

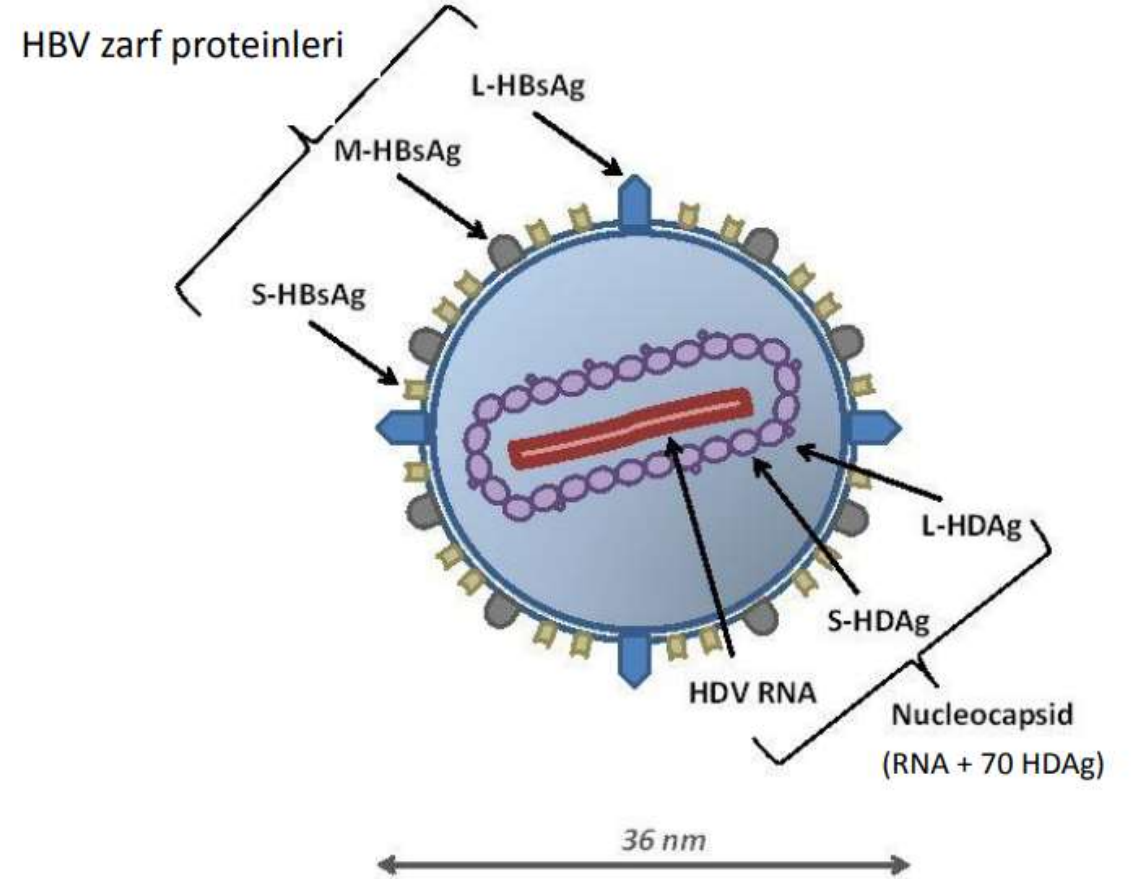
Hepatit D Virusu ve Hepatit E Virusu İnfeksiyonlarında Güncelleme

Doç. Dr. Ali ASAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Hepatit D Virusu (HDV)

HDV

- Delta virüs cinsinin tek üyesi
- İnsanda patojen olan en küçük virus
- Tek zincirli RNA virusu



Hrvoje Roguljic H et al. Current Management and Novel Therapeutic Strategies to Combat Chronic Delta Hepatitis June 3rd 2015

HDV

- 1970'li yıllarda Mario Rizzetto ve ark. tarafından tanımlandı
- HDV kendi başına replike olamayan defektif virüs
- Sadece hepatit B virüsü varlığında Delta infeksiyonu meydana gelebilir
- Zarf proteinini yapamadığından viral bütünlüğünü sağlamak için hepatit B virüsü yüzey antijenine gereksinim duyar.

Robinson A. Chronic Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus: New Developments. Clin Liver Dis 2023

HDV

- HDV küresel bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir
- HBV aşısına rağmen 2019 yılında karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) ilişkili 820.000 ölüm
- CDC; gözden kaçan bir hepatit etkeni olarak tanımlamakta
- Önlenabilir bir hastalıktır

Robinson A. Chronic Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus: New Developments. Clin Liver Dis 2023

Soru 1: HDV'de kabul edilen
epidemioloji gerçeđi
yansıtıyor mu?

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis

Hai-Yan Chen,¹ Dan-Ting Shen,¹ Dong-Ze Ji,² Pei-Chun Han,¹ Wei-Ming Zhang,² Jian-Feng Ma,¹ Wen-Sen Chen,³ Hemant Goyal,⁴ Shiyang Pan,¹ Hua-Guo Xu¹

- 1977-2016 arası, 61 ülkeden 182 çalışma
- Tüm kohortta toplam 40.127.988 veri
- 94.718 HBsAg pozitif
- HDV prevalansı genel popülasyonda %0,98
- Ülkeler arasında çok değişkenlik gösteriyor (Moğolistan %8, Fransa %0)
- Genel popülasyonda Nijer, Benin, Gabon, Moğolistan, Avustralya, Kiribati, Nauru, Tuvalu yüksek prevalansa sahip

Chen HY et al. Gut 2019;68:512

ORIGINAL ARTICLE

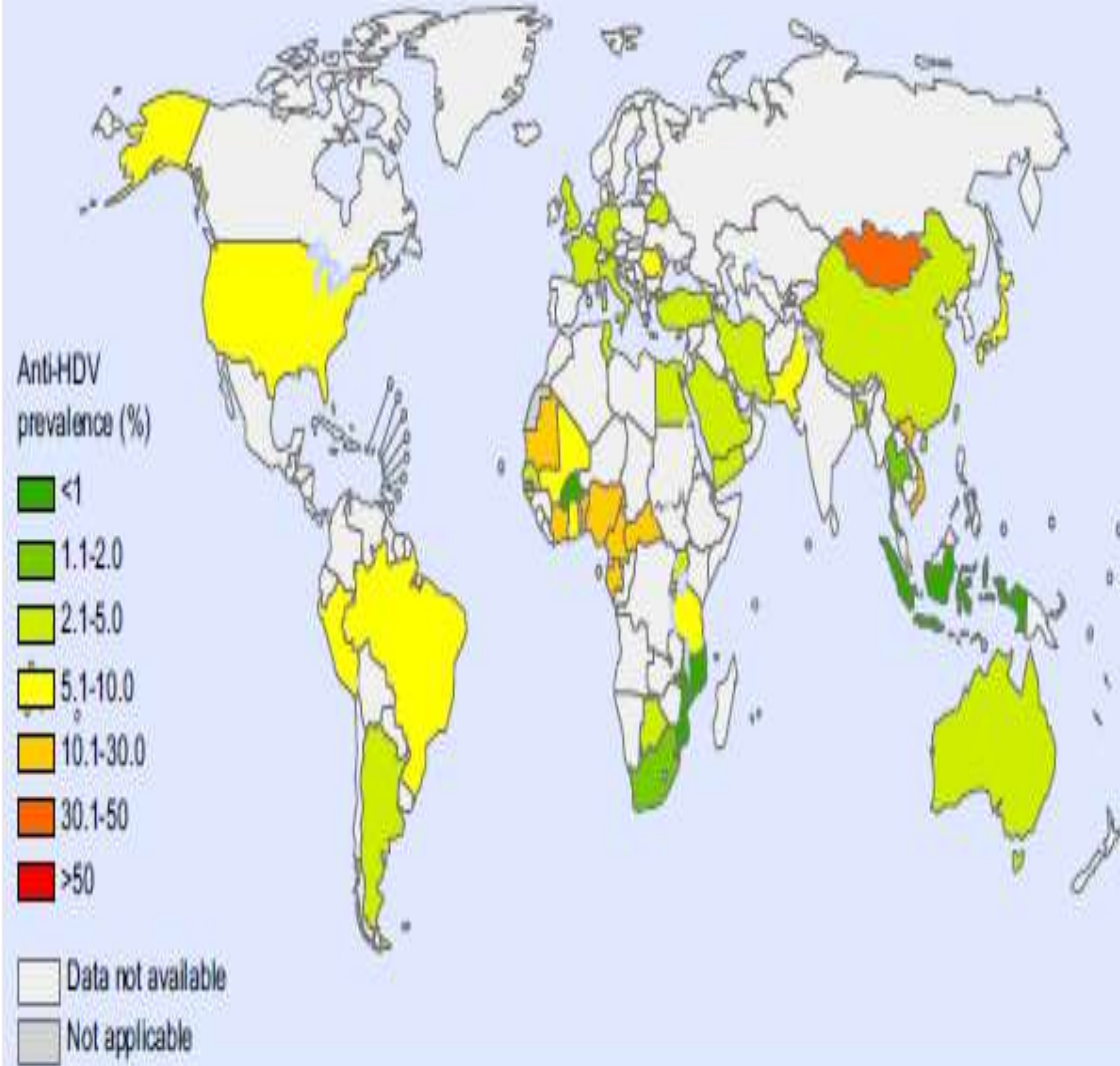
Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis

Hai-Yan Chen,¹ Dan-Ting Shen,¹ Dong-Ze Ji,² Pei-Chun Han,¹ Wei-Ming Zhang,² Jian-Feng Ma,¹ Wen-Sen Chen,³ Hemant Goyal,⁴ Shiyang Pan,¹ Hua-Guo Xu¹

- HBsAg pozitif hastalarda %14,57
- Damar içi ilaç kullanıcıları: %37,57
- Yüksek riskli cinsel davranışı olanlarda: %17,01

Chen HY et al. Gut 2019;68:512

Prevalence of anti-HDV among HBsAg positive people in the general population



The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis

- HBsAg-pozitif kişilerde HDV prevalansı %4,5'tir (%95 CI 3,6–5,7)
- Hepatoloji kliniğinde %16,4(14,6-18,6)
- Damar içi ilaç kullanan ve HCV veya HIV taşıyan kişilerde daha yüksektir.
- Karaciğer sirozunun %18 ve HSK'nın %20'sinin sebebidir

Stockdale J et al. Journal of Hepatology. 2020, 73, 523–532

Hepatitis D virus infection: Pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international delta cure meeting 2022



Pietro Lampertico,^{1,2,*} Elisabetta Degasperi,¹ Lisa Sandmann,^{3,4,5} Heiner Wedemeyer^{3,4,5}, on behalf of the Delta Cure 2022 Working Group[†]

- Ekim 2022'de Milano'da HDV infeksiyonuna odaklanmış olan ilk uluslararası toplantı
- Nüfusa dayalı çalışmalar az sayıda
- Bazı bölgeler ve ülkelerden hiç veri yok
- Global prevalans ve hastalık yüküne dair güvenilir tahminlere sahip olmak önem kazanıyor
- Bu rakamların doğrulanması için HDV tarama stratejilerinin geliştirilmesi gerekiyor

Lampertico P et al. JHEP Reports 2023;5:100818

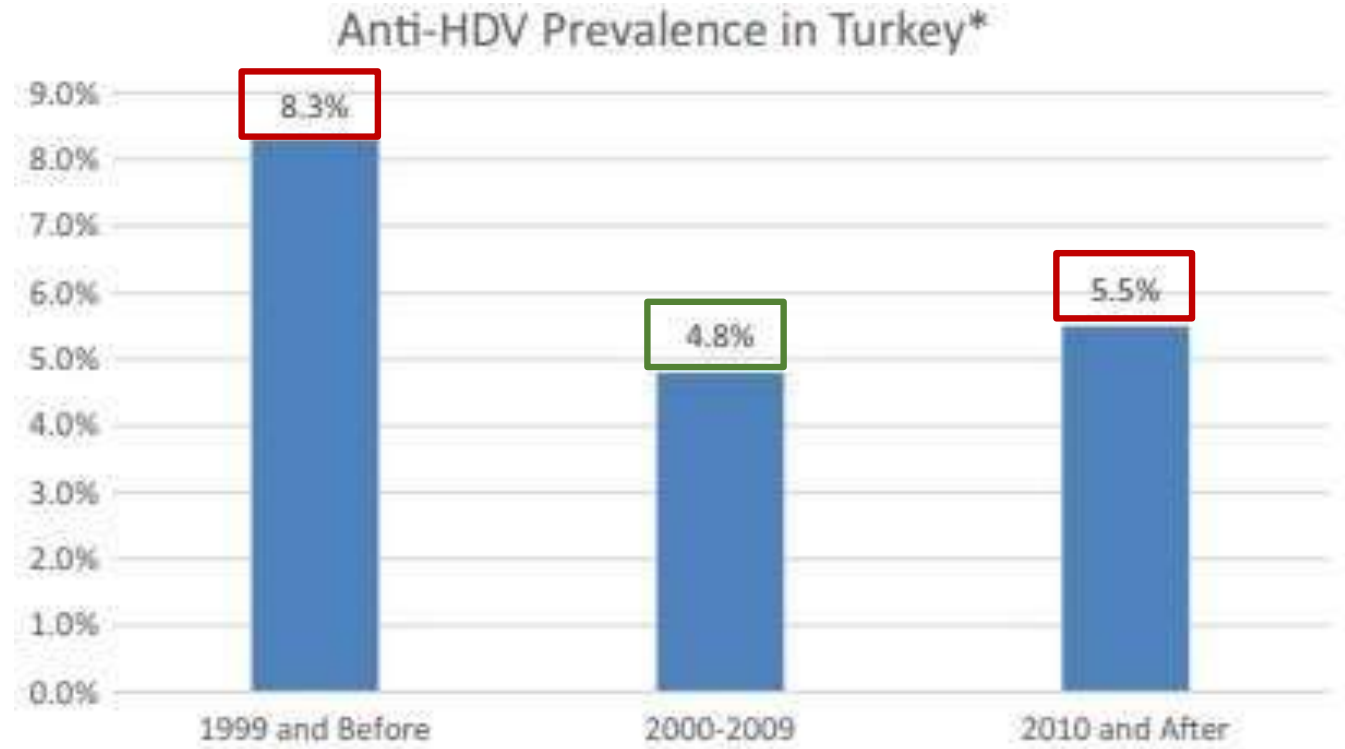
HDV-Epidemiyoloji

- Küresel tahmini prevalansta, çalışmalar arasında önemli ölçüde fark var
- 3 çalışmada farklı veriler sunulmuştur
- 2018'de 48-60 milyon (derleme-meta analiz)
- 2019'da 62-72 milyon (derleme-meta analiz)
- 2020'de 12 milyona düşmüş olarak belirtilmekte

- Dünya Sağlık Örgütü 10-20 milyon kişinin enfekte olduğunu belirtiyor
- HBsAg taşıyıcılarının %5'ine karşılık gelmektedir

Lampertico P et al. JHEP Reports 2023;5:100818

HDV-Epidemiyoloji Türkiye



	1999 and before	2000-2009	2010 and after	p
Inactive carriers	102/2079 (4.9%)	224/4697 (4.8%)	89/1726 (5.2%)	.8
Chronic hepatitis B	367/2047 (17.9%)	646/12,397 (5.2%) ^a	870/12,625 (6.9%) ^a	<.00001
All HBsAg-positive patients	655/9372 (7.0%)	83/2739 (3.0%) ^a	978/20,662 (4.7%) ^b	<.00001
Total	1124/13,498 (8.3%)	953/19,833 (4.8%) ^a	1937/35013 (5.5%) ^c	<.00001

Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? J Viral Hepat. 2023;00:1-9.

HDV-Epidemiyoloji

References	Study year(s)	Study location	Anti-HDV
Altınbaş et al. ⁴¹	2009-2011	Ankara	1/158 (0.6%)
Doğan et al. ^{59,a}	2009-2012	Ağrı	76/787 (9.7%)
Kölgeliler et al. ⁴²	2010-2012	Adiyaman	10/112 (8.9%)
Çelen et al. ⁶⁰	2011	Whole country	464/7871 (5.9%)
Uyanıkoğlu et al. ⁶¹	2011-2012	Sanliurfa	12/266 (4.5%)
Ozgenç et al. ^{62,b}	2012	Izmir	3/170 (1.76%)
Korkmaz et al. ⁴³	2012-2013	Eskişehir	2/204 (1%)
Dulger et al. ⁶³	2012-2014	Van	171/1118 (15.3%)
Yozgat et al. ⁶⁴	2012-2014	Yozgat	31/1035 (3%)
Sarp et al. ⁴⁴	2014-2019	Istanbul	33/343 (9.6%)
Bekçibaşı et al. ⁶⁵	2016-2019	Diyarbakır	43/306 (14.1%)
Eser-Karlıdağ et al. ⁴⁵	2017-2019	Istanbul	24/255 (9.6%)
	2010 and after		870/12,625 (6.9%)

Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? J Viral Hepat. 2023;00:1-9.

HDV- Sorun 1

Küresel prevalans
rakamlarında
farklı veriler var

İnfekte kişi sayısı
net olarak
bilinmiyor

Soru 2. Anti HDV ne kadar güvenilir?
HDV Ag çalışılabilir mi?
HDV RNA standardize mi?

Anti HDV/HDV Ag/HDV RNA

- **Anti HDV geç pozitifleşmektedir**
- **Hastalığın erken dönemlerinde tanı değeri düşüktür**
- **Semptomların başlangıcından sonra**
- **1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA**
- **14-21 gün sonra anti-HDV IgM saptanabilir ancak yaygın kullanılmıyor**
- **Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur, anti-HDV IgG antikoru ortaya çıkar**

Ahmad S. Gastroenterology Report, 7(6), 2019, 396–402

HDV Ag

- HDVAg testinin duyarlılığı az ve her yerde yapılamıyor
- Kronik HDV'de HDVAg, delta antikoru ile kompleks halinde bulunur, ELISA ile tespit edilemez
- Karaciğer dokusunda HDVAg için immün boyama yapmak gerek
- Rutin olarak yapılmıyor

Ahmad S. Gastroenterology Report, 7(6), 2019, 396–402

HDV RNA

- HDV genotiplerine göre HDV RNA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü açısından standardizasyon sorunu
- HDV PCR 2013 yılında standardize edilmiş (WHO öncülüğünde, IU/mL) tüm laboratuvarların elde etmesi ve kullanması gerekli
- HCV RNA yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek olan bir test
- HCV RNA pozitifliğinden emin olunursa prognozu değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır

Ahmad S. Gastroenterology Report, 7(6), 2019, 396–402

HDV- Sorun 2

Anti HDV geç
pozitifleŒiyor

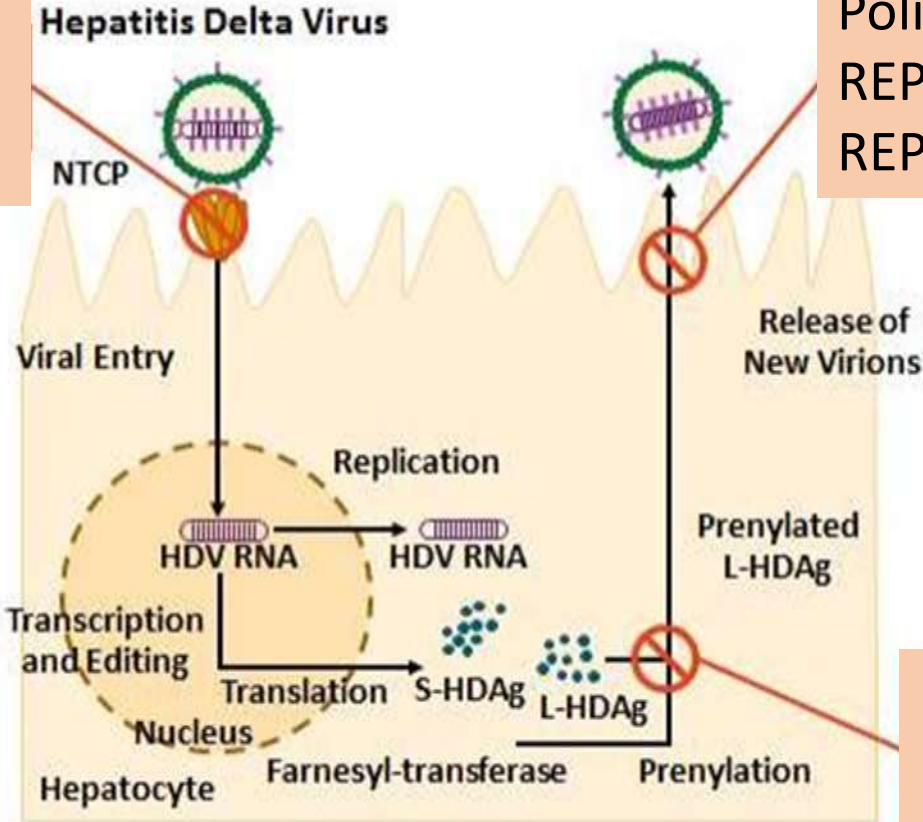
HDAg testinin duyarlılığı
az ve her yerde
yapılamıyor

HDV RNA standardize
edilmeli

**Soru 3. Tedavide ne
kadar başarılıyız?**

HDV- Tedavi Hedefleri

Giriş
İnhibitörü
Bulevirtid



Nükleik Asid
Polimerleri
REP-2139
REP-2165

İmmün Modülatörler
Peg IF alfa
Peg IF lamda

Prenilasyon İnhibitörü
Lonafarnib

HDV- Tedavi

- HDV, polimerazlar aracılığı ile çoğalmayan bir virüs
- Viral replikasyon polimeraz inhibitörleri ile engellenemiyor (TDF, ETV, LAM)
- **Nükleoz/tid analogları etkili değil**
- Ribavirin, famsiklovir etkili değil
- **Önerilen tek tedavi: 1 yıl süre ile Peg-IFN- α**
- Peg-IFN- α 2a (180 μ g/hafta) veya 2b (1.5 μ g/kg/hafta) arasında etkinlik açısından belirgin fark yok

HDV- Tedavi

- İnvitro IFN'nun HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamış
- Etkisini HBV üzerine ya da immun yanıt aracılığı ile gösterir
- Nükleozid analogları ile kombinasyon tedavileri
 - IFN- α tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilememiş
 - Aktif HBV replikasyonu olan hastalarda interferona ek olarak NA

İnterferon Lamda

- Tıp III interferon reseptör agonisti
- Hepatosite virüslerin girişini bloke etmektedir
- Yan etkileri daha düşük
- Etkinliği daha yüksek
- Faz-2 LIMIT 002 çalışmasında tedavi sonu viral yanıt %36, kalıcı virolojik yanıt ise %19 gibi düşük bir oranda bulundu
- Faz-3 çalışması devam etmektedir

Etzion O, et al. J Hepatol 2019; 70: e32
Koh C, etal. AASLD. 2020. Late breaking abstract L08

Bulevirtid

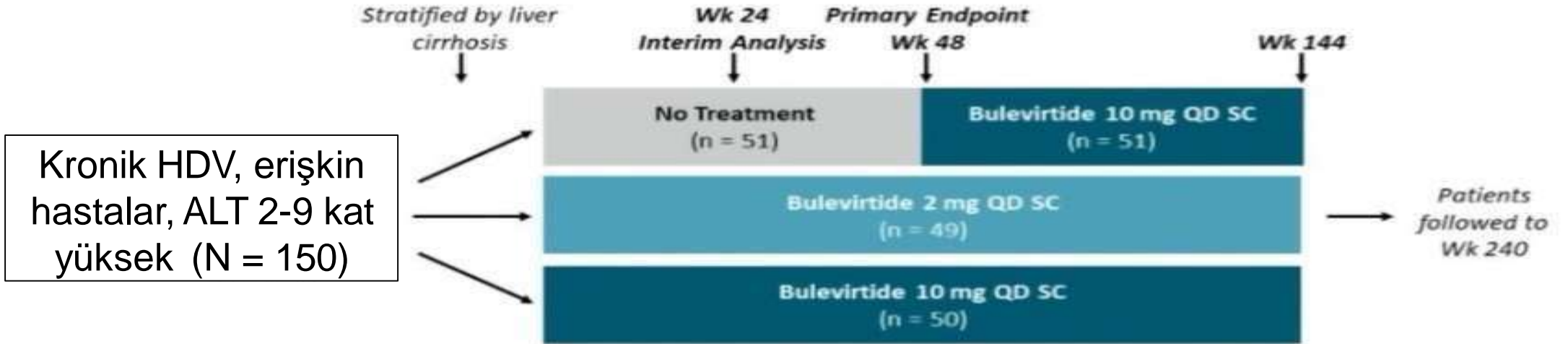
- HBV ve HDV hepatosite girmek için sodyum taurokolat taşıyıcı polipeptit (NTCP) adlı reseptöre bağlanması gerekiyor
- **Bulevirtid (BLV)** (Hepcludex, eski adı Myrcludex B) sentetik bir polipeptit
- HBsAg preS1 bölgesinin NTCP'ye bağlanmasını bloke eder
- HBV/HDV'nin hepatosite girişini engeller
- Kronik HDV tedavisinde BLV'in monoterapi olarak 2 mg/gün subkutan kullanımı, 2020'de EMA onayı aldı
- FDA onayı bekleniyor

European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex>.

MYR301, monoterapi, faz III çalışma

Yüksek doz (10 mg) ve düşük doz (2 mg) karşılaştırma

- Multicenter, open-label, randomized, phase III trial

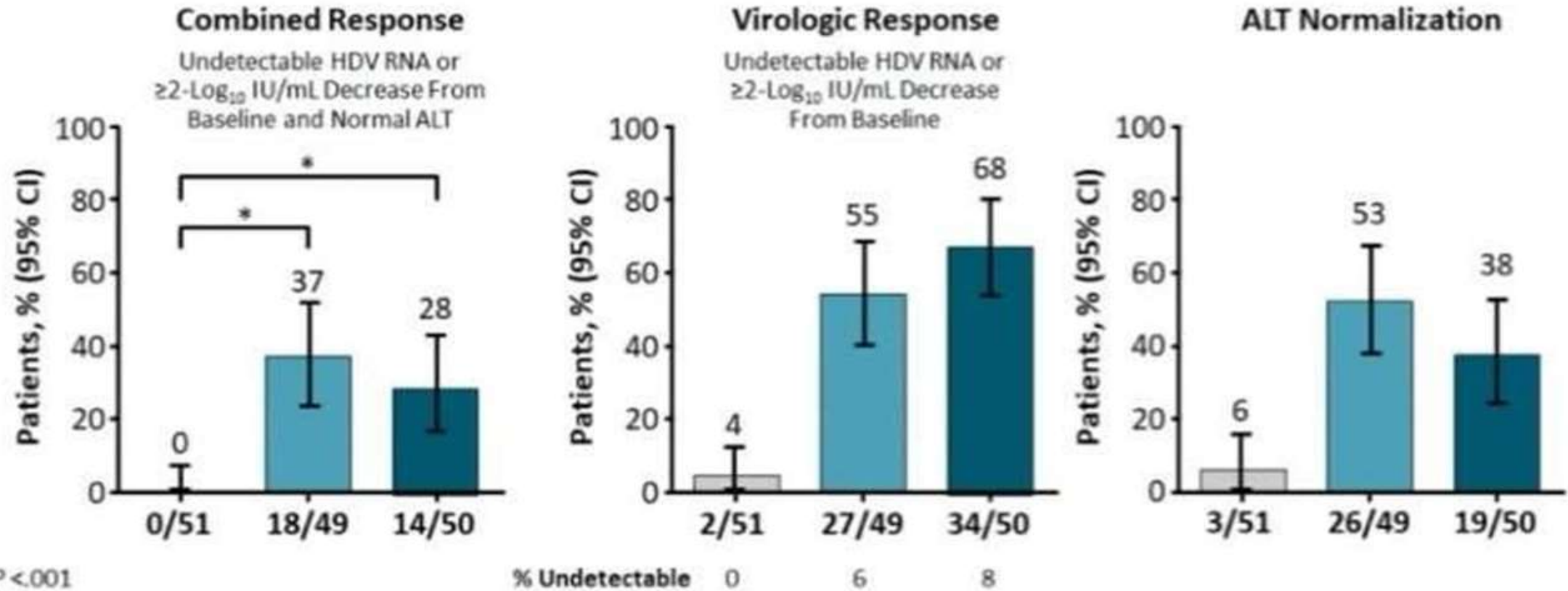


Primer sonlanım noktası, 48. haftada;

HDV RNA negatifliği veya HDV RNA bazale göre ≥ 2 log azalma + ALT normalizasyonu

MYR301 Interim Analysis: Virologic Efficacy at Wk 24

■ No treatment ■ BLV 2 mg ■ BLV 10 mg





Key Questions on Emerging Treatments for Hepatitis Delta



Heiner Wedemeyer, MD

Professor and Chairman
Department of
Gastroenterology, Hepatology
and Endocrinology
Hannover Medical School
Hannover, Germany

Bulevirtid kullanımını optimize etmek için cevaplanması gereken sorular var

- İnterferon ile kombinasyon tedavisi bir seçenek midir?
- Kombinasyon tedavisinde sinerjik etkiler görüldü, veriler henüz yetersiz
- Hastalar her iki ilacı da bıraktığında ne olduğunu henüz bilinmemekte
- Devam eden MYR204 çalışma sonuçları beklenmektedir

Clinical Care Options, slide sets

Bulevirtide and Peginterferon for Chronic Hepatitis D

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D
by T. Asselah et al. (published June 6, 2024)

- New England Journal of Medicine, Haziran 2024 (MYR204)
- Faz IIB, çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü çalışma
- 18-65 yaş arası, %71'i erkek, 174 hasta
- HDV RNA PCR pozitif
- ALT normalin üzerinde ancak 10 kattan az artmış olan hastalar

Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Zoulim F. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D.
N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):133-143

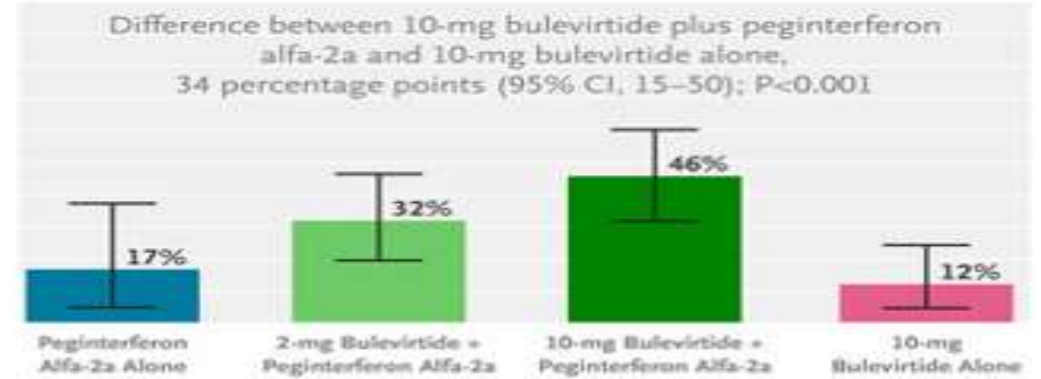
Bulevirtide and Peginterferon for Chronic Hepatitis D

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D
by T. Asselah et al. (published June 6, 2024)



Undetectable HDV RNA



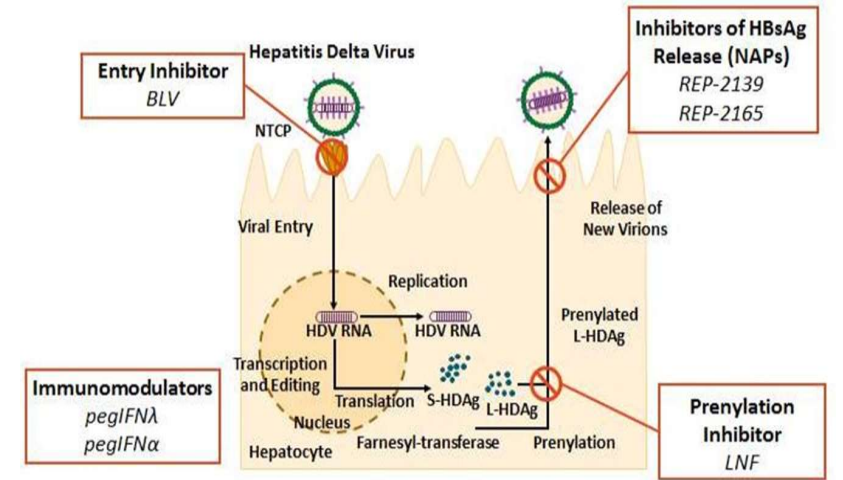
Adverse Events



Sonuç: 10 mg bulevirtid+peginterferon alfa-2a kombinasyonu, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra tespit edilemeyen HDV RNA düzeyi açısından bulevirtid monoterapisinden anlamlı olarak üstün

Lonafarnib

- HDV'nin yaşam döngüsünde, HDV viryonunun birleşmesi için virüsün L-HDAg'nin farnesilasyonu gerekli
- Lonafarnib, oral yolla kullanılan bir farnesil transferaz inhibitörü
- Prenilasyonu engelleyerek HDV viryonlarının oluşumunu azaltır
- Monoterapi
- Ritonavir
- Peg- $\text{INF-}\alpha$
- Peg $\text{INF-}\lambda$ ile kombinasyon çalışmaları mevcut



Lonafarnib

- Monoterapi ile HDV RNA düzeyinde azalma
 - Ancak tüm hastalarda gastrointestinal yan etkiler gelişmiş
- Ritonavir ve peg-INF- α ile kombinasyonu çalışmalarında daha düşük lonafarnib dozu kullanılarak daha iyi virolojik etki, daha az yan etki
- Faz III çalışmaları devam ediyor

Yurtaydin C, et al. Hepatology 2018; 67: 1224–36

Nükleik asit polimerleri

- HBsAg sekresyon inhibitörleri
- HBsAg ile kaplanmış viral partiküllerin hücreden salınmasını engeller
- 12 hastanın dahil edildiği bir çalışma, ilk NAP olan REP 2139



- Tedavi sonunda 7 hastada HDV RNA saptanamıyor, 5 hastada HBsAg klirensi sağlanmış
- 1. yılın sonunda 5 hastada anti-HBs oluşmuş
- Hastaların çoğunda nötropeni, trombositopeni, ateş, titreme gibi yan etki



Management of hepatitis delta: Need for novel therapeutic options

- NTCP'nin metabolik fonksiyonu üzerinde önleyici etkileri kanıtlanmış diğer ajanlar:
- İrbesartan
- Ezetimibe
- Ritonavir
- Siklosporin A

HDV- Sorun 3

Pegile interferon alfa tek tedavi seçeneğimiz, tedavi yanıt oranları yetersiz

Temin etmek zor/çoğunlukla mümkün değil

Tedavi süresini uzatmak çok işe yaramadı

Peg IF ve NA analogu kombinasyonları yanıtı arttırmadı

Bulevirtid, Lonafarnib ve Nükleik Asit Polimerleri daha etkin ancak advers olay az değil

Kronik HDV'de en önemli sorun tedavi başarısında istenilen seviyelere ulaşamamak

HDV- Özet

- Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formu
- Siroz, hepatik dekompanseasyon ve HSK riski yüksek
- Tanıyı artırmak için delta hepatit taramalı
- Acil olarak yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç var
- Hastalara karaciğer nakli gerekebileceği bilgisi verilmeli

Hepatit E Virusu

HEV - Epidemiyoloji

- Her yıl dünya çapında tahmini 20 milyon HEV infeksiyonu görülmekte
- >3 milyon semptomatik hepatit E vakasına neden oluyor
- DSÖ, 2015 yılında yaklaşık 44.000 ölüme neden olduğunu tahmin ediyor
- Viral hepatite bağlı ölümlerin %3,3'ü

WHO. HEV. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>

HEV - Epidemiyoloji

- **Su kaynaklı infeksiyon** – HEV genotip 1 ve 2 infeksiyonları, endemik bölgelerde fekal olarak kontamine su ile yayılır
- **Zoonotik bulaşma** – HEV genotip 3 ve 4 genellikle kontamine gıda tüketimi bağlı olur. Çoğu vaka sporadiktir.
- Domuz ve kabuklu deniz hayvanlarının tüketimine bağlı bulaşma daha çok görülmektedir
- Birçok hayvan türü (bazı bölgelerdeki kemirgenler dahil), viral hastalık rezervuarının bir parçası olarak tanımlanmıştır.
- **Spesifik genotipler, farklı coğrafi bölgelerde** infeksiyona neden olur

WHO. HEV. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>

HEV – Ülkemizdeki Durum

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran

Takipli 72 gebe kadın hasta

Anti-HEV IgG pozitifliği %1,3

T. C.
Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Şef: Uzm. Dr. Özcan NAZLICAN

GEBELERDE HEPATİT E PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ramazan HAN

İstanbul - 2009

HEV - Epidemiyoloji

JCEI /
Journal of Clinical and Experimental Investigations

2016; 7 (1): 69-72
doi: 10.5799/ahinjs.01.2016.01.0572

RESEARCH ARTICLE

Doğurganlık Yaşındaki Kadınlarda Hepatit E Virus IgG Seroprevalansının Araştırılması

Erdal Özbek¹, Hakan Temiz², Ayşe Batgi Azarkan¹, Mehmet Obut³, Şeyhmus Mete⁴

ÖZET

Amaç: Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu özellikle gebelerde ölümcül hepatite neden olabilir. Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınlarda anti HEV IgG seroprevalansının belirlenmesi ve kentsel ya da kırsal alanlarda yaşayan insanlar arasında seroprevalans farklılıkları olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya, kentsel ya da kırsal alanda ikamet eden 15-49 yaş arası toplam 158 kadın gönüllü dahil edildi. Anti HEV IgG testleri enzim immünosay yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler sayı ve yüzdeler olarak gösterilip istatistiksel olarak analiz edildi.

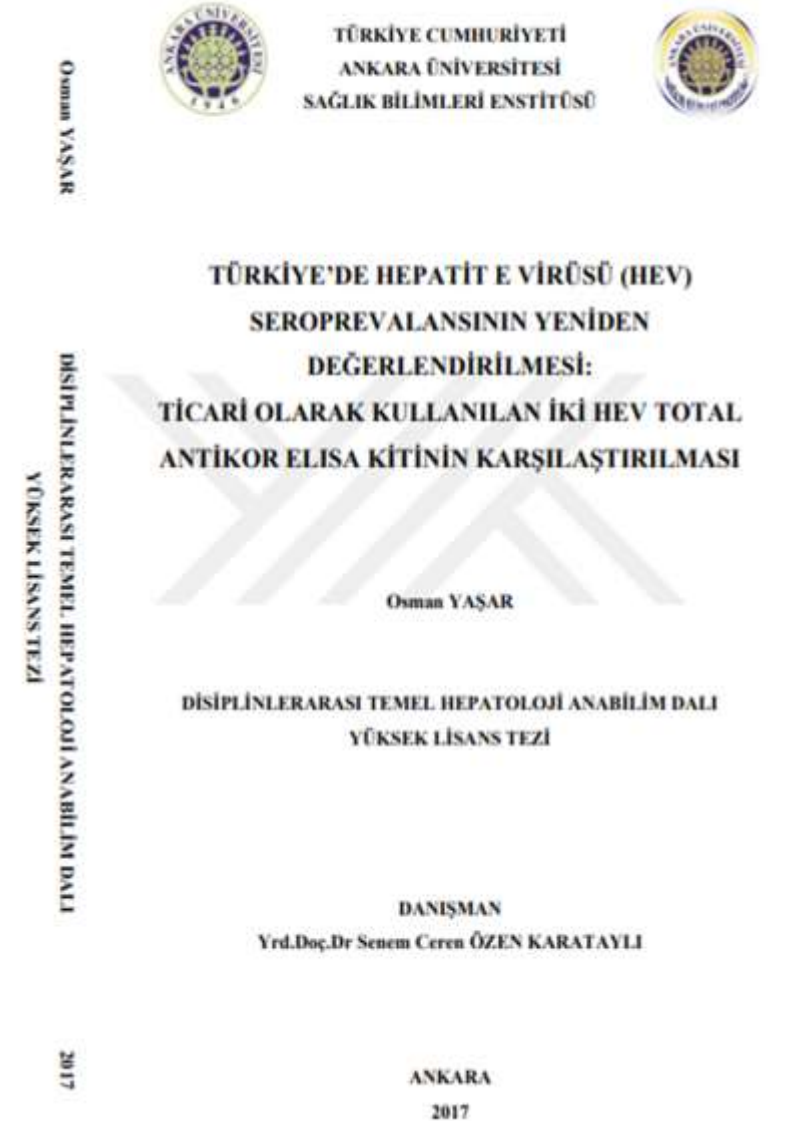
Bulgular: 158 gönüllünün 41'inde (%25,9) anti HEV IgG pozitif olarak saptandı. Kentsel alanda yaşayan 92 gönüllünün 25'inde (%27,2), kırsal alanda yaşayan 66 gönüllünün 16'sında (%24,2) anti HEV IgG pozitif bulundu.

Sonuç: İlimizde HEV seroprevalansı Türkiye ortalamasının üzerinde bulundu. Bunun epidemiyolojik nedenlerinin araştırılması gerektiği ve gebelik izleminde HEV serolojisinin araştırılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: HEV, seroprevalans, kadın

HEV - Epidemiyoloji

- Ülkemizde HEV seroprevalansı
- Kayseri %6,9-7,8
- İzmir %8,1-9,6
- Van %11,9-12,9
- Ankara %12,0-12,5
- Malatya ve K.Maraş %14,5-15,5



Soru 4 . Aramızda
Anti HEV çalışabilen
kaç merkez var?

Soru 5. HEV
infeksiyonu aklımıza
geliyor mu?

HEV İnfeksiyonu

- Başka nedenlerle açıklanamayan akut veya kronik hepatitli hastalarda HEV akla getirilmelidir
- Hamile kadınlar
- Altta yatan karaciğer hastalığı olanlar
- Solid organ nakli alıcıları
- Hematolojik malignitesi olanlarda HEV tanısı özellikle önemlidir

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala.National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Akut HEV İnfeksiyonu

- HEV genellikle kendi kendini sınırlayan bir akut enfeksiyona neden olur
- Akut karaciğer yetmezliği gelişme riski çok düşüktür
- HEV inkübasyon süresi 15 ila 60 gün
- Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik veya hafif semptomatiktir
- Semptomatik hastalarda **sarılık, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş ve hepatomegali** görülebilir
- İshal, artralji, kaşıntı ve ürtiker döküntüsü daha nadirdir

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala.National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Tanı

- Direkt ve indirekt tanı yöntemleri vardır
- Direkt yöntem:
- İmmün-elektron mikroskopi veya RT-PCR ile dışkı ve kan örneklerinde virüs veya viral proteinler aranır
- İndirekt yöntem:
- Anti-HEV IgM ve IgG antikorları aranır

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala. National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Tanı

- **Standart bir test olmaması nedeniyle karmaşık ve zor**
- Yapılması önerilen ilk test anti-HEV IgM
- Pozitif olması HEV infeksiyonunu düşündürür
- İlk test pozitifse, başka bir testle bir kez daha IgM pozitifliği doğrulanmalı
- Artan anti-HEV IgG titreleri (2 hf içinde 5 kat artış)
- Serum veya dışkıda HEV RNA saptama ile doğrulama yapılabilir

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala. National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Tanı

- Anti-HEV IgG, kronik HEV infeksiyonunun tanısında sınırlı yarar sağlar (zamanla kaybolabilir)
- Yüksek oranda yanlış negatif antikor testi nedeniyle HEV şüphesi olan bağışıklığı baskılanmış konakçılarda HEV-RNA kullanımı önemlidir
- Dışkıda HEV-RNA, hastalığın başlangıcından bir hafta önce saptanabilir ve iki hafta kadar sürebilir
- Serumda HEV-RNA, infeksiyondan 2-6 hafta sonra saptanabilir ve akut infeksiyonda 2-4 hafta sürebilir

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala.National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Tanı

- Anti-HEV IgM sarılık başladıktan 3-5 gün sonra saptanabilir ve 3-5 ay kanda pozitif saptanır
- Anti-HEV IgM ortaya çıkışından kısa bir süre sonra Anti-HEV IgG antikolar oluşur
- 4. hafta civarında pik yapar ve infeksiyondan 1-14 yıl sonrasına kadar saptanabilir

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala. National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Akut HEV İnfeksiyonunda Tedavi

- İmmün yeterli bireylerde akut HEV için yalnızca semptomatik tedavi verilir
- Ciddi akut hepatit E olgularında 21 gün ribavirin kullanımının karaciğer fonksiyonlarında hızlı düzelme sağladığı gösterilmiştir
- Ancak gebe kadınlarda ribavirin kontrendike olduğu için kullanılamaz
- Fulminan hepatite giden gebelerde karaciğer nakli en iyi seçenek

Hepatitis E Sana Waqar; Bashar Sharma; Janak Koirala. National Library of Medicine
Akut Viral Hepatitler, Sümer Ş, Ural O. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Topçu, Söyletir, Doğanay eds 2017

Kronik HEV İnfeksiyonu

- Özellikle HEV genotip 3 ile, immünosüpresif tedavi alanlarda veya solid organ alıcılarında kronik infeksiyon gelişmektedir
- Bu olgularda akut hepatit semptomları ya çok azdır ya da yoktur
- Hematolojik maligniteli hastalarda
- CD4+ T hücre sayısı $250/\text{mm}^3$ 'ün altında olan HIV ile yaşayan bireylerde
- Anti-TNF gibi immünosüpresif tedavi alan romatoloji hastalarında da kronik HEV infeksiyonu gelişmektedir

Kronik HEV İnfeksiyonunda Tedavi

- İmmunosupresyon olan bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gerekli
- HEV RNA 3 ay süre ile persiste ederse tedavi edilmeksizin spontan viral klirens genellikle gözlenmez
- Burada en önemli nokta immünosüpresyon derecesinin azaltılıp azaltılmayacağı
- İmmunosupresyon azaltılabilirse HEV seroklirensi %25 oranında gerçekleşebilir
- Transplant yapılan hastalarda immünosüpresyonun azaltılması organ reddine yol açabilir

Soru 5. HEV
infeksiyonu tedavisinde
yeni haberler var mı?

HEV Tedavi Yeni Ne Var?

- Peg-IFN alfa, karaciğer nakli sonrası küçük bir vaka serisinde etkili bulunmuş
- Büyük çalışmalar yok
- Yan etkiler ve organ reddi riski göz önüne alındığında, bu tedavi rejimi şu anda önerilmemekte
- Kronik hepatit E'li hastalarda sofosbuvirin etkinliğini araştırılmış; viral eliminasyonda başarısız
- Etkinlik ve güvenirliliği doğrulamak için daha büyük çalışmalar bekleniyor

Nagra N, Kozarek RA, Burman BE. Therapeutic Advances in Viral Hepatitis A-E. Adv Ther. 2022

HEV Tedavi Yeni Ne Var?

- Çinko in vitro ortamda HEV replikasyonunu inhibe ediyor
- Etkinlik in vivo olarak kanıtlanmamış
- HEV replikasyonu üzerinde potansiyel inhibitör etkisi olan diğer tedaviler:
- Kalsinörin inhibitörleri
- mTOR inhibitörleri
- Nükleozid analogu 2'-C-metilsitidin, GPC-N114 ve NITD008
- Silvestrol (Aglaia foveolata:tropik bir ağaç)
- Bugüne kadar bu ilaçların hiçbiri insanlarda kullanılmadı
- Gelecekte tedavi seçenekleri olarak umut vadediyorlar

Ekstrahepatik Tutulumlar

- Trombositopeni, hemoliz ve aplastik anemi
- Akut tiroidit
- Membranöz glomerülonefrit
- Akut pankreatit
- Nörolojik hastalıklar (Akut transvers miyelit, Akut meningoensefalit, Aseptik menenjit, Psödotümör serebri, Guillain-Barré sendromu, Kranial sinir felçleri, Periferik nöropati)

Pischke, S; Wedemeyer, H Hepatitis E in Germany—an Under-Reported Infectious Disease
Dtsch Arztebl Int 2014; 111(35-36): 577-83; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

Ekstrahepatik Tutulumlar

TABLE 2

Extrahepatic manifestations of hepatitis E

Disease	Remarks	Literature
Guillain-Barré syndrome (GBS)	Three of 201 GBS patients (1.5%) were viremic for HEV	van den Berg 2014 (5)
Neuralgic amyotrophy	Five of 47 patients (10.6%) were viremic for HEV	van Eijk 2014 (e10)
Glomerulonephritis	An accumulation of glomerulonephritides was observed in a cohort of 51 transplant recipients (liver or kidney)	Kamar 2012 (e11)
Meningitis, encephalitis, myopathy	Isolated cases	Kamar 2011 (e12)
Erythema and arthralgia	Single case report	Al-Shukri 2013 (4)
Cryoglobulinemia	Single case of cryoglobulinemic vasculitis in connection with chronic hepatitis E	Pischke 2014 (e4)

HEV, hepatitis E virus

Pischke, S; Wedemeyer, H Hepatitis E in Germany—an Under-Reported Infectious Disease
Dtsch Arztebl Int 2014; 111(35-36): 577-83; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

Gebelik

- Gebe kadınlarda vaka ölüm oranı % 20
- Mortalite 2. ve 3. trimesterde daha yüksek
- Bildirilen ölüm nedenleri ensefalopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma
- Fulminan hepatit oranı yüksek
- Gelişmekte olan ülkelerde her yıl 3.000'den fazla düşüğe yol açtığı bildirilmiştir

Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E. PLoS One. 2013; 8(5):e63793.

Gebelik

- Gebe kadınlardaki fulminan karaciğer yetmezliği, hormonal ve immünolojik özelliklere bağlı olabilir
- Progesteronda azalma hepatit E nin öldürücü olması ile ilişkili
- HEV spesifik T hücre cevabı fulminan HEV olan hastalarda zayıf olabilir

Lisa J. Krain et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:139-165

AŐI

- Sadece in'de mevcut ve lisanslı olan rekombinant aŐı
- AŐılamadan 4,5 yıl sonra HEV'e karŐı %87 koruyucu bulunmuş
- Yan etki oranları plaseboya farklı bulunmamıŐtır ancak yalnızca in'de kullanımı onaylanmıŐtır
- Altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalar, organ nakli alıcıları, yaŐlılar ve hamile kadınlar gibi yksek riskli hastalarda gvenliğine iliŐkin veriler sınırlı
- AŐı tip 1'e karŐı geliŐtirilmesine karŐın tip 1 ve 4'e karŐı koruyuculuk sağlamaktadır
- in'de genotip 1-2, gelişmiş lklelerde genotip 3 sık aŐı etkinliği???

Nagra N, Kozarek RA, Burman BE. Therapeutic Advances in Viral Hepatitis A-E. Adv Ther. 2022

HEV- Sorunlar

Anti HEV IgG ve IgM
her hastanede yok

Anti HEV standardize
değil

HEV RNA
standardize mi,
ulaşılabilir mi?

Akut viral hepatitin
en sık sebeplerinden
ancak HEV ne kadar
aklımıza geliyor?

Karaciğer dışı
tutulumların ne
kadarının
farkındayız?

Tedavide seçenekler
kısıtlı, ribavirin
toksisitesi

Mortal seyir
gebelerde daha sık
ancak ribavirin
kontrendike

HEV - Çözülmemiş Konular

Güncel bilgi	Çözülmemiş konular
<i>Epidemiyoloji</i>	
HEV bir dizi nörolojik hastalık ile ilişkilidir	HEV infeksiyonunda nörolojik hasar sıklığı nedir?
HEV genotip 3 Güney Fransa'da hiperendemiktir	Gelişmiş ülkelerde başka hiperendemisite bölgeleri var mı?
Genotip 3 ve 4 infeksiyonu yaşlı erkeklerde daha yaygındır	Neden?
Birçok seroprevalans çalışmaları duyarlılığı düşük olan yöntemleri kullanmakta ve seroprevalansı olduğundan düşük tahmin etmektedir	Farklı coğrafi yerleşimlerdeki doğru seroprevalans rakamları nelerdir?
Doğru insidans tahminleri az sayıdadır	infeksiyon insidansı farklı coğrafi bölgelerde nasıl değişiyor?
Asemptomatik infeksiyon insidansı yeterince belgelenmemiştir	Asemptomatik infeksiyon sıklığı nedir ve buna yatkınlık oluşturan faktörler nelerdir?
<i>Bulaşma</i>	
HEV çevrede, örneğin su kaynaklarında ve denizde bulunmaktadır	Çevresel kontaminasyon ne kadar yaygın ve HEV ne kadar süre canlı kalıyor?
Domuz ve kabuklu deniz hayvanları infeksiyon rezervuarıdır	Başka hangi hayvanlar rezervuar?
HEV genotipleri 3 ve 4 enfekte etin tüketilmesi ile bulaşabilmektedir	Başka önemli infeksiyon bulaşma yolları var mı?
HEV transfüzyon ile bulaşabilmektedir	Transfüzyon riski nedir ve ülkeden ülkeye nasıl değişiyor?
HEV ile yeniden infeksiyon gösterilmiştir	Ne sıklıkta gelişiyor ve sonuçları nedir?
<i>Kronik hepatit</i>	
Sadece HEV genotip 3 kronik infeksiyona neden olmaktadır	Diğer genotipler kronik infeksiyona yol açıyor mu?
HEV transplant alıcılarında, HIV hastalarında ve hematolojik malignite hastalarında kronik infeksiyona yol açmaktadır	Daha hafif immünite defektleri bulunan bireylerde kronik infeksiyon gelişiyor mu?

Asan A. Hepatit E: Dünyadaki En Yaygın Viral Zoonoz Olabilir Mi? In: Zoonozlar -İnsan ve Hayvanları infeksiyonlar Halk Sağlığı Yönlerine Odaklanma. Kaçar C, Çatak B, eds. 1. Baskı. Ankara: Palme Kitabevi, 2022: 915-35.

