



Sayı:277

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız!

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki dikkat çekici makaleyi sizler için derledik. İlk makalemiz, *New England Journal of Medicine* (NEJM) dergisinde yayımlanan ve delta hepatitte tobevibart–elebsiran kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren bir faz 2 çalışmanın bulgularını ele alıyor. Etkin tedavi seçeneklerine acil ihtiyaç duyulan delta hepatitte, bir monoklonal antikör olan tobevibart ile bir siRNA (*small interfering RNA*) molekülü olan elebsiranın kombinasyonuna ait umut vadeden ilk sonuçları paylaşacağız.

İkinci makalemiz ise *Hepatology* dergisinde 5 Aralık 2025'te çevrim içi olarak yayımlanan ve primer sklerozan kolanjitte kaşıntının sıklığını ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisini inceleyen bir çalışmanın sonuçlarına odaklanıyor.

Ayrıca “Güncel Gelişmeler” bölümümüzde, uzun yıllardır başarıyla uygulanan yenidoğan hepatit B aşılmasıyla ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde geçtiğimiz günlerde gündeme gelen köklü bir değişiklik önerisini ele alıyoruz. Son derece tartışmalı olduğunu düşündüğümüz bu önerinin ayrıntılarını aşağıda bulabilirsiniz.

Her zamanki gibi “Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu” köşemizde yeni bir soru sizi bekliyor; ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayıda paylaşıyoruz.

Bu sayının, hem günlük klinik kararlarınıza ışık tutmasını hem de bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz. Keyifli okumalar!

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Kronik Hepatit D’de Tobevibart–Elebsiran: Faz 2 Bulguları

‘*NEJM*’ dergisinde geçtiğimiz geçen ay yayımlanan, ‘*A Phase 2 Trial of Tobevibart plus Elebsiran in Hepatitis D*’ isimli çok merkezli faz II çalışmanın özeti aşağıdadır.

Kronik hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonu, sınırlı tedavi seçenekleri ve kötü klinik seyri nedeniyle önemli bir karşılanmamış tıbbi gereksinim oluşturmaktadır. Tobevibart (HBsAg’yi hedefleyen monoklonal antikör) ve elebsiran (HBsAg üretimini baskılayan siRNA) tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahiptir. Bu açık etiketli, randomize faz 2 SOLSTICE çalışmasında, kronik HDV enfeksiyonu olan hastalarda tobevibart ve elebsiran kombinasyonu ile tobevibart monoterapisinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Hastalar, her 4 haftada bir tobevibart + elebsiran veya her 2 haftada bir tobevibart alacak şekilde randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, 24. haftada HDV RNA’da $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL azalma veya saptanamaz düzeye düşme ile ALT normalizasyonunun birlikte sağlanması olarak tanımlanmıştır.

24. haftada kombine yanıt, tobevibart + elebsiran grubunda %47, tobevibart monoterapisi grubunda %70 oranında saptanmıştır.

24. haftada virolojik yanıt, kombinasyon grubunda %100, monoterapi grubunda %82 olarak bildirilmiştir.

24. haftada ALT normalizasyonu, sırasıyla %47 ve %76 oranında gözlenmiştir.

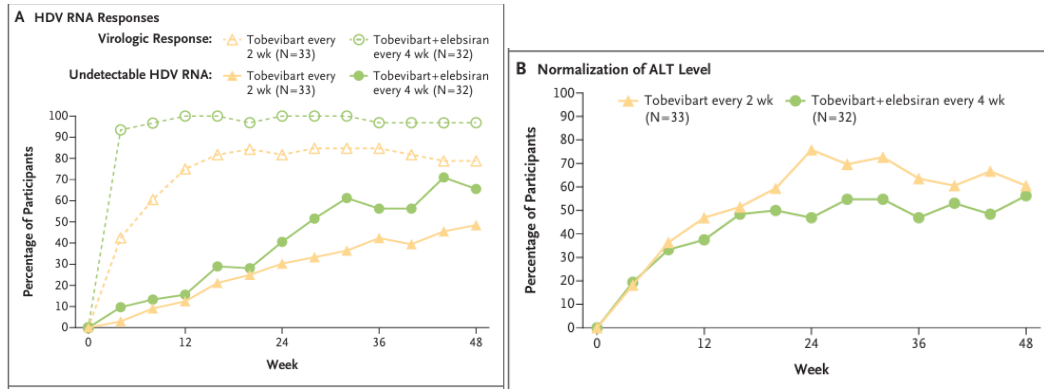
48. haftada kombine yanıt oranları, kombinasyon ve monoterapi gruplarında sırasıyla %56 ve %61 olmuştur.

48. haftada HDV RNA’nın saptanamaz olması, kombinasyon grubunda %66, monoterapi grubunda %48 oranında saptanmıştır

48. haftada HBsAg düzeyinin <10 IU/mL olması, kombinasyon grubunda %91, monoterapi grubunda %21 olarak raporlanmıştır.

- ALT alevlenmesi, tobevibart ve elebsiranın eş zamanlı başlandığı veya tobevibart monoterapisi alan hastalarda izlenmemiştir.
- En sık advers olaylar influenza benzeri semptomlar ve titreme olup, çoğu hafif–orta şiddettedir.

Sonuç olarak, SOLSTICE faz 2 çalışması, tobevibart artı elebsiran kombinasyonunun kronik HDV enfeksiyonunda güçlü virolojik baskılanma, belirgin HBsAg azalması ve kabul edilebilir bir güvenlik profili sağladığını göstermekte; bulgular faz 3 çalışmalarda daha ileri değerlendirme yapılmasını desteklemektedir. (1)



PSC’de Kaşıntı: Sıklık, Seyir ve Hastalık Şiddeti ile İlişki

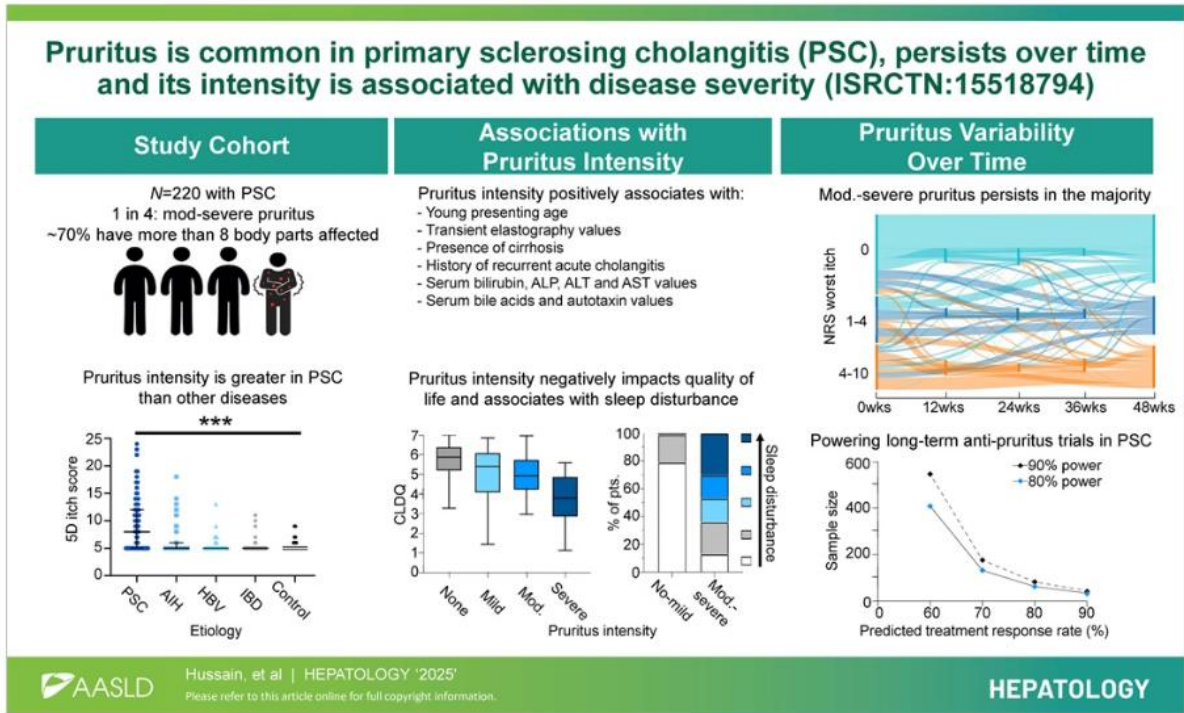
‘Hepatology’ dergisinde yayımlanan ‘Pruritus is common in primary sclerosing cholangitis, persists over time, and its intensity is associated with disease severity’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Primer sklerozan kolanjitte (PSC) kaşıntı, hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyen ancak doğal seyri ve zaman içindeki değişkenliği yeterince tanımlanmamış bir semptomdur. Bu prospektif, çok merkezli gözlemsel çalışmada PSC’de kaşıntının prevalansı, şiddeti ve zamansal seyri sistematik olarak değerlendirilmiş ve kaşıntı şiddeti ile hastalık ciddiyeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çalışmaya PSC’li hastalar ile karşılaştırma grupları (otoimmün hepatit, kronik HBV, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve sağlıklı gönüllüler) dahil edilmiştir. Kaşıntı, Nümerik Derecelendirme Ölçeği (NRS) ve 5D-itch ölçeği ile; yaşam kalitesi ise CLDQ ve EQ-5D-5L araçlarıyla 48 haftaya kadar izlenmiştir.

- PSC’li hastaların %53’ü herhangi bir düzeyde kaşıntı bildirmiş, %26’sında orta-şiddetli kaşıntı (NRS ≥ 4) saptanmıştır.
- Orta-şiddetli kaşıntı PSC’de, tüm karşılaştırma gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha sık görülmüştür.
- **Kaşıntı şiddeti, siroz varlığı, transient elastografi >8 kPa ve geçirilmiş asendan kolanjit öyküsü olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.**
- 5D-itch skorları serum bilirubin, ALP, ALT ve AST düzeyleri ile pozitif; CLDQ ve EQ-5D-5L skorları ile negatif korelasyon göstermiştir.
- Orta-şiddetli kaşıntısı olan hastaların %61,5’inde kaşıntı şiddeti 48 hafta boyunca persiste etmiştir.
- Hastaların %46,2’sinde, yeni antipruritik tedavi başlanmaksızın NRS skorunda ≥ 2 puanlık spontan azalma gözlenmiştir.
- Kaşıntının uyku, sosyal yaşam ve iş performansı üzerinde belirgin olumsuz etkileri saptanmıştır.

Sonuç olarak, PSC’de kaşıntı yaygın, sıklıkla kalıcı ve hastalık şiddeti ile ilişkili bir semptomdur. Bu çalışma, antipruritik tedavilere yönelik gelecekteki girişimsel çalışmalar için doğal seyir ve örneklem büyüklüğü planlamasında referans niteliğinde veriler sunmaktadır.

Çalışmanın grafik abstraktını ekte bulabilirsiniz. (2)



GÜNCEL GELİŞMELER

CDC (ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) Hepatit B aşısı Tavsiyesinde Önemli Değişiklik

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), **Aralık 2025'te** hepatit B aşılamasına ilişkin uzun süredir yürürlükte olan bir politikada önemli bir değişiklik önerdi. **1991 yılından bu yana** CDC, annenin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) durumundan bağımsız olarak **tüm yenidoğanlara doğumda hepatit B aşısı yapılmasını** önermekteydi. Bu evrensel doğum dozu yaklaşımı, özellikle perinatal ve erken çocukluk döneminde bulaşın önlenmesinde etkili olmuş ve ABD’de çocukluk çağındaki akut hepatit B insidansında dramatik bir düşüş sağlamıştı.

5 Aralık 2025'te yapılan oylamada, ACIP 8'e 3 oyla, annesi gebelik sırasında yapılan taramada **HBV negatif saptanan bebekler için evrensel doğum dozu önerisini kaldırmayı** kabul etti. Yeni yaklaşıma göre, bu bebeklerde hepatit B aşısının doğumda uygulanıp uygulanmayacağı, **ebeveynler ile sağlık hizmeti sunucusunun birlikte vereceği bireysel bir**

karar olarak tanımlandı. Doğumda aşı yapılmaması hâlinde, ilk dozun **en erken 2 aylıkken** başlanabileceği belirtildi. Ayrıca bağışıklık durumunun ilerleyen dönemde **anti-HBs düzeyleriyle klinik olarak değerlendirilebileceği** ifade edildi.

Bu değişikliğin gerekçesi olarak, ABD’de hepatit B prevalansının uzun süredir düşük seyretmesi, gebelikte HBV tarama oranlarının artması ve bazı yüksek gelirli ülkelerde evrensel doğum dozu uygulanmaksızın düşük bulaş oranlarının sürdürülebilmesi gösterildi. Ancak karar, başta **American Academy of Pediatrics (AAP)** olmak üzere birçok pediatri ve halk sağlığı kuruluşu tarafından eleştirildi. Karşıt görüşlerde, evrensel doğum dozunun kaçırılmış maternal enfeksiyonlar, geç veya yetersiz tarama ve sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizliklere karşı kritik bir “son güvenlik ağı” olduğu vurgulandı.

Bazı eyalet sağlık otoriteleri, ACIP önerisine rağmen **doğumda hepatit B aşısını sürdürme** kararı aldıklarını açıkladı. Bu öneri henüz **CDC Direktörü tarafından resmen onaylanmamış** olup, kabul edilmesi hâlinde ABD’de hepatit B aşılamaında **evrensel halk sağlığı yaklaşımından bireysel karar-paylaşımı modeline geçişi** temsil edecektir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

İlaçlara bağlı karaciğer hasarı (drug-induced liver injury, **DILI**), klinik çalışmaların başarısızlıkla sonuçlanmasının ve ilaçların piyasadan çekilmesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu durum, **hepatotoksisiteyi değerlendirebilecek ve ilaç güvenlilik testlerine yol gösterecek, ölçeklenebilir ve daha iyi prelinik sistemlere olan ihtiyacı** ortaya koymaktadır.

Aşağıdaki ifadelerden hangisi konuyla ilgili daha **makul ve kabul edilebilirdir**?

- A.** İnsanlaştırılmış karaciğere sahip kimerik fareler, insan farmakokinetiğini, ilaç etkileşimlerini ve *in vivo* güvenliliği öngörmedeki boşluğu potansiyel olarak kapatabilir.
- B.** İnsan primer hepatositleri, kültürde uzun süre boyunca hepatosite özgü fonksiyonlarını ve metabolik kapasitelerini korudukları için *in vitro* ilaç metabolizması ve toksisite testlerinde “altın standart” olarak kabul edilir.
- C.** “Liver-on-a-chip” modelleri, yüksek verimli tarama (*high-throughput screening*) çalışmaları için idealdir.
- D.** Zebra balığı, *in vivo* ortamda karaciğerin büyük ölçekli fenotipik çalışmalarına ve görüntülenmesine olanak tanır; ancak hepatik ilaç metabolizması dâhil olmak üzere memeli karaciğerinin fizyolojik süreçlerini taklit etmekte yetersizdir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Primer sklerozan kolanjit (PSC) evre 4 (biliyer siroz) hastası olan 58 yaşındaki erkek, 1 yıl içinde üçüncü kez akut bakteriyel kolanjit atağı nedeniyle hastaneye yatırılıyor. Daha önce yapılan MRKP'de koledokta ciddi bir darlık saptanmış.

Karaciğer nakli düşünülmenden önce yapılması gereken en önemli basamak aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Antibiyotik rejimini değiştirmek
- B. PSC için medikal tedaviyi maksimuma çıkarmak
- C. Perkütan transhepatik kolanjiyografi veya ERCP yapmak
- D. Kolanjiokarsinomu ekarte etmek**

Cevap: Primer sklerozan kolanjit (PSC) hastalarında **kolanjiyokarsinom gelişme riski artmıştır** ve hastalığın **10 yıllık seyri sonrasında prevalans %10–15'in üzerine çıkmaktadır**. Bazı olgularda kolanjiyokarsinomdan, **kolestazın progresyonu** ve **serum karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) düzeylerinde belirgin artış** temelinde şüphelenilir.

PSC'de erken evre kolanjiyokarsinom şüphesi bazı durumlarda karaciğer nakli için bir endikasyon oluşturabilse de, ileri evre kolanjiyokarsinom karaciğer nakli için kontrendikasyondur. Bu nedenle, kolanjiyokarsinom tanısı görüntüleme yöntemleri ve hedeflenmiş histolojik ve/veya sitolojik doku örnekleme ile mutlaka dışlanmalıdır.(3)

KAYNAKLAR

1. Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, Streinu-Cercel A, Lampertico P, Wedemeyer H, et al. A Phase 2 Trial of Tobevibart plus Elebsiran in Hepatitis D. N Engl J Med. 2025.
2. Hussain N, Motta RV, Gungabissoon U, Casillas L, Mukherjee S, Ribeiro A, et al. Pruritus is common in primary sclerosing cholangitis, persists over time, and its intensity is associated with disease severity. Hepatology. 2025.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. J Hepatol. 2024;81(6):1040-86.