



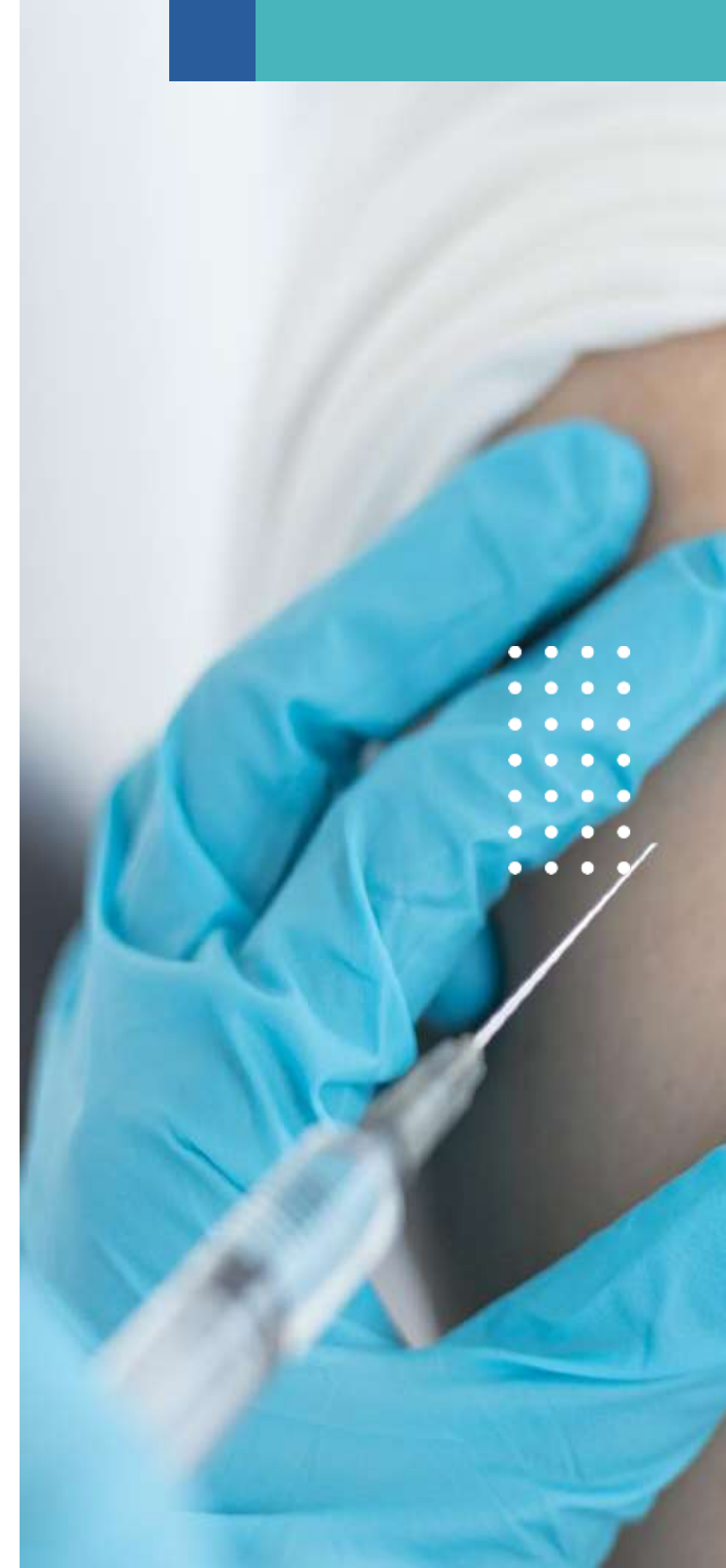
Hepatit Aşıları: Son Güncellemeler, Yeni Aşılar ve Aşılama Stratejilerindeki Değişiklikler

Pınar Korkmaz,
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya.
2 Mayıs 2026, 26. KLİMİK Kongresi, Antalya.



Hepatit B aşısı

- İlk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanarak kullanıma sunulmuştur.
- İlk aşı plazmadan elde edilmiş, 1986 yılından itibaren **rekombinant DNA teknolojisi** ile üretim başlamıştır.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1992 yılında Hepatit B aşısının tüm ülkelerin ulusal aşı programlarına dahil edilmesini tavsiye etmiştir.
- Türkiye'de Hepatit B aşısı, 1998 yılında "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" kapsamında ulusal aşı takvimine eklenmiş ve rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır.



Ülkemizde güncel çocukluk çağı uygulaması

- **14 Nisan 2025** tarihi itibarıyla yürürlüğe giren yeni Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi ile güncellenmiştir.
- Bu güncelleme ile "**altı bileşenli karma aşı**" (DaBT-İPA-Hib-HepB) dönemine geçilmiştir.
- Hepatit B aşısının ilk dozu doğumdan hemen sonra
- Devamı 6'lı karma aşı içerisinde 2, 4, 6. aylarda ve 18. ayda olarak uygulanmaktadır.



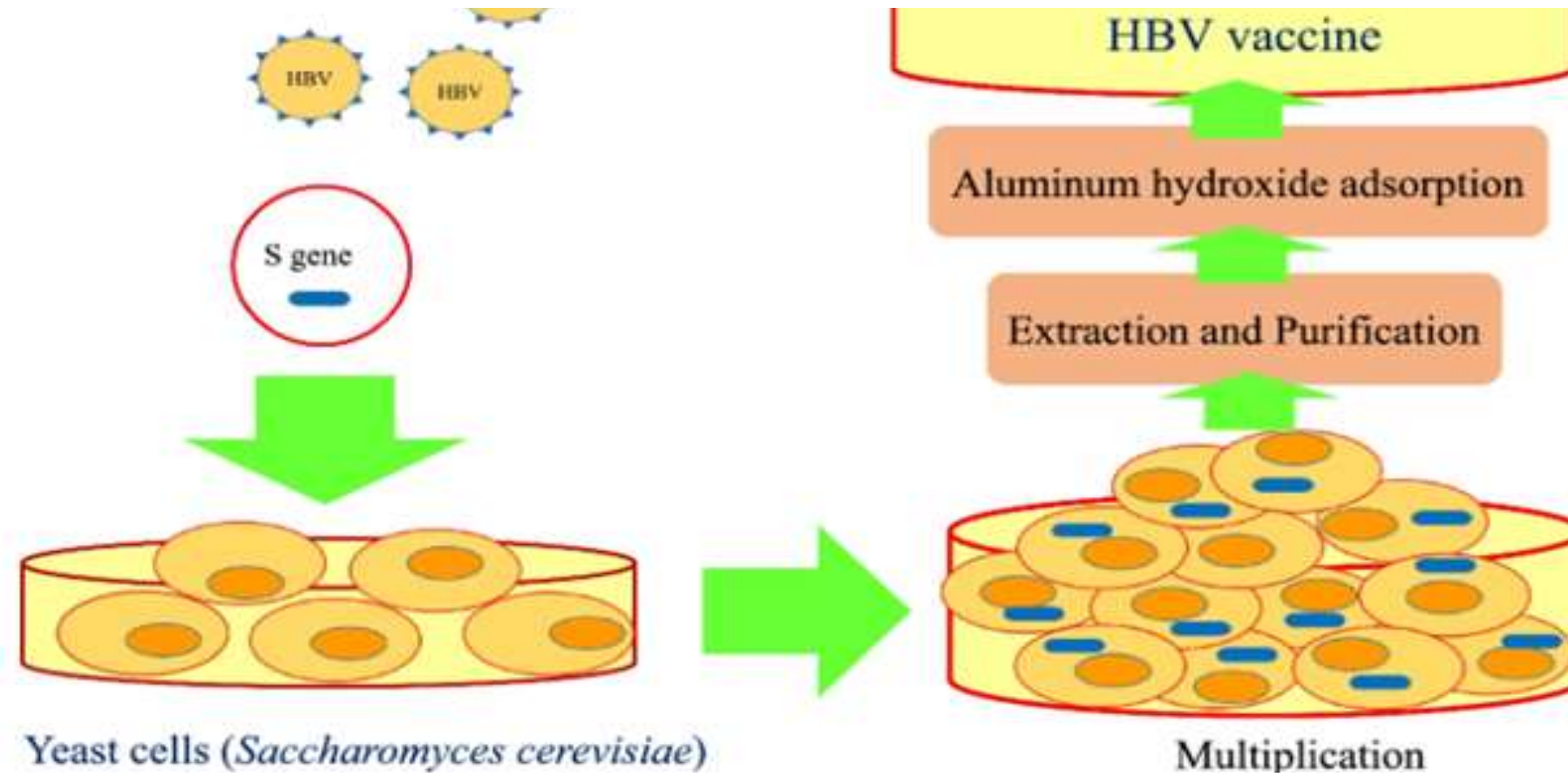
5'li veya 6'lı karma aşı içinde hepatit B aşısının diğer ülkelerdeki uygulaması

- Dünyadaki ilk 6'lı karma aşı olan Infanrix hexa, EMA tarafından 23 Ekim 2000 tarihinde onaylanmıştır.
- **2025 yılı itibarıyla bu aşılar 97'den fazla ülkede güvenle kullanılmaktadır** ve dünya genelinde 150 milyondan fazla doz uygulanmıştır.
- Ülkemizde onaylı olan **Hexaxim** (veya Hexyon): Sanofi Pasteur, Infanrix Hexa: GlaxoSmithKline (GSK)
- Bu uygulama ile esas olarak **aşıların kapsayıcılığının artması, maliyette azalma** hedeflenmektedir. (Daha az enjeksiyon, uyumun artması, saklama sorunları ve soğuk zincir lojistik gereksiniminde azalma, basitleştirilmiş uygulama vb)



Hepatit B aşıları, hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak alüminyum hidroksiti içerir (ör. Engerix-B, Heberbiovac HB, Recombivax HB)	Doğumdan itibaren kullanılabilir. Hemodiyaliz uygulanan veya uygulanmaya başlanan hastalar için daha yüksek dozlar gereklidir.
Hepatit B aşıları, hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve amorf alüminyum hidroksifosfat sülfatı adjuvan olarak içerir (ör. HBVaxPro).	Doğumdan itibaren kullanılabilir. Hemodiyaliz uygulanan veya uygulanmaya başlanan hastalar için daha yüksek dozlar gereklidir.
Hepatit B aşıları, hepatit B yüzey proteini (S) ve AS04C'nin rekombinant formunu ve adjuvan olarak alüminyum fosfatı içerir. (Fendrix)	15 yaş üstü ve böbrek yetmezliği olan kişilerde (diyaliz öncesi ve diyaliz hastaları dahil) kullanım.
Kombine aşılarda (örneğin Hepatit A (ör. Twinrix) veya difteri, tetanoz, boğmaca (hücresiz), çocuk felci (inaktif), Haemophilus tip-b ile (ör. Hexyon, Hexacima, Vaxelis))	Bazı kombine aşılarda 6 haftalıktan itibaren kullanılabilir. Twinrix 2 yaşından itibaren kullanılabilir.
Hepatit B yüzey proteinlerinin (S, Pre-S1 ve Pre-S2) rekombinant formunu ve adjuvan olarak alüminyum hidroksit içeren hepatit B aşıları (PreHevbri)	Üçüncü nesil aşı. 18 yaş ve üzeri kişilerde kullanılabilir.
Hepatit B aşıları, hepatit B yüzey proteininin (S) rekombinant formunu ve adjuvan olarak CpG 1018'i (toll benzeri reseptör 9'u aktive eder) içerir. (Hepelisav-B)	Üçüncü nesil aşı. 18 yaş ve üzeri kişilerde kullanılabilir.

- İkinci Jenerasyon (Rekombinant): 1986'dan beri kullanılan ve günümüzde dünyada en yaygın olan uygulanan aşı. Maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*) kullanılarak üretilir. HBsAg ve adjuvan içerir.



Konvansiyonel rekombinant S-ag aşılarına yanıt nasıl?

- Gençlerde ve sağlıklı bireylerde güçlü bir ab yanıtı.
- **Yaşlılarda ve komorbiditesi olanlarda koruyucu antikor düzeyi elde etme oranı <%75**
- Obezite, sigara, erkek cinsiyet, immunsupresyon, siroz, kronik böbrek yetmezliği, DM daha düşük yanıt ile ilişkili.



Aşının immunojenitesini arttırmak için ne yapılabilir?

- Antijen miktarının arttırılması
- **Daha kuvvetli immunojen olabilecek bir adjuvan eklenmesi**
- **Virusa ait farklı proteinlerin eklenmesi**



Fendrix

- İkinci jenerasyon bir Hepatit B aşısıdır. 2005 de onaylanmıştır.
- İçerisinde **AS04 adı verilen özel bir adjuvan sistemi** (alüminyum tuzu + MPL) bulunur. **Bu sistem, bağışıklık sistemini standart aşılarla göre çok daha güçlü ve hızlı uyarır.**
- Bağışıklık yanıtı düşük olan böbrek yetmezliği hastaları (diyaliz hastaları veya diyalize girecek olanlar) için özel olarak geliştirilmiştir. Bu hastalar için booster doz önerisi mevcut.
- 0,1, 2 ve 6 olarak uygulanır.
- Her dozda 20 mikrogram HBsAg bulunur. Gebelerde ve emzirme dönemi için yeterli veri yok. 15 yaş altı önerisi yok.



Fendrix'te adjuvan nasıl çalışıyor?

- Alüminyum Fosfat: Antijeni vücutta daha uzun süre tutarak bağışıklık sisteminin onu fark etmesini sağlar.
- **MPL (Monofosforil Lipid A)**: Bakteriyel bir kaynaktan elde edilen ve bağışıklık sistemini uyaran bir moleküldür.





3. jenerasyonda onaylı aşılar

- PreHevbrio/PreHevbri
- **FDA 2021, EMA 2022**, üretici firmanın (VBI Vaccines) ticari nedenlerle yaptığı başvuru üzerine bu onay 25 Kasım 2024 itibarıyla geri çekilmiştir ve ürün artık AB pazarında yer almamaktadır.
- Heplisav-B
- **FDA 2017, EMA 2021**





3. jenerasyonda onaylı aşılar

- PreHevbrio, Hepatit B virüsünün yüzeyinde bulunan üç farklı proteini de (S, Pre-S1 ve Pre-S2) içerir. Bu sayede virüsü daha geniş bir yelpazede taklit eder.
- PreHevbrio memeli hücre hattında (CHO) üretilir. Bu, virüs proteinlerinin doğal yapısına daha yakın bir formda olmasını sağlar.
- 0,1, 6.aylarda olmak üzere 3 doz.
- **3A-HBV aşısı ilk olarak 2000 yılında İsrail'de onaylanmıştır** (Marka adı: Sci-B-Vac) ve 20 yılı aşkın bir sürede 750.000 kişi aşılanmıştır. İsrail'de kullanımı devam etmektedir.



PreHevbrio

18 yaş üzeri kronik hastalıkları olanların da dahil olduğu çalışmada

- **18-45 yaş arası konvansiyonel aşı ile koruma oranı %77, PreHevbrio da %91.**
- 45 yaş üzerinde konvansiyonel ile %73, PreHevbrio ile %90

Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021



Özel konakta PreHevbrio

- HIV+lerde
- Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda
- Primer yanıtızsız hastalarda yapılan çalışmalarda **konvansiyonel aşılarla göre koruma oranı daha yüksek.**



PreHevbrio ile devam eden antikor düzeyleri

- Tek antijenli aşı ile karşılaştırıldığında 2.5 yıllık takipte daha yüksek koruma oranı (%88 e karşı %72) ve daha yüksek anti-HBs düzeyleri (1383 e karşı 252 IU/ml) elde edilmiştir.
- **2.5 yıl sonu Prehevbrion kolunda bireylerin %73'ünde anti-HBs \geq 100, aynı oran konvansiyonel aşı ile %32.6**

The persistence of seroprotective levels of antibodies after vaccination with PreHevbrio, a 3-antigen hepatitis B vaccine *Vaccine* 2023 Jun 1;41(24):3584-3588.



Heplisav-B

- **1 ay arayla 2 doz olarak uygulanır.**
- Daha kısa sürede (1 ay içinde) koruma sağlaması ve geleneksel aşılarla kıyasla özellikle diyabetik hastalar gibi risk gruplarında daha yüksek antikor seviyeleri
- 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin kullanımı için onaylanmıştır.
- Booster doz genel olarak önerilmiyor (böbrek yetmezliği olanlarda gerekebilir).



HEPLISAV-B® Pregnancy Registry: an observational study on the safety of HEPLISAV-B exposure in pregnant women and their offspring (DV2-HBV-27)

First published: 03/02/2023 Last updated: 02/07/2024

EU PAS number: EUPAS50522

Study

Ongoing

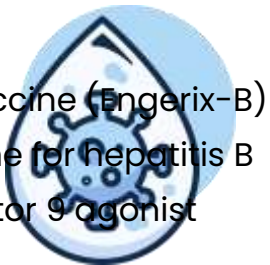
- Gebeler için yeterli veri yok, süte geçip geçmediği gösterilememiş (risk dışlanamaz).
- 40 gebenin dahil olduğu bir retrospektif çalışmada konjenital anomali, erken doğum oranı ve spontan abortus oranı konvansiyonel aşı ile benzer.
- **Prospektif gebe çalışması devam ediyor.**

Safety and immunogenicity of HepB-CpG in women with documented pregnancies post-vaccination: A retrospective chart review. *Vaccine* 2022 May 9;40(21):2899-2903.



Özel konakta Heplisav ne kadar başarılı?

- Dört randomize kontrollü çalışmada HEPLISAV-B alan 7.056 ve Engerix-B alan 3.214 bireyler değerlendirildiğinde; HEPLISAV-B alanlarda %90-100, Engerix-B alanlarda %71-90 koruma oranı
- Özellikle Tip 2 diyabet (%90'a %65) , obezite (%95'e %75) ve yaşlı yetişkinlerde (%92'e %73) olmak üzere tüm alt popülasyonlarda da **standart konvansiyonel aşılarla oranla daha yüksek koruma oranı gözlemlenmiştir.**



Diyaliz hastalarında Heplisav

- Diyaliz alan 155 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada Heplisav-B, Engerix-B ve Fendrix karşılaştırılmış.
- Aşılama sonrası yanıt geliştirmiş sonrasında anti-HBs <10 veya primer aşı serisi ve booster doz sonrasında anti-HBs <10 olan hastalar dahil edilmiş, booster doz uygulanmış
- **Hastaların %77'si en az bir seri tamamlanmış aşıya yanıtız**
- Heplisav-B SPR %52.8, Engerix-B (çift doz) %32.6 ve Fendrix %43.1
- **Heplisav-B, Engerix-B'ye göre anlamlı daha iyi koruma oranı, Fendrix ile benzer.**
- Lokal yan etkiler Engerix-B'den benzer, sistemik yan etkiler fazla.



Aşıya yanıtızsız sağlık alışanlarında Heplisav-B

- **En az 5 doz konvansiyonel hepatit B aşısı (Engerix-B/Recombivax) alan ve anti-HBs<10 olan sağlık çalışanlarına** 2 doz Heplisav-B
- 1. doz sonu koruma %84
- 2. doz sonrası koruma %91
- **2 doz sonu %8 yanıtızsız**



HIV + bireylerde Heplisav

- Hepatit B aşısı olmayan HIV + hastalarda konvansiyonel aşılar ile %20-70 koruma
- Daha önce Engerix-B/Recombivax alan ve yanıtız olan hastalara 2 doz Heplisav-B uygulandıktan sonra yanıt oranı %86.6.
- 7 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir derlemede daha önce aşı olmayanlarda yanıt oranı %80-100, **konvansiyonel aşılarla yanıt vermeyenlerde bu oran %76-93**



Yan etkiler

- Bir çalışmada, Heplisav-B grubunda Engerix-B grubuna kıyasla daha yüksek akut miyokard enfarktüsü oranı gözlemlenmiştir, ancak üç temel klinik çalışma genelinde yapılan sonradan analizler, bu olayları öncelikle önceden var olan risk faktörleriyle ilişkilendirmiştir.
- 31.000'den fazla Heplisav-B alıcısı ve 38.000'den fazla Engerix-B alıcısını içeren bir **pazarlama sonrası çalışmada, AMI riskinde artış olmadığını göstermiştir.**
- Pazarlama sonrası çalışmada zoster ve immün-ilişkili hastalık riskinde artış yok.
- Anafilaksi görülmemiş.



Hepatit B aşı önerileri -EASL 2025

- Mevcut veya beklenen **immün yetmezlik, immün baskılanma** veya kronik karaciğer veya böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklar nedeniyle hepatit B'nin şiddetli seyrinin beklendiği kişiler
- **Mesleki olmayan maruz kalma riski** yüksek olan kişiler, örneğin HBsAg pozitif kişilerle temas (kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin eşleri ve aile üyeleri), yüksek riskli cinsel davranış, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tedavisi için değerlendirme arayan kişiler, uyuşturucu enjekte eden kişiler, tutuklu kişiler ve psikiyatri tesislerindeki hastalar.
- **Mesleki maruz kalma riski** yüksek olan bireyler, sağlık eğitimi alanlar, stajyerler, öğrenciler, gönüllüler, sağlık tesislerindeki laboratuvar ve temizlik personeli, paramedikler, acil müdahale ekipleri, polis memurları, itfaiyeciler, askerler ve kronik HBV enfeksiyonunun yüksek oranda görüldüğü tesislerdeki personel dahil olmak üzere.
- Kronik HBV enfeksiyonunun yüksek veya orta oranda görüldüğü bölgelere seyahat eden uluslararası yolcular.

- **Belirli risk faktörlerinden bağımsız olarak, HBV enfeksiyonuna karşı korunma arayan diğer tüm bireyler.**



Universal hepatit B aşılaması



- **Tüm bebekler, çocuklar ve ergenler için evrensel hepatit B aşısı** mümkün olan en erken zamanda, tercihen ergenliğin başlangıcından önce önerilir
- HBsAg pozitif annelerin veya HBsAg durumu bilinmeyen annelerin yenidoğanları,
- HBV bulaşmasına karşı korumayı en üst düzeye çıkarmak için hepatit B immünoglobulini kullanılarak pasif immünizasyonla birlikte, doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak 12 saat içinde hepatit B aşısı almalıdır.



Bağışıklığı zayıflamış konakta aşı



önerileri

- Bağışıklık sistemi baskılanmış veya bağışıklık sistemi yetersiz olan bireyler için, sirozlu hastalar veya hemodiyaliz hastaları dahil olmak üzere, standart aşıların dozu artırılmalı (**çift doz** veya diyaliz hastaları için özel olarak ayarlanmış doz) veya **üçüncü nesil aşılar** uygulanmalıdır.





HIV + bireylerde aşılama önerileri

- Düşük CD4 sayısına sahip HIV pozitif bireyler daha yüksek dozda aşıya ihtiyaç duyabilir.
- **Tüm HIV ile yaşayan bireyler için standart veya çift doz aşılardan önerilip önerilmemesi konusu tartışmalı**
- Ancak, dört dozluk çift doz rejiminin, standart üç doz rejimine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek yanıt oranları sağladığı gösterilmiştir.
- Kadın cinsiyeti, daha genç olmak, aktif sigara içmemek, daha yüksek başlangıç CD4 sayısı ve saptanamayan plazma HIV RNA yanıtı etkilemekte.
- Bir meta-analiz, **arttırılmış doz** aşılama rejiminin, daha önce **aşılanmamış HIV** pozitif bireylerde standart aşılamaya kıyasla anti-HBs yanıt oranını iyileştirdiği sonucuna varmıştır.



HIV + yanıtızsız bireylerde ne yapmalı?

- Daha önce hepatit B aşısına yanıt vermeyen HIV enfekte yetişkinlerde yapılan randomize kontrollü bir çalışma, çift doz yeniden aşılama rejiminin standart doz rejimine kıyasla yanıt oranlarını anlamlı derecede iyileştirmediğini bulmuştur.
- **Üçüncü nesil aşılar, özellikle birincil aşılama yetersiz yanıtlar gösteren HIV enfekte bireylerde önerilir.**





Aşılama sonrası yanıtın değerlendirilmesi

- Anti-HBs ≥ 10 IU/L olarak yeterli olarak tanımlanır.
- Anti-HBs ≥ 10 IU/L ise hepatit B'ye karşı uzun vadeli, muhtemelen ömür boyu koruma anlamına gelir.
- Ancak, **bağışıklık sistemi zayıflamış bireyler** gibi ciddi sonuç riski daha yüksek olan risk grupları için, aşılama programı, son aşılamadan 1-2 ay sonra **anti-HBs seviyesi ≥ 100 IU/L** ise optimal kabul edilir.



40 yaş üzerinde ne yapmalı?

- Aşı sonrası anti-HBs testi, **ikinci nesil aşılarda etkinlik daha düşük** olduğu için 40 yaşın üzerindeki bireylerde düşünülebilir, ancak üçüncü nesil aşılarla aşılananlarda gerekli olmayabilir.





Kantitatif anti-HBs testi

- **Bağıışıklık yetmezliği** ve önceden var olan tıbbi durumları olan kişiler gibi ciddi hepatit B enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan kişiler için önerilir.
- HBV enfeksiyonu açısından **mesleki veya meslek dışı risk altında olanlar** ve aşıya daha düşük yanıt oranı göstermesi beklenen gruplar için de önemlidir.



Aşı serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra anti-HBs titresini ≥ 100 IU/L

- **İzlemeye ve takviye aşısına ihtiyaçları yoktur.**
- İstisnalar arasında, anti-HBs için takip testi yaptırması gereken (ve anti-HBs < 100 IU/L ise takviye aşısı yaptıran) bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler yer almaktadır.
- Anti-HBs test aralıkları, riske bağlı olarak yıllık ile 10 yıl arasında değişmektedir.

Aşı serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra anti-HBs titresi 10 -100 IU/L

- **Risk grupları için ek bir takviye dozu önerilir** ve ardından 1-2 ay sonra anti-HBs titrelerinin yeniden değerlendirilmesi gerekir.
- Ciddi hastalık riski olanlarda ek dozlar ile hedef düzeye gelmesi sağlanmalıdır.
- Bağışıklığı yeterli yüksek riskli bireylerde (mesleki/mesleki olmayan) ek doz önerilir.



Aşı serisinin tamamlanmasından 1-2 ay sonra anti-HBs titresi <10 IU/L



- **Tam bir aşılama programıyla yeniden aşılanmalı** ve 1-2 ay sonra anti-HBs titresi tekrar belirlenmelidir. Bu bireylerde yeniden aşılama öncesinde devam eden bir HBV enfeksiyonunun (HBsAg, anti-HBc) dışlanması göz önünde bulundurulmalıdır.
- Cevapsızlar için , standart aşılar ile 3 ek doz veya 3. nesil aşılar ile aşılanması önerilir.

ACIP 2025 hepatit B aşı önerileri:



18-59 yaş için

- 4 hafta arayla 2 doz **Heplisav-B**
- 0, 1, 6 aylık aralıklarla 3 dozluk Engerix-B, **PreHevbrio** veya Recombivax HB aşısı
- 0, 1, 6 aylık aralıklarla 3 dozluk HepA-Hep B (Twinrix) aşısı
- 3 dozluk hızlandırılmış HepA-HepB (Twinrix) aşısı programı 0, 7 ve 21-30. günlerde, 12. ay booster.

60 yaş üzeri

- Hepatit B virüsü enfeksiyonu için bilinen risk faktörleri olmayan 60 yaş ve üzeri kişiler, Hepatit B aşısı yaptırabilirler.
- Hepatit B virüsü enfeksiyonu için bilinen risk faktörleri olan 60 yaş ve üzeri kişiler, Hepatit B aşısı yaptırmalıdır.
- Hepatit B aşısı yaptırmak isteyen 60 yaş ve üzeri her yetişkin, Hepatit B aşısı serisi yaptırmalıdır.

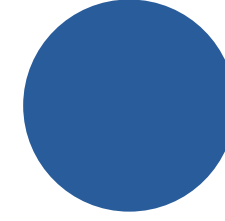
Heplisav-B önerisi Hepatitis B foundation



- **18 yaş üzerine ek olarak**
- Aşılanmamış HIV + bireyler
- Aşı yanıtının daha düşük olduğu riskli gruplar (DM vb) veya daha önce aşı yanıtı alınmayanlarda

DSÖ Hepatit B aşı önerisi

- Annenin hepatit serolojisinden bağımsız olarak yenidoğana 24 saat içinde hepatit B aşı önerisi mevcut.
- Erişkinler için risk grupları temelinde aşı önerisi sunuyor. **Kaynaklar yeterli ise aşılanmamış tüm bireyler için aşı önerisi mevcut.**
- Bağışıklık sistemi zayıflamış yetişkin hastalar için, alüminyum fosfat ve monofosforil lipid A ile desteklenmiş hepatit B aşısı



The Matrix-M™ adjuvant: A critical component of vaccines for the 21st century

Linda Stertman^a, Anna-Karin E. Palm^a, Behdad Zarnegar^a, Berit Carow^a, Carolina Lunderius Andersson^a, Sofia E. Magnusson^b, Cecilia Carrrot^b, Vivek Shinde^c, Gale Smith^c, Gregory Glenn^c, Louis Fries^c, and Karin Lövgren Bengtsson^a

^aDepartment Product Development, Novavax AB, Uppsala, Sweden; ^bDepartment Alliance and Project Management, Novavax AB, Uppsala, Sweden; ^cDepartment Research and Development, Novavax, Inc, Gaithersburg, MD, USA

- HBsAg kodlayan lipid nanopartikül (LNP) formüle edilmiş nükleozit modifiye mRNA aşıları hem koruyucu hem de terapatik aşı olarak faz 1 çalışması mevcut.
- **Saponin** (Ginsenoside Rg1) ve yağ-su nano emülsiyonunun (NE) kombinasyonu ile mikroakışkanlaştırma yoluyla **yeni bir nano adjuvan (PF3), gelecekte alüminyum adjuvanın yerini alması beklenmektedir.**
- HBAI20 faz 2 çalışması tamamlandı, 18-59 yaş grubunda daha önceki aşıya yanıtızlarda (konvansiyonel aşıya göre %92'ye %80)

Hepatit E aşısı:HEV-239



- HEV 239 **2012 yılında Çin'de onay aldı, 2020'de Pakistan'da onay aldı.**
- **0,1,6 aylarda 3 doz**
- Bir adet geri çekilmiş aşı (rHEV) GSK tarafından faz 2b çalışması 2001-2004 yılları arasında Nepalde uygulanmış %95 etkinlik, iyi güvenlik verisi mevcut.
- HEV 179 Changchun enstitüsü tarafından geliştirilmiş, faz 1 tamamlanmış, devamı konusunda veri yok.
- HEV 239

- Faz 4 dahil çalışma verileri mevcut.
- **Çeşitli ülkelerde salgınlar sırasında hızlı aşılamanın da etkin olduğu gösterilmiş.**
- Gebelerde ilk trimester ve konsepsiyon öncesi 90 gün içinde yapıldığında artmış düşük riski bildiren çalışma var. Gebelik döneminde (1-3) riskin artmadığını bildiren çalışmalar var.
- **16 yaş üstü doğurganlık çağındakiler ve gebelerde kullanımı DSÖ SAGE tarafından sadece salgın durumları için öneriliyor**
- Gebeler, 16 yaş altı ve HIV+ lerede devam eden çalışmalar mevcut.
- **GAVI hepatit E aşısını destek programına aldı.**
- DSÖ özellikle kaynakları kısıtlı ülkeler için gebe ve çocuk yaş grubu çalışmaları ve **soğuk zincir desteği** sonrasında onayın genişletilmesini gözden geçirmesi planlanıyor.

İmmünojenisite	Genel Popülasyon	Tüm çalışmalarda yüksek serokonversiyon (antikor oluşumu) oranları; 4,5 yıl sonra >%90, 10 yıl sonra %86,6.	Faz II, Faz III ve Uzun Dönem Bağışıklık Çalışmaları
Hızlandırılmış Takvim	Genel Popülasyon	Hızlandırılmış takvim (0, 7 ve 21. günler), standart dozlama ile kıyaslandığında benzer bağışıklık yanıtı gösterir.	Çin'deki Faz IV klinik çalışması
Salgın Dönemi Kullanımı	Genel Popülasyon (Salgın bölgesi)	Güney Sudan'daki HEV salgını sırasında kullanıldı; hafif yan etkilerle birlikte güvenli bulundu.	Güney Sudan, Bentiu'daki salgın aşılması
Yaşlı Bireyler	Yaşlı Yetişkinler	Yaşlı yetişkinlerde serokonversiyon oranları oldukça yüksektir (%96,7).	Yaşlı popülasyon çalışmaları

Hamilelik	Hamile Kadınlar	Hamilelerde etkinliğe dair veriler sınırlıdır; Faz IV çalışmasında döllenmeye yakın dönemde aşılama da yüksek spontan düşük oranları görülse de salgın bölgelerinde bu durum gözlenmemiştir.	Bangladeş Faz IV, Çin Faz III ve LMIC salgın uygulaması
Kronik Karaciğer Hastalığı	HBV Taşıyıcıları	HBsAg pozitif bireylerde benzer bağışıklık yanıtı. Klinik sonuçlar, siroz hastalarında iyi bir güvenlik profili ve bağışıklık yanıtı kanıtlamıştır.	HBV taşıyıcılarında post-hoc analiz, Faz III klinik çalışması
Bağışıklığı Baskılanmış Bireyler	İmmünsuprese Bireyler	Hayvan modelleri, immünsupresyon öncesi tam koruma sağlandığını, ancak süreç sırasında sadece kısmi koruma olduğunu göstermektedir.	In vivo hayvan modeli çalışmaları
Doğal Bağışıklık, Aşı Kaynaklı Bağışıklık	Genel Popülasyon	Aşıyla sağlanan bağışıklık, doğal enfeksiyon sonrası oluşan bağışıklığa göre daha kalıcıdır.	Aşılama sonrası 6,5 yıllık çalışma. Doğal bağışıklık daha hızlı azalır .

Global vaccination against hepatitis E virus: position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Viral Hepatitis Study Group

Susanne Dudman¹, Arjana Zerja², İmran Hasanoglu³, Simona Ruta^{4,5}, Berend van Welzen⁶, Laura Ambra Nicolini⁷, Paul Yonga⁸, Joakim Øverbø^{1,9}, Sumit Rawat^{10,11}, Selma Habibovic¹², Tan Bou Kim¹³, Antonio Rivero-Juarez^{14,15,*}, on behalf of ESGVH members

<p>Yüksek Riskli Popülasyonların Hedeflenmesi</p>	<p>Genotip 1 ve 2'nin vavain olduğu bölaelerde (özellikle Afrika ve Asva), doğurganlık çağındaki kadınlar için HEV asılması aüclü bir şekilde düşünölmelidir. HEV enfeksionundan kavnaklanan Akut-Kronik Karaciğer Yetmezliği riski nedeniyle, Kronik Karaciğer Hastalığı olan hastalar için evrensel olarak ası önerilir. Bağıslıklığı baskılanmıs birevlerde (özellikle Genotip 3 ve 4 bölaelerinde), maruzivet riski değerlendirildikten sonra planlı bağıslıklık baskılama öncesinde aşılama düşünölmelidir.</p>
<p>Loiistik ve Finansal Kısıtlamaların Ele Alınması</p>	<p>HEV asısının etkili depolanması ve dağıtımı için düşük ve orta aelirli ölkelerde soğuk zincir altvabısına ve venilikci paketleme cözömlerine yatırım vabılmalıdır. Farklı vavainlık düzeylerine sahip bölaelerde HEV aşılamasının maliyet etkinliğini değerlendirmek için ekonomik analizler vabılmalıdır. HEV asılarının aüvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek üzere Avrupa'da klinik araştırmalar yapılması savunulmalıdır.</p>

Ası Proqramları İcin Tanı Desteğinin Artırılması	<p>İnvaziv olmayan örnekleme yöntemlerini kullanarak hızlı ve erişilebilir teşhisler sağlamak için düşük ve orta gelirli ülkelerde Hızlı Tanı platformları teşvik edilmelidir.</p> <p>Mülteci ve yerinden edilmiş kişi kampları dahil olmak üzere hassas popülasyonlara odaklanan gelişmiş HEV sürveys sistemlerine yatırım yapılmalıdır.</p> <p>HEV araştırması, teşhisi ve kontrolünü desteklemek için Avrupa'daki finansman girişimlerinden yararlanılmalıdır.</p>
Farkındalığın Artırılması ve Ası Tereddüdünün Azaltılması	<p>Sağlık çalışanlarının HEV klinik sunumu ve aşı faydaları konusundaki bilgilerini artırmak için hedefli eğitim kurslarına öncülük etmelidir.</p> <p>Özellikle savunmasız popülasyonlar için HEV risklerini vurgulayan küresel webinarlar, konferanslar ve kampanyalar düzenlenmelidir.</p>
HEV Aşılmasının Mevcut Programlara Dahil Edilmesi	<p>Kan bağıs merkezleri. HEV bulaşının yaygın olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerdeki genç bağısçılar arasında aşılmasını aktif olarak teşvik etmelidir.</p> <p>Sağlık otoriteleri. HEV aşılmasını mevcut bağısıklama çalışmalarına dahil etmeli ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdeki erkekleri hedeflemelidir.</p> <p>Kronik Karaciğer Hastalığı olan bireyler için rutin HEV aşılması, standart bakımın bir parçası olarak uygulanmalıdır.</p>

Hepatit A aşısında güncel ne var?

- İnaktif aşı tekli 2 doz (en az 6 ay arayla) (Havrix, Vaqta, Avaxim)
- Hepatit B aşısı ile birlikte 3 doz şeklinde (0,1,6) (Twinrix)
- Hızlandırılmış aşı Twinrix 0,7,21-30 ve booster doz 12.ay
- **Zayıflatılmış canlı hepatit A aşısı Çinde aşılama programının bir parçası tek doz uygulama ve inaktif aşı kadar etkin.**
- Çin 18 ay-16 yaş kitle aşılama programı ile vakalarda %99'luk azalma (1992'de kullanıma giriyor)
- Hindistan aşılama programında yer vermeyi planlıyor.
- Gerçek yaşam verileri tek dozla etkin ve güvenilir, güçlü bir anamnestic yanıt yoluyla sağlanan uzun süreli immünojenitesi mevcut (15 yıl sonu %86)
- **DSÖ 2022'de canlı aşığı önerileri arasına dahil ediyor.**



• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

Achieving global immunity against hepatitis A through universal vaccination: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Viral Hepatitis

Oana Săndulescu^{1,2,3,4,†}, Stefania Mantovani^{5,†}, Anne-Marie Roque-Afonso^{6,†},
Gülşen Özkaya Sahin^{7,8}, Asha K. Rajan⁹, Mustafa Altındiş¹⁰, Victor Daniel Miron^{2,11},
Sertaç Küçükkaya¹², Mario U. Mondelli^{5,13,*†}, on behalf of ESGVH

- Orta veya yüksek endemik tüm ülkelerde 2030 yılına kadar ve düşük endemik ülkelerde 2035 yılına kadar universal bebek aşılması
- Programın başlatılmasından sonraki 5 yıl içinde 2 -18 yaş arası duyarlı grupları aşılması
- **Yüksek riskli yetişkin grupları için rutin HAV aşılması**
- **Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, uyuşturucu kullanan kişiler, evsizler ve kronik karaciğer hastalığı olanlar gibi** yüksek riskli popülasyonlarda sistematik aşılama erişimi
- Küresel aşı üretim kapasitesinin artırılması
- HAV sürveyansı (atık su sistemlerinde takip dahil)
- DSÖ bünyesinde bağımsız bir HAV Eradikasyon Gözetim Komitesi kurulması



Hepatit C aşısında güncel ne var?

Hepatitis C Virus Vaccine Research: Time to Put Up or Shut Up.

Hartlage AS, Kapoor A.

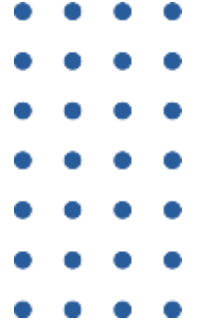
Is there still hope for the prophylactic **hepatitis C vaccine**? A review of different approaches.

Rzymski P, Jibril AT, Rahmah L, Abarikwu SO, Hashem F, Lawati AA, Morrison FMM, Marquez LP,



Immunogen	Vaccine Candidate	Genotype	Platform	Expression	Models	Antibody	Neutralization	Cellular
				System	Tested	Characterization		Responses
E1E2	Recombinant E1E2/MF59 adjuvant	1a	Recombinant membrane-bound proteins	CHO cells	Chimpanzees Healthy humans	ELISA (anti-E1E2) and competitive immunoassays (epitopes: HVR1, AR3, AR4, domains C and D)	Gt 1-7 HCVpp and HCVcc	Yes [1]
	E1E2-flag/IFA adjuvant	1a, 1b, 2a	Recombinant soluble proteins	HEK293T cells	C57BL/6 mice	ELISA (anti-E1E2)	Gt 1a and 2a HCVcc	NA
	Fc-E1E2/alum adjuvant	1a, 1b, 2a, 3a and 6a	Recombinant membrane-bound proteins	HEK293F cells	BALB/c mice	ELISA (anti-E1E2)	Gt 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4c and 5a HCVcc	Yes
	Soluble native-like E1E2	1a	Recombinant soluble proteins	Expi293F cells	CD-1 mice	Competition	Gt 1a HCVpp	NA
<p>NCT07237282 / Not yet recruiting Phase 1 IIT</p> <p>A Phase 1 Clinical Trial of Adjuvanted Protein-based HCV Vaccine Candidates (HCV Vaccine Trial)</p> <p>The purpose of this study is to investigate the safety and antibody (germ fighters) response of the experimental (investigational) vaccine against HCV when injected into the arm of healthy adults.</p>								
Consensus core E2 ΔHVR1 ΔC-terminus	1a (720 strains)	Recombinant soluble proteins	<i>Drosophila</i> S2 cells	Guinea pigs	ELISA (anti-E2)	Gt 1a HCVpp	NA	NA
E2 core nanoparticles /AddaVax™ adjuvant	1a, 6a	Recombinant soluble proteins in nanoparticles	HEK 293F and ExpiCHO cells	BALB/c mice	ELISA (anti-E2, and epitopes in front layer and AS412)	Gt 1a, 2a, 5a and 6a HCVpp	NA	NA
HBV VLPs carrying HCV E2 protein epitopes/AddaVax™ adjuvant	1a	VLP	<i>Leishmania tarentolae</i>	BALB/c mice	ELISA (anti-E2 epitopes 412–425 and 523–535)	Gt 1a, 1b, 2a, 2b, 4a and 5a HCVcc	NA	NA
Chimeric HBV S antigen VLPs presenting HCV-neutralizing epitopes/AddaVax™ adjuvant	1a, 1b, 2a	VLP	HEK293T cells	BALB/c mice	ELISA (anti-HCV-neutralizing epitopes)	Gt 1a, 1b and 2a HCVcc and HCVpp	NA	NA
Multi-epitope peptide vaccine (E1, E2, NS4B, NS5A and NS5B)	4a	Synthetic peptides	Synthesis by the 9-fluorenylmethoxy carbonylmethod	BALB/c mice	ELISA (anti-HCV peptides)	Gt 2a and 4a HCVcc	Yes	Yes
Bivalent HCV peptide (HVR1) vaccine/ Friends complete or incomplete adjuvant	1a	Synthetic peptides	Synthesis using Fmoc chemistry	BALB/c mice	Competitive ELISA (HVR1, C-terminus)	Gt 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a and 6a HCVpp	NA	NA

E2E1-nanoparticle	1, 2, 3, 4, 5 and 6 (cocktail and mosaic)	Recombinant soluble proteins in nanoparticles	Suspension 293F cells	New Zealand female rabbits	ELISA (anti-E2 or anti-E2E1) and competitive ELISA (bNAbs)	Gt 1-6 HCVpp	NA	NA
E2	Soluble E2/Ferritin/Alhydrogel+MPLA adjuvants	1a, 1b, 3a	Recombinant soluble proteins in nanoparticles	<i>Drosophila</i> S2 cells	BALB/c mice Rhesus macaques	ELISA (anti-E2) and competitive ELISA (AP33-like and AR3A-like bNAbs)	Gt 1-7 HCVcc	Yes
E2 Δ123 variable regions/AddaVax™ adjuvant	1a	Recombinant soluble proteins	FS293F cells	Albino Dunkin Hartley guinea pigs	Direct ELISA (anti-E2 and anti-E2 Δ123), capture ELISA (epitopes I, II and III) and competitive ELISA (CD81 binding)	Gt 1-7 HCVcc	NA	NA
Consensus core E2 ΔHVR1 ΔC-terminus	1a (720 strains)	Recombinant soluble	<i>Drosophila</i> S2 cells	Guinea pigs	ELISA (anti-E2)	Gt 1a HCVpp	NA	NA
HCV VLP core, E1 and E2/alum adjuvant	1a, 1b, 2a, 3a	VLP	Huh7 cells	BALB/c and C57BL/6J mice	ELISA (anti-E1 and anti-E2)	Gt 1a, 1b, 2a, 2b and 4c HCVpp	Yes	Yes
Bivalent chimeric HBV/HCV vaccine/AddaVax™ adjuvant	1a, 3a, 4a	VLP	CHO cells	New Zealand female rabbits	ELISA (anti-E1 and anti-E2)	Gt 1a, 1b, 2a, 3a and 4a HCVpp and HCVcc	NA	NA
UV-inactivated HCVcc vaccine/K3-SPG adjuvant	2a	Inactivated HCVcc	Huh7.5.1 cells	Chimeric liver uPA ^{+/+} -SCID mice; Marmoseth (<i>Callithrix jacchus</i>)	ELISA (anti-core, -E1, -E2)	Gt 1a, 1b, 2a and 3a HCVcc	Yes	Yes



ÖZET

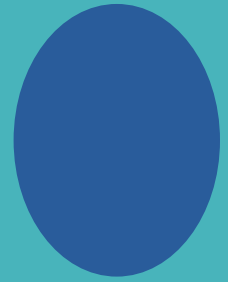
- Hepatit B aşılamaasının tüm yenidoğanlar için önerisi devam ediyor.
- Hepatit B aşısı olmak isteyen herkes aşılanabilir.
- Aşı yanıtı düşük gruplar için 3. nesil aşılar iyi birer seçenek (Heplisav-B) .
- İmmün yetersiz gruplar için anti-HBs \geq 100 IU/ml olması öneriliyor.
- 40 yaş üstünde veya aşı yanıtının düşük olması beklenen gruplarda ve riskli gruplarda anti-HBs titre kontrolü öneriliyor.
- Sağlık çalışanlarında hepatit E seroprevalansı, tanı testleri konusunda farkındalık artışı gerekli.
- Hepatit E aşısının kronik karaciğer hastalığı olanlarda rutin aşı şemasına dahil edilmesi öneriliyor.





ÖZET

- SOT yapılacak hastalara nakil öncesi risk bazlı değerlendirme ile hepatit E aşısı gereksinimi değerlendirilmeli.
- Salgın ve kriz durumlarında DSÖ gebe ve 16 yaş üstü doğurganlık çağındakilere hepatit E aşısını kullanım önerisi mevcut.
- Risk grupları için (gebe, HIV+ ve 16 yaş altı) hepatit E aşı çalışmaları sonuçlandığında önerilerin daha da genişlemesi bekleniyor.
- Hepatit A aşılması 12 aydan sonra çocukluk aşı takviminde olması öneriliyor
- 2-18 yaş için catch-up hepatit A aşılması planlanmalı
- İmmun yetersiz hastalar, evsizler, HIV+'ler, ESE gibi risk gruplarında hepatit A aşılması olası salgınları engellemek için önerilir.
- Zayıflatılmış canlı HAV aşısı tek doz ile etkin, hızlı koruma, güvenilir ve immunojenitesi uzun süreli.



THANK YOU

