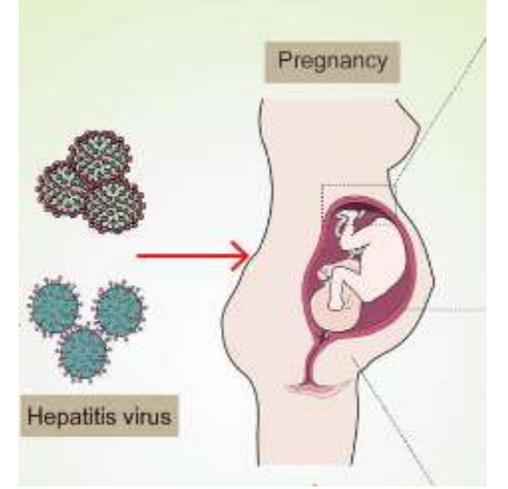


**Figure 1** HEV seroprevalence in % according to the cause of immunosuppression. HEV, hepatitis E virus; IgG, immunoglobulin G.

# Özellikli Gruplar (1)

## Gebeler

- Gebeler şiddetli HEV infeksiyonu riski altında
- Gebelik sırasında insidans yüksek
- Özellikle 3. trimester de fulminan hepatit, obstetrik komplikasyonlar gelişebilir (%30)
- Mortalite oranı HEV infeksiyonlu gebelerde **%41**
  - HEV ile infekte olmayan gebelerde **%7**



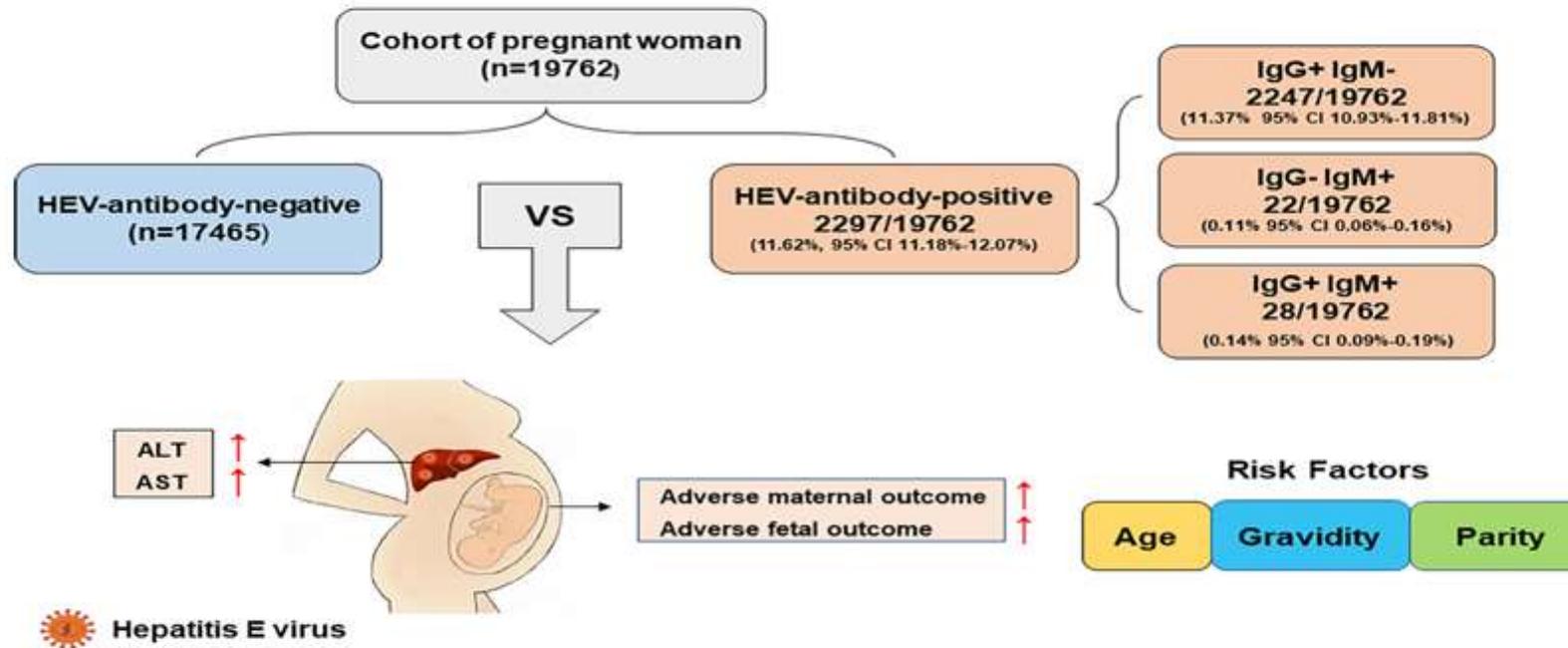


## Prevalence of hepatitis E virus and its association with adverse pregnancy outcomes in pregnant women in China

Zhongyao Qian <sup>a,1</sup>, Tengyuan Li <sup>a,1</sup>, Yike Zhang <sup>a</sup>, Shuangfeng Chen <sup>a</sup>, Hui Zhang <sup>a</sup>, Houfack k Mickael <sup>a</sup>, Duan Xiu <sup>a,c</sup>, Yueping Xia <sup>a</sup>, Chao Cong <sup>a</sup>, Liangheng Xu <sup>a</sup>, Daqiao Wei <sup>a</sup>, Wenhai Yu <sup>b</sup>, Xiongwu Yu <sup>a,c,\*</sup>, Fen Huang <sup>a,d,\*</sup>

Z. Qian et al.

Journal of Clinical Virology 158 (2023) 105353



**Fig. 1.** Graphic abstract of adverse pregnancy outcomes in HEV seropositive pregnant women. Increased adverse pregnancy outcomes, including elevated liver enzymes activities, adverse maternal and fetal outcomes were observed in HEV antibodies-positive pregnant women compared to HEV antibody-negative control.



Article

# Prevalence of Hepatitis E Virus and Its Associated Outcomes among Pregnant Women in China

Gui-Ping Wen <sup>1,†</sup>, Min-Ming Wang <sup>2,†</sup>, Zi-Min Tang <sup>3,4,†</sup> , Chang Liu <sup>3</sup>, Zi-Hao Yu <sup>3</sup>, Zheng Wang <sup>2,5</sup>, Zi-Zheng Zheng <sup>3,\*</sup> , Yu-Lin Zhou <sup>1,2</sup> and Yun-Sheng Ge <sup>1,\*</sup>

**Table 3.** Fetal/neonatal outcomes in pregnant women with recent or current HEV infection.

Variable	HEV RNA-Positive (n = 23)	HEV RNA-Negative (n = 10)	Pregnant Women with Recent or Current HEV Infection (n = 33)	Pregnant Women without Recent or Current HEV Infection (n = 4211)	p <sup>1</sup>
Preterm birth, n (%)	2 (8.70)	0 (0.00)	2 (6.06)	148 (3.51)	0.430
Threatened preterm labor, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	0.929
Fetal distress, n (%)	2 (8.70)	0 (0.00)	2 (6.06)	164 (3.89)	0.523
Premature rupture of membranes, n (%)	7 (30.43)	3 (30.00)	10 (30.30)	643 (15.27)	0.017
Neonatal asphyxia, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	24 (0.57)	0.664
Low birth weight, n (%)	2 (8.70)	1 (10.00)	3 (9.09)	133 (3.16)	0.054
Macrosomia, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	111 (2.64)	0.345
Threatened abortion, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.07)	0.878
Spontaneous abortion, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (0.33)	0.740
Stillbirths, n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.12)	0.843
Without adverse pregnancy outcome, n (%)	13 (56.52)	7 (70.00)	20 (60.61)	3214 (76.32)	0.035

<sup>1</sup> The differences were calculated between pregnant women with recent or current HEV infection and pregnant women without recent or current HEV infection.

# Özellikli Gruplar (1)

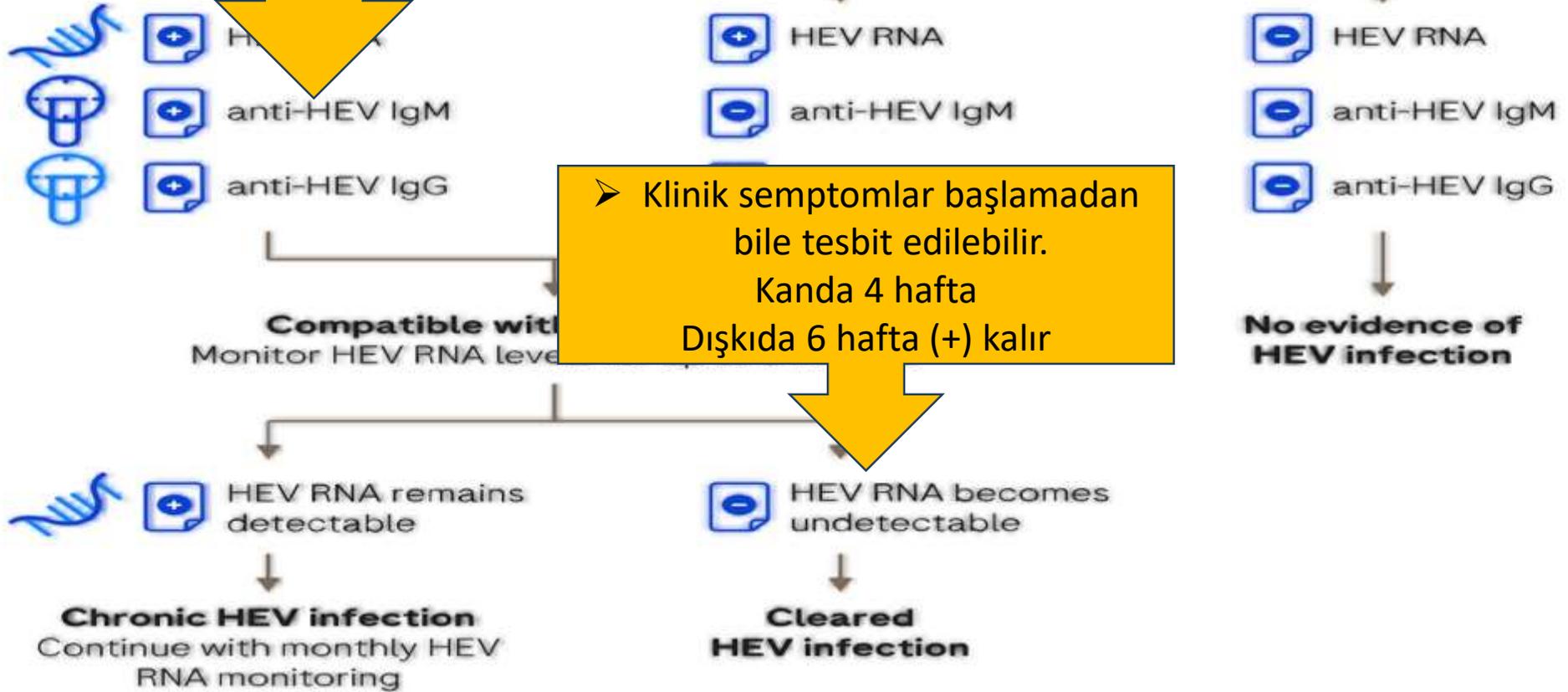
## Solid Organ Transplantasyonu

- Solid organ nakli (örneğin böbrek, karaciğer ve pankreas) hastalarında kronik HEV enfeksiyonu gelişebilmekte
- Kronik HEV enfeksiyon **oranı yaklaşık %70**
- Takrolimus, kronik hepatit için en önemli öngörücü faktör
- İmmünosüpresif tedavinin dozunun azaltılması, hastaların %30'unda virüs yükünü azaltmakta
- Kronik enfeksiyon, HEV'ye özgü T hücre yanıtlarının bozulmasıyla ilişkili
- Kronik hepatit, lenfosit ve CD2, CD3 ve CD4 T hücrelerinin sayısının azalması
- Takrolimus kullanımı, HEV enfeksiyonu tanısı konulduğunda trombosit sayısının düşük olması, genç yaş ve karaciğer nakli ile ilişkilendirilmiştir

Any elevation of ALT in  
compromised patients

- Anti HEV Ig M; infeksiyondan yaklaşık 4 hafta sonra başlar ve serumda 6 ay tespit edilebilir
- Anti HEV Ig G; IgM ile eş zamanlı gelişir ve yıllarca sürer

-HEV IgG and HEV RNA tests



Infection status	Positive markers
Current infection - acute	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HEV RNA</li> <li>• HEV RNA+ anti-HEV IgM</li> <li>• HEV RNA+ anti-HEV IgG*</li> <li>• HEV RNA+ anti-HEV IgM+ anti-HEV IgG</li> <li>• Anti-HEV IgM+ anti-HEV IgG (rising)</li> <li>• HEV antigen</li> </ul>
Current infection - chronic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HEV RNA (<math>\pm</math> anti-HEV) <math>\geq</math>3 months</li> <li>• HEV antigen</li> </ul>
Past infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HEV IgG</li> </ul>

**Table 3**

Laboratory diagnosis of HEV infection.



# A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E

P. Kar<sup>1,\*</sup>  
 R. Karna<sup>2</sup>

**Table 1.** A summary of available tests for HEV infection

Test name	Time from infection to positive	Duration of clinical usefulness	Sensitivity	Specificity	Comments
Anti-HEV IgM	~4 weeks	6–9 months	Immunocompromised: 85–87.5% Immunocompetent: 80–90%	≥99.5%	Usually first test to be considered
Anti-HEV IgG	~4 weeks	years	Immunocompromised: 15–45% Immunocompetent: 80–90%	89–98%	Useful for seroepidemiological studies; not clinically useful
HEV Capsid	antigen	~2 weeks	4–5 weeks	88–99%	100%
Low cost and easy to perform; can be	considered for blood screening				
HEV RNA	~2 weeks	4–5 weeks	–	–	Gold standard test; useful in immunocompromised and seronegative patients



## REVIEW

# Advances in hepatitis E – I: virology, pathogenesis and diagnosis

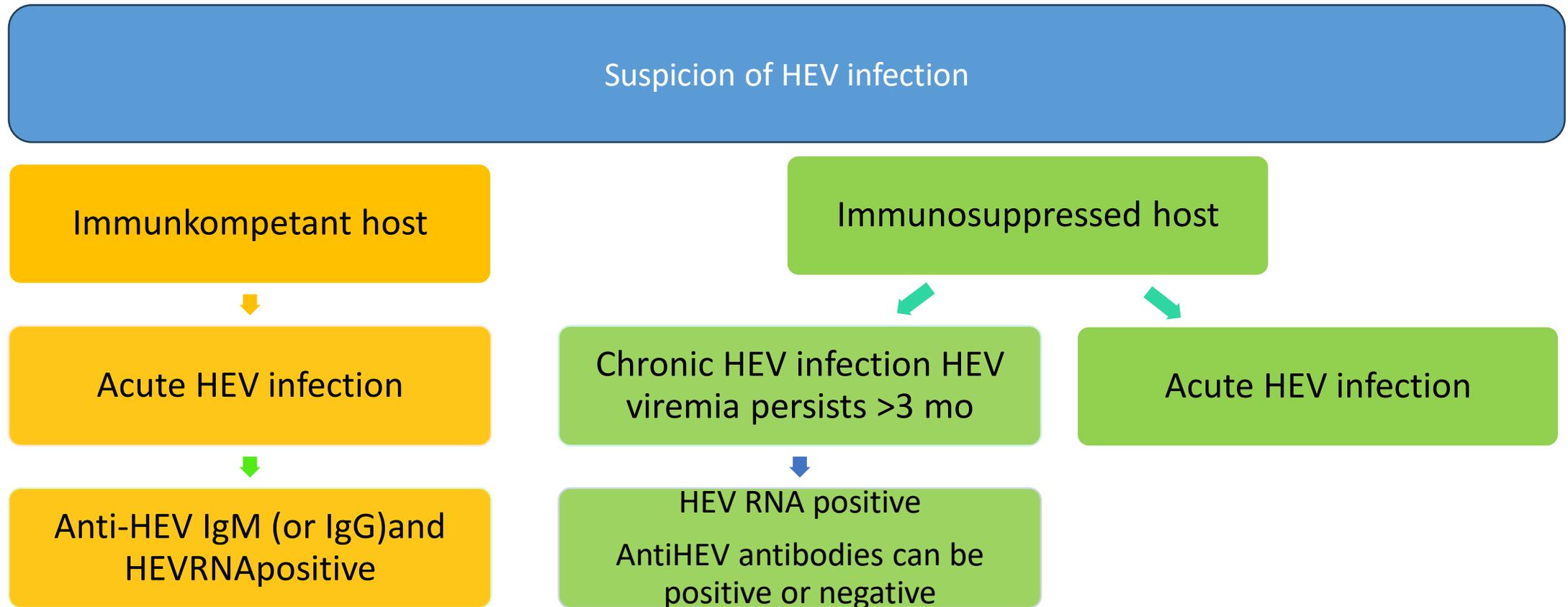
Rakesh Aggarwal  and Amit Goel 

Department of Gastroenterology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

Hangi senaryolarda  
HEV RNA  
bakılmalı?

- Serolojik test sonucu negatif olan kronik HEV infeksiyonu şüphesi
- İnfeksiyonu doğrulamak için KC dışı belirtiler
- İmmüносüpresif hastada, serolojik test sonuçları negatif ise
- Antivirallere yanıtın izlenmesi
- Genotipleme öncesinde
- Epidemiyolojik amaçlar için

# Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment

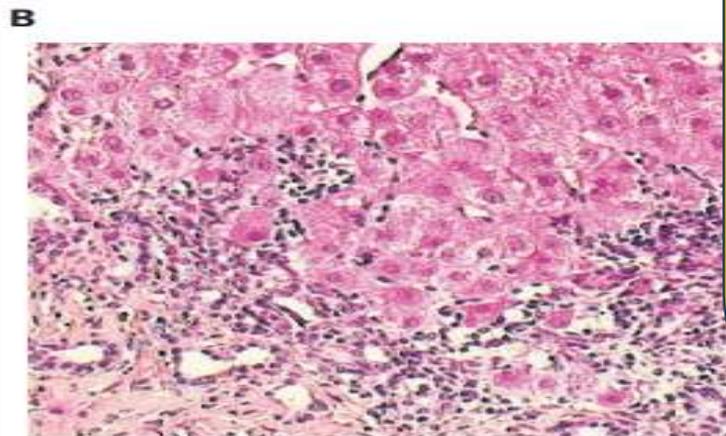
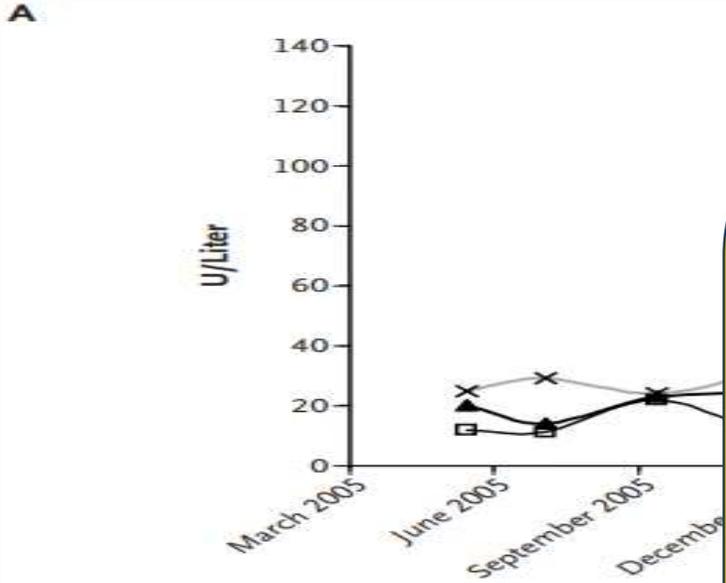


## CORRESPONDENCE



## Chronic Hepatitis E with Cirrhosis in a Kidney-Transplant Recipient

Published February 21, 2008 | N Engl J Med 2008;358:859-860 | DOI: 10.1056/NEJMc0708687



✓ Solid organ naklinde kronik HEV infeksiyonunun hızlı ve şiddetli karaciğer hastalığına neden olabileceği

✓ HEV infeksiyonunun sadece serolojik testlerle değil, moleküler testlerle de teşhis edilmesinin gerekliliği vurgulamaktadır

**Figure 1.** Results of Virologic Analysis and Liver Biopsy in a Patient with Chronic Hepatitis E Virus Infection.

# Hangi durumlarda HEV için test yapılmalı?



İmmunolojik durum	HEV testi yapılması gereken hastalar
İmmünokompetan hasta	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Hepatit tanısı konmuş biyokimyasal kanıtı olan hasta</li><li>❖ İlaç kaynaklı karaciğer hasarı şüphesi</li><li>❖ Dekompanse kronik karaciğer hastalığı</li><li>❖ Nöraljik amiyotrofi</li><li>❖ Guillain-Barré sendromu</li><li>❖ Ensefalit</li><li>❖ Açıklanamayan akut nörolojik rahatsızlığı ve yüksek ALT seviyesi olan hastalar</li></ul>
İmmünoşüpresif hasta	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Yukarıdakilere ek olarak</li><li>❖ Sürekli anormal ALT seviyesi</li></ul>



# Ayırıcı Tanı

**Table 4. Differential diagnosis of hepatitis E.**

<b>Infection status</b>	<b>Differential diagnosis</b>
Acute infection*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug-induced liver injury</li> <li>• Autoimmune hepatitis</li> <li>• Acute hepatitis E</li> <li>• Sero-negative hepatitis</li> <li>• EBV hepatitis</li> <li>• Acute hepatitis B</li> <li>• Acute hepatitis A</li> <li>• Acute hepatitis C</li> <li>• CMV hepatitis</li> </ul>
Chronic infection in the immunosuppressed	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graft rejection</li> <li>• Drug-induced liver injury</li> <li>• Recurrence of primary liver pathology in liver transplant recipients</li> <li>• Graft vs. host disease</li> <li>• Intercurrent infections, <i>e.g.</i> sepsis</li> <li>• Chronic hepatitis E</li> <li>• EBV and CMV reactivation</li> </ul>

\*The differential diagnosis is in order of frequency of each condition seen at a rapid-access jaundice clinic in Southwest England. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.

Clinical Practice Guidelines



JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection\*

European Association for the Study of the Liver\*

# Tedavi

- Akut HEV infeksiyonu genellikle antiviral tedavi gerektirmez
- Şiddetli akut HEV infeksiyonu ve akut-kronik karaciğer yetmezliği vakalarında; **ribavirin**
  - Viral replikasyonu inhibe eder, immün modülasyonda, interferon stimülasyon genlerinin artmış ekspresyonunda ve mutagenezde rol oynar
- Akut karaciğer yetmezliği vakalarında **kortikosteroidler** kullanılmıştır
- **Sofosbuvir**
- **Pegileinterferon alfa**



 **viruses** 

• Viruses, 2023 Jul 16;15(7):1558. doi: [10.3390/v15071558](https://doi.org/10.3390/v15071558) 

 Bellek kullanımı: 12% MBI

**The Re-Emergence of Hepatitis E Virus in Europe and Vaccine Development**

[Gergana Zahmanova](#)<sup>1,2,\*</sup>, [Katerina Takova](#)<sup>1</sup>, [Valeria Tonova](#)<sup>1</sup>, [Tsvetoslav Koynarski](#)<sup>3</sup>, [Laura I. Lukov](#)<sup>4</sup>, [Ivan Minkov](#)<sup>2,5</sup>, [Maria Pishmisheva](#)<sup>6</sup>, [Stanislav Kotsev](#)<sup>6</sup>, [Ilija Tsachev](#)<sup>7</sup>, [Magdalena Baymakova](#)<sup>8</sup>, [Anton P. Andonov](#)<sup>9</sup>

- **Halen araştırma aşamasında olan tedaviler;**
- Çinko tuzları
  - (RNA-polimeraz aktivitesini inhibe ederek in vitro HEV replikasyonunu bloke edebilir)
- Silvestrol
  - (in vitro HEV replikasyonunu bloke eden ve tedavi edilen farelerin dışkılarında HEV RNA'sının hızla azalmasına yol açan doğal bir bileşiktir)
- T- hücre tedavisi
  - (alternatif bir tedavi olasılığı olabilir)

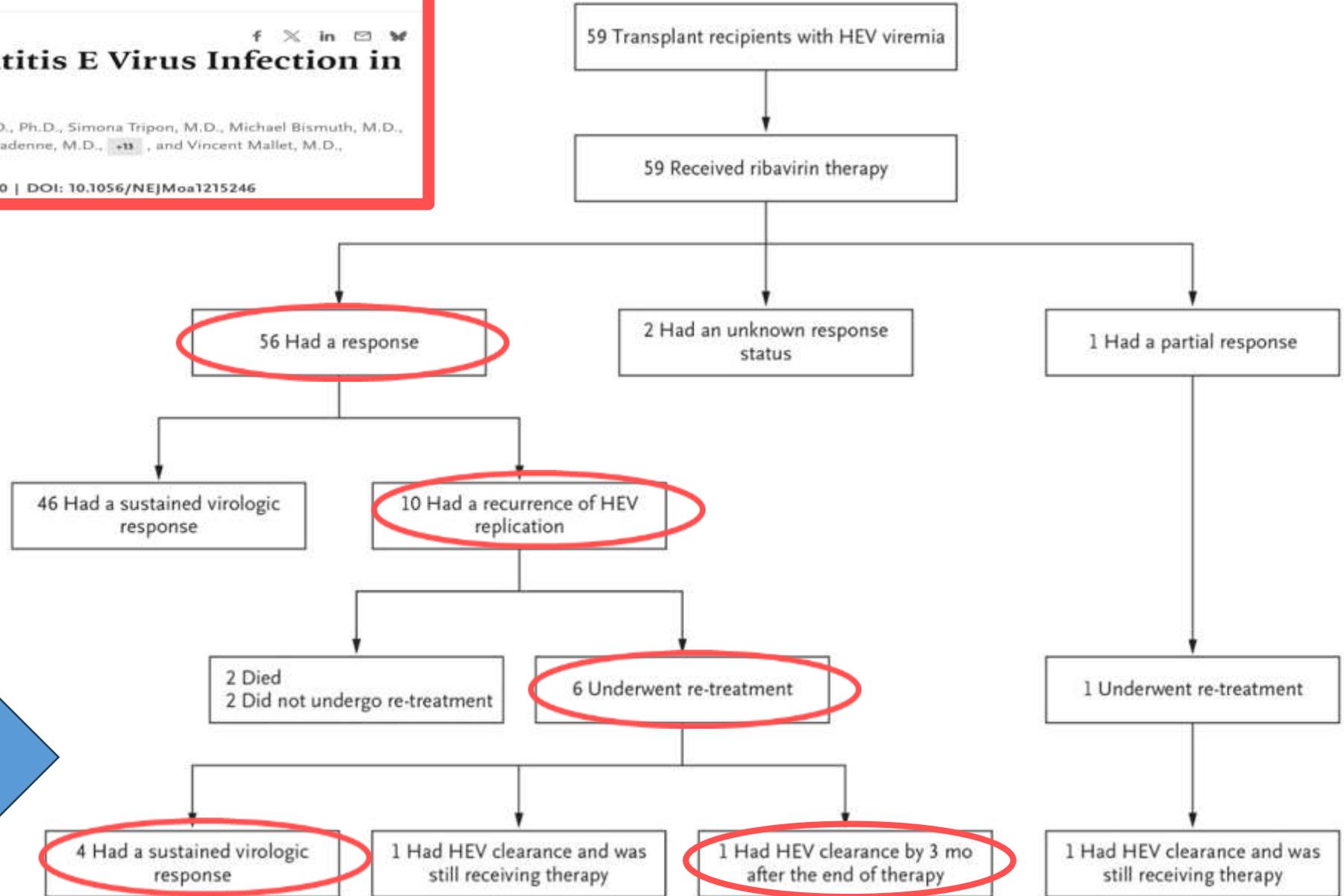


ORIGINAL ARTICLE

## Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients

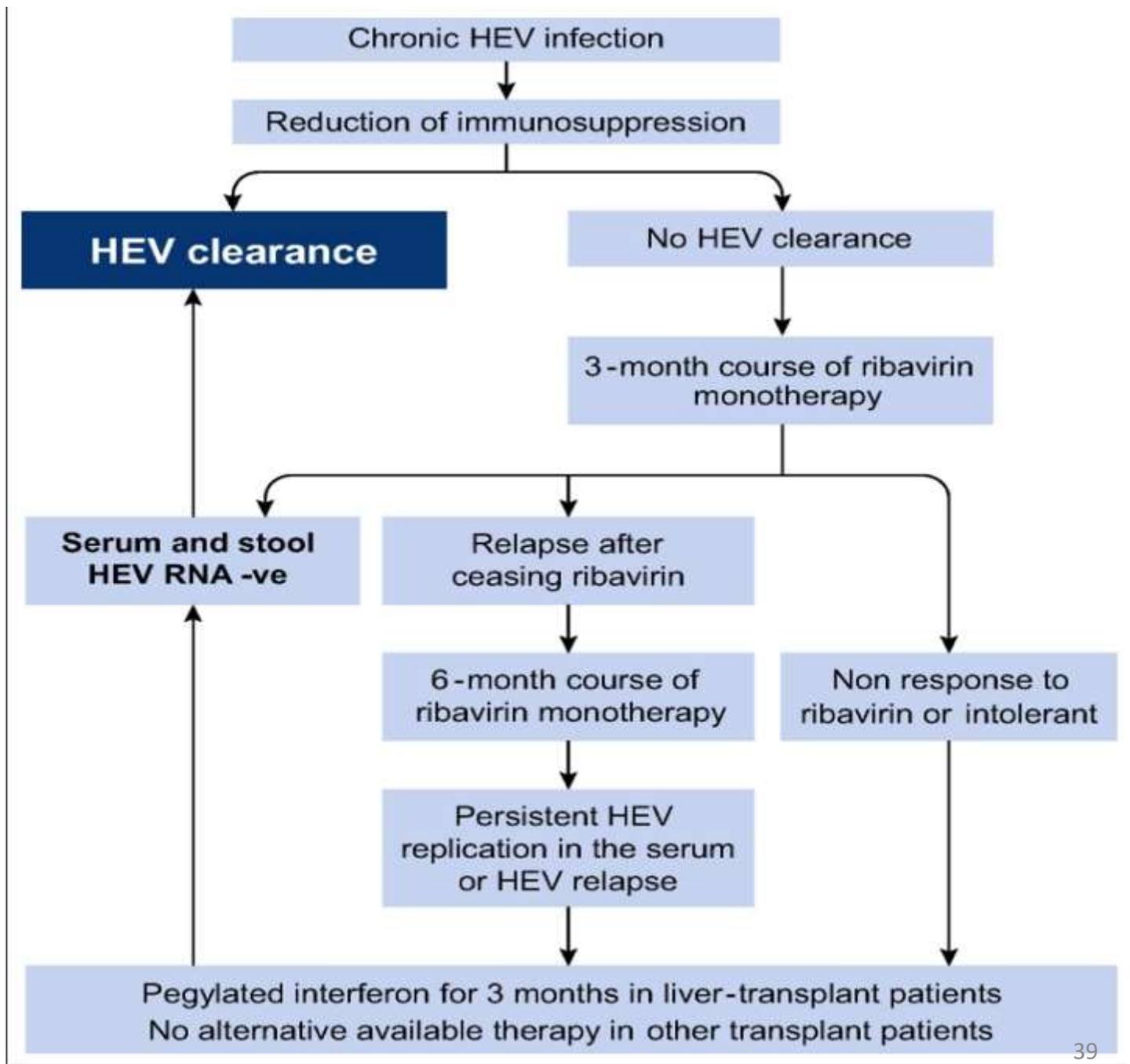
Authors: Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., Simona Tripon, M.D., Michael Bismuth, M.D., Sophie Hillaire, M.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Sylvie Radenne, M.D., , and Vincent Mallet, M.D., Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published March 20, 2014 | N Engl J Med 2014;370:1111-1120 | DOI: 10.1056/NEJMoa1215246



Tedaviden  
yaklaşık 6 ay  
sonra %78 inde  
kalıcı virolojik  
yanıt

**Solid organ  
nakli  
alıcılarında  
kronik HEV  
enfeksiyon  
tedavisinde;**



# Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review

A. M. Peters van Ton, T. J. G. Gevers and J. P. H. Drenth *Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud UMC, Nijmegen, The Netherlands*

Received January 2015; accepted for publication February 2015

**SUMMARY.** Hepatitis E viral infection can lead to a chronic infection in immunocompromised patients, resulting in progressive liver disease and cirrhosis. Isolated cases have

a solid organ transplant. Sixty-four per cent of ribavirin-treated patients achieved a SVR at 6 months after treatment cessation compared to 2/8 peginterferon-treated

- ✓ Ribavirin monoterapisi, Kronik Hepatit E'li immünyetmezlikli hastalarda etkili ve güvenli
- ✓ Organ nakli hastalarında Pegile interferon kullanımı organ reddine yol açabilir ve önerilmez
  - ✓ Kronik hepatit E'de tercih edilecek antiviral tedavi **ribavirin** olmalıdır

and side effects. Twenty-four studies matched our criteria, representing a total of 105 ribavirin-treated and 8 pegylated interferon-treated patients. The majority of patients had

*Keywords:* chronic hepatitis E, pegylated interferon, ribavirin, treatment.

Table 1. Efficacy of ribavirin treatment in chronic HEV infections

Author (year)	<i>n</i>	Ribavirin dose (mg/day)	Duration, median months (range)	Rapid viral response month (%)	SVR <i>n/n</i> (%)	Definition of SVR, months (%)	Relapses <i>n</i> (%)	No clearance <i>n</i> (%)	No follow-up <i>n</i> (%)
Kamar (2014) [7]	59	600 (29–1200)	3 (1–18)	1 (64) 3 (31)	46/59 (78)	6	10 (17)*	1 (2)	2 (3)
Pischke (2014) [24]	4	600–800	4.5 (1–5)	1 (25) 2 (25) 3 (25)	2/4 (50)	7 (25) 11 (25)	1 (25)		1 (25)
Pischke (2013) [8]	11	600–1000	5 ( <i>n</i> = 10) 6 weeks ( <i>n</i> = 1) <sup>†</sup>	1 (36) 2 (46)	9/11 (82)	24 (46) 7 (9) 5 (9) 4 (18)	0 (0)		2 (18)
Kamar (2010) [5]	8	400–800	3	2 weeks (50) 3 weeks (12) 2 (38)	5/8 (63)	6 (50) 1 (12)	2 (25)		1 (12)
Pischke (2012) [25]	4	200–800	5	1 (50) <6 weeks (25)	3/4 (75)	NK	0 (0)	1 (25)	
Koning (2013) [9]	3	200–800	8 (3–9)	NK	1/3 (33)	3 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)
Riezebos (2013) [26]	2	800	4	2 (100)	2/2 (100) <sup>‡</sup>	6 (100)	0 (0)	0 (0)	
Mallet (2010) [27]	2	600–800	3	1 (100)	2/2 (100)	2.5 (100)	0 (0)	0 (0)	
Im (2013) [28]	1	NK	10	6	NA	NA	NA	NA	1 (100)
de Niet (2012) [29]	1	800	3	2	1/1 (100)	6	0 (0)	0 (0)	
Chaillon (2011) [30]	1	17 mg/kg/day	3	1	1/1 (100)	4	0 (0)	0 (0)	
Klein (2014) [31]	1	600	4	2	1/1 (100)	8	0 (0)	0 (0)	
Taton (2013) [32]	1	1000	3	1	1/1 (100)	6	0 (0)	0 (0)	
Neukam (2013) [10]	2	1000–1200	6	1 (50) 4 (50)	0/2 (0)	NK	2 (100) (<5 months)	0 (0)	
Hajji (2013) [33]	1	800	3	2	1/1 (100)	6	0 (0)	0 (0)	
Roux (2013) [34]	1	800	3	3	NA	NA	NA	NA	1 (100)
Giordani (2013) [35]	1	1000	3	2	1/1 (100)	6	0 (0)	0 (0)	
Alric (2011) [36]	1	600	3	2 weeks	1/1 (100) <sup>§</sup>	6	0 (0)	0 (0)	
Ambrosioni (2014) [37]	1	800	>11	6	1/1 (100) <sup>‡</sup>	9	1 (100) <sup>¶</sup>	0 (0)	
Total		200–1200	3 (1–18)		78/105 (74%)	≥6 m: 67/105 (64%)	16/105 (15%)	3/105 (3%)	9/105 (9%)

Table 1. Efficacy of pegylated interferon treatment in chronic HEV infections

Author year	n	Pegylated interferon dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ )	Duration, median (range) months	Rapid viral response month (%)	SVR n/n (%)	Definition of SVR, months (%)	Relapses n (%)	No clearance n (%)
Alric (2010) [38]	1	$\alpha$ -2b: 1.0	3	1 (100)	1/1 (100)	5 (100)		
Haagsma (2010) [11]	2	$\alpha$ -2b: 1.5	8 (4–12)	5 (50)	1/2 (50)	3 (50)		1 (50)*
Jagjit Singh (2013) [39]	1	$\alpha$ -2a: 180	5.5	1 (100)	1/1 (100)	6 (100)		
Kamar (2010) [12]	3	$\alpha$ -2a: 135	3	1.5 (67) 3 (33)	2/3 (67)	5 (67)	1 (33)	
Kamar (2010) [40]	1	$\alpha$ -2a: 135	3	1 (100)	1/1 (100)	6 (100)		
Total			3 (3–12)	7/8 (88)	6/8 (75)	$\geq 6$ : 2/8 (25)	1/8 (13%)	1/8 (13%)

Epub 2019 Apr 23.

## Combination therapy of sofosbuvir and ribavirin fails to clear chronic hepatitis E infection in a multivisceral transplanted patient

Marten Schulz <sup>1</sup>, C Patrick Papp <sup>2</sup>, Claus-Thomas Bock <sup>2</sup>, Jörg Hofmann <sup>3</sup>, Undine A Gerlach <sup>4</sup>, Max Magnus Maurer <sup>4</sup>, Dennis Eurich <sup>4</sup>, Tobias Mueller <sup>5</sup>

**Table 2. Comparison of SOF/RBV treatment regimens in patients with chronic HEV.**

	Patient characteristics	HEV GT	RBV first line therapy	SOF/RBV treatment regimen	Viral response to SOF/RBV
Todesco <i>et al.</i> 2017 <sup>3</sup>	HIV/HBV coinfection	3i	1 course: 3 months of pegylated-interferon alfa 2a + 1,000 mg RBV/d	3 months of 400 mg SOF/d + 1,000 mg RBV/d	Initial decrease of VL without viral clearance, viral rebound after treatment cessation
van der Valk <i>et al.</i> 2017 <sup>6</sup>	Chronic lymphatic leukemia	3	2 courses: – 2 months of 600 mg RBV/d – 4 months of 600 mg RBV/d + not stated period of 1,200 mg RBV/d and 800 mg RBV/d	2 months of 400 mg SOF/d + 400 mg RBV/d	Initial decrease of VL below detection limit, viral rebound under treatment
Todesco <i>et al.</i> 2018 <sup>7</sup>	Heart transplantation	3c	2 courses: – 3 months of 800 mg RBV/d – 9 months of 1,000 mg RBV/d, 8 months of 1,200 mg RBV/d	6 months of 400 mg SOF/d + 9 months of 1,200 mg RBV/d	Initial decrease of VL, viral rebound under treatment
Drinane <i>et al.</i> 2018 <sup>9</sup>	Kidney/pancreas transplantation	n.d.	2-courses: 4 months of 600 mg RBV/d – 9 months of 600 mg RBV/d	3 months of 400 mg SOF/d + 4 months of 1,200 mg RBV/d; RBV decreased to 800 mg RBV/d after 4 weeks	Sustained virologic response

HEV, hepatitis E virus; GT, genotype; n.d., not determined; SOF, sofosbuvir; RBV, ribavirin; VL, viral load.

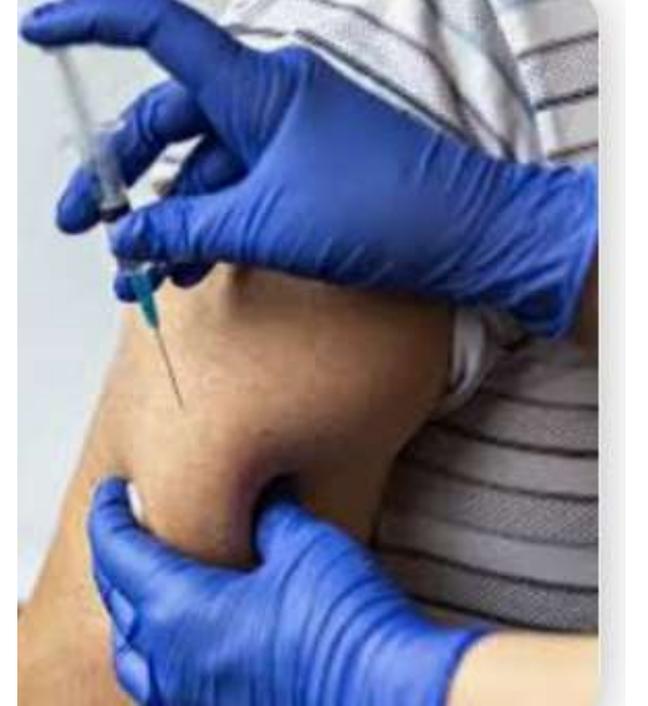
# Korunma

- İyi hijyen uygulamaları
- Uygun sanitasyonu sağlama
- Sıkı gıda güvenliği
- Endemik bölgelere (Asya, Afrika, Orta Doğu ve Orta Amerika) seyahat edenlerin
  - Kontamine içme suyundan, pişmemiş domuz ve yabani hayvan etlerinden, kabuklu deniz ürünlerinden kaçınması
- HEV aşılması



# Ařılama

- Rekombinant HEV aşısının geliştirilmesine yönelik ana çabalar, nötralize edici antikrlar için epitoplara içeren ORF2 kapsid proteinine odaklanmıştır
- *ORF2 kapsid proteini çeřitli ekspresyon sistemlerinde ifade edilmiř ve immnojeniteleri pre-klinik olarak deęerlendirilmiřtir*
- řu anda, aday ařılardan sadece  insanlarda klinik denemelere tabi tutulmuřtur





- İlk aşı (ClinicalTrials.gov. Identifier: [NCT00287469](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00287469) )
- GlaxoSmithKline (GSK) ve ABD işbirliğiyle
- HEV-1; ORF2 Sar-55 suşu rekombinant proteini immünojenitesi analiz edilmiştir
- Faz II'yi geçmiştir
- Nepal'de iki bin askere üç doz uygulanmış ve %100'ünde üçüncü dozdan sonra koruyucu anti-HEV antikoru oluşmuş

# Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial



Feng-Cai Zhu, Jun Zhang, Xue-Feng Zhang, Cheng Zhou, Zhong-Ze Wang, Shou-Jie Huang, Hua Wang, Chang-Lin Yang, Han-Min Jiang, Jia-Ping Cai, Yi-Jun Wang, Xing Ai, Yue-Mei Hu, Quan Tang, Xin Yao, Qiang Yan, Yang-Ling Xian, Ting Wu, Yi-Min Li, Ji Miao, Mun-Hon Ng, James Wai-Kuo Shih, Ning-Shao Xia

	Follow-up (month of study)	Vaccine group			Placebo group			Vaccine efficacy (95% CI)	p value
		Number of participants/ person-years at risk	Number of cases	Incidence (per 10 000 person-years)	Number of participants/ person-years at risk	Number of cases	Incidence (per 10 000 person-years)		
Per-protocol									
Whole group (three months)							100.0	<0.0001	
Men							100.0	0.001	
Women							100.0	0.045	
Age 16–49 years							100.0	0.014	
Age 50–65 years							100.0	0.003	
First 6 months of follow-up							100.0	0.014	
Second 6 months of follow-up	14–19	48 693/24 612.8	0	0.0	48 663/24 589.3	9	3.7	100.0% (49.4–100.0)	0.003
First two doses subset	1.5–5	54 986/20 202.1	0	0.0	54 973/20 196.8	5	2.5	100.0% (9.1–100.0)	<0.0001
Population receiving at least one dose	7–19	56 302/56 104.7	1	0.2	56 302/56 081.2	16	2.9	93.8% (59.8–99.9)	0.0001
Modified subset one (all participants received at least one dose)	0–19	56 302/87 354.2	1	0.1	56 302/87 323.2	22	2.5	95.5% (66.3–99.4)	<0.0001
Modified subset two (participants in reactogenicity subset were excluded because of lacking follow-up data during 0–6 months)	0–19	54 986/86 040.4	1	0.1	54 973/86 003.4	21	2.4	95.2% (64.6–99.4)	<0.0001

✓ Üçüncü doz dan sonra 12 ay içinde, plasebo grubunda protokole uygun 15 katılımcıda hepatit E gelişirken aşı grubunda hiç gelişmemiş

✓ Üç dozdan sonra aşı etkinliği %100 ( %95 CI 72.1-100.0)

Person-years at risk is the cumulative follow-up years of at risk participants at the indicated timepoint. Number of at risk participants is the initial number of participants entered in the study–(cumulative hepatitis E cases+participants who had dropped out of study).

Table 2: Efficacy of recombinant hepatitis E vaccine



A phase 1 randomized open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of a novel recombinant hepatitis E vaccine



Yu-Feng Cao <sup>a,c,1</sup>, Hong Tao <sup>b,1</sup>, Yue-Mei Hu <sup>b</sup>, Cheng-Bo Shi <sup>c</sup>, Xing Wu <sup>e</sup>, Qi Liang <sup>b</sup>, Chun-Ping Chi <sup>c</sup>, Li Li <sup>c</sup>, Zheng-Lun Liang <sup>e</sup>, Ji-Hong Meng <sup>d</sup>, Feng-Cai Zhu <sup>b,\*</sup>, Zhao-Hui Liu <sup>c,\*</sup>, Xin-Ping Wang <sup>a,f,\*</sup>

- İkinci aşı adayı (Clinical trial NO. CXSL1000041)
- Changchun Biyolojik Ürünler Enstitüsü A.Ş. (Çin) tarafından geliştirilmiş
- HEV-4 ORF2 p179 (aa 439–617) protein ürünü
- Faz I klinik denemesini geçmiş
- Güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından da değerlendirilmiş
- Lokal advers olay insidansı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük (p= 0.027)
- Olgu ve kontrol grubu arasında bildirilen advers olay insidansı açısından anlamlı bir fark yok (p > 0.05)



Vaccine

Volume 27, Issue 12, 13 March 2009, Pages 1869-1874



## Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine ☆

Jun Zhang<sup>a</sup>, Chong-bo Liu<sup>b</sup>, Rong-cheng Li<sup>c</sup>, Yi-min Li<sup>d</sup>, Ying-jie Zheng<sup>e</sup>, Yan-ping Li<sup>c</sup>, Dong Luo<sup>c</sup>, Bai-bin Pan<sup>c</sup>, Yi Nong<sup>c</sup>, Sheng-Xiang Ge<sup>a</sup>, Jun-hui Xiong<sup>a</sup>, James Wai-kuo Shih<sup>a</sup>, Mun-Hon Ng<sup>a</sup>, Ning-shao Xia<sup>a</sup>  

- Üçüncü aşı adayı, (ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02189603](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02189603))
- HEV-1 kapsid proteininden kaynaklanan ilk onaylanmış rekombinant HEV aşısıdır
- Faz III klinik denemesini geçmiş
- 2011 yılında Çin'de kullanım için lisanslanmış
- Üçüncü dozdan sonra %100 (95% CI, 72–100) ve en az bir doz alındıktan sonra %96 (95% CI, 66–99) etkinliğe sahiptir

# Sonuç olarak... (1)



- **Hepatit E**, küresel ölçekte önemli morbidite ve mortaliteye sahip, çoğu zaman **gözden kaçabilen** bir viral hepatit etkeni
- İnfeksiyon genellikle **akut ve kendini sınırlayıcı** seyretmekle birlikte; **gebeler, immünosüprese hastalar ve solid organ nakli alıcılarında** ağır klinik tablo ve yüksek mortalite riski taşır
- **Genotip 3 başta olmak üzere**, immünsüpresif hastalarda **kronik hepatit ve siroz gelişimi** mümkündür
- Tanıda yalnızca serolojiye güvenmek yetersiz olabilir
- **HEV RNA testi**, özellikle riskli gruplarda kritik öneme sahiptir

## Sonuç olarak... (2)



- **Ribavirin**, kronik hepatit E tedavisinde halen **en etkili ve önerilen** ajandır
- Korunmada **temiz su ve gıda güvenliği** temel yaklaşımdır
- Mevcut aşular umut verici olmakla birlikte **küresel kullanım sınırlıdır**
- Klinik farkındalığın artması, **erken tanı ve uygun yönetim** ile ciddi komplikasyonlar önlenabilir

*“Hepatit E, doğru hastada düşünülmezse gözden kaçan; doğru zamanda tanınırsa yönetilebilen bir infeksiyondur.”*

**TEŞEKKÜRLER...**