



Sayı:297

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki önemli çalışmayı sizler için derledik.

İlk makalemizde, geçtiğimiz günlerde çevrimiçi yayımlanan ve sonuçları bu yılki EASL Kongresi'nde büyük ilgi gören bepirovirsen faz 3 çalışmasını ele alıyoruz. Türkiye'den Ankara Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi ve Koç Üniversitesi'nin de yer aldığı bu önemli çalışmanın sonuçları NEJM'de yayımlandı. Sayımızda, çalışmanın dikkat çekici bulgularını ve kronik hepatit B tedavisindeki olası etkilerini değerlendireceğiz.

İkinci makalemiz ise Gut dergisinde yayımlanan ve hepatoselüler karsinom etyolojilerini küresel ölçekte inceleyen geniş kapsamlı bir meta-analize odaklanmaktadır. Çalışma, HBV, HCV ve diğer risk faktörlerinin dünya genelindeki HCC yüküne katkısını güncel veriler ışığında ortaya koymaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde ise daha önce EMA onayı alan bulevirtide'in FDA onayı sürecindeki son gelişmelere yer veriyoruz.

Her zamanki gibi “Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu” köşemizde yeni bir soru sizleri beklerken, geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Bepirovirsen: Fonksiyonel Kür İçin Yeni Bir Adım

NEJM dergisinde geçtiğimiz günlerde (28.05.26) çevrim içi yayınlanan ‘*Phase 3 Results of Bepirovirsen Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

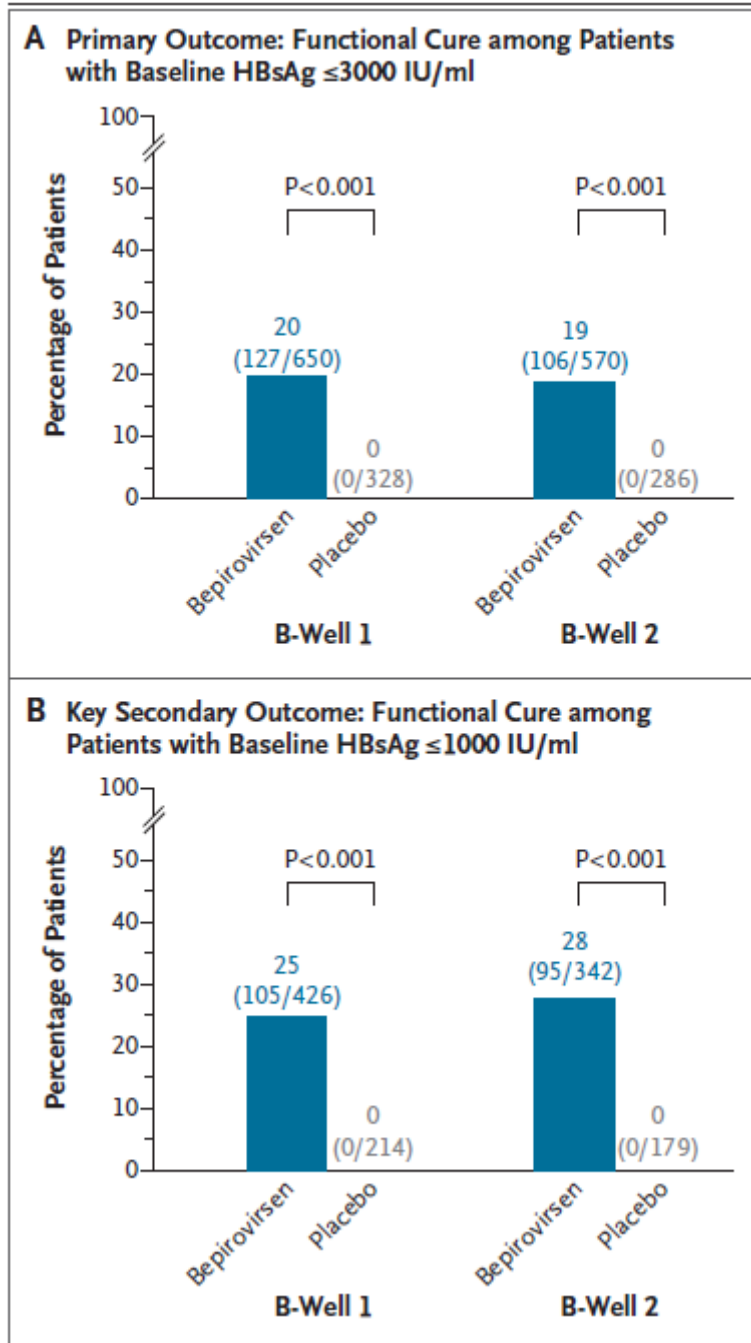
Hou ve ark. tarafından yürütülen B-Well 1 ve B-Well 2 faz 3 çalışmaları, kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonunda antisens oligonükleotid olan bepirovirsenin etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmiştir. Çalışmalara nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisi altında bulunan, sirozu olmayan ve HBsAg düzeyi 100–3000 IU/mL arasında olan kronik HBV hastaları dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 oranında haftalık 300 mg subkutan bepirovirsene veya plasebo almak üzere randomize edilmiş, tedavi 24 hafta sürdürülmüş ve uygun hastalarda 48. haftada NA tedavisi kesilmiştir. Primer sonlanım noktası, 72. haftada fonksiyonel kür elde edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın bulguları bepirovirsenin kronik HBV tedavisinde anlamlı antiviral etkinlik sağladığını göstermiştir:

- B-Well 1 çalışmasında fonksiyonel kür oranı bepirovirsene grubunda %20 (127/650) iken plasebo grubunda %0 bulunmuştur.
- B-Well 2 çalışmasında fonksiyonel kür oranı sırasıyla %19 ve %0 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$).
- Başlangıç HBsAg düzeyi ≤ 1000 IU/mL olan hastalarda yanıt oranları daha yüksek olup, fonksiyonel kür oranları B-Well 1’de %25 ve B-Well 2’de %28’e ulaşmıştır.
- HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı oranı %26–29 arasında bulunmuş, bazı hastalarda anti-HBe serokonversiyonu gelişmiştir.

Güvenlilik analizlerinde advers olaylar bepirovirsene grubunda daha sık gözlenmiştir. En sık yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve ALT yükselmeleri olmuştur. Grade ≥ 3 advers olay oranı bepirovirsene grubunda %16, plasebo grubunda ise %3 olarak bildirilmiştir. ALT yükselmelerinin çoğu geçici olup HBsAg düşüşü ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca trombosit sayısında ve eGFR düzeylerinde geçici azalmalar izlenmiş, ancak klinik olarak anlamlı kanama veya kalıcı renal toksisite gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, bepirovirsene kronik HBV enfeksiyonunda fonksiyonel kür sağlayabilen ilk ajanlardan biri olarak dikkat çekmektedir. Özellikle düşük başlangıç HBsAg düzeyine sahip hastalarda belirgin etkinlik göstermesi, ilacın gelecekte HBV fonksiyonel kür stratejilerinde önemli bir yer edinebileceğini düşündürmektedir. (1)



HCC'nin Viral Etiyolojisi: Güncel Meta-Analiz

Gut dergisinde yayımlanan 'Hepatocellular carcinoma attributable to hepatitis B, hepatitis C and other risk factors at global, regional and national levels: an updated systematic review and meta-analysis' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Cao ve ark. tarafından gerçekleştirilen bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, hepatoselüler karsinomun (HCC) HBV, HCV ve diğer risk faktörlerine atfedilebilir yükünü küresel, bölgesel ve ulusal düzeyde değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmada 2014–2023 yılları arasında yayımlanan ve en az 20 HCC hastasında hem HBV hem de HCV prevalansını bildiren araştırmalar incelenmiş; toplam 81 ülke veya bölgeden 857 yayın analize dahil edilmiştir. Araştırmacılar, HBV ve HCV'ye atfedilebilir fraksiyonları (AF) ve yaşa standardize insidans hızlarını (ASIR) hesaplayarak viral hepatitlerin HCC üzerindeki güncel küresel etkisini ortaya koymuştur.

Çalışmanın temel bulguları viral hepatitlerin HCC yükündeki baskın rolünü doğrulamıştır:

- Küresel ölçekte HCC olgularının %52'si HBV'ye, %21'i ise HCV'ye atfedilmiş; bu oranlar sırasıyla yaklaşık 345.434 ve 134.418 HCC olgusuna karşılık gelmiştir.
- HBV'ye bağlı HCC yükü en yüksek Doğu Asya'da bulunmuş (%70); özellikle Moğolistan ve Vietnam'da HBV-atfedilebilir ASIR değerleri 10/100.000'in üzerinde saptanmıştır.
- HCV'ye bağlı HCC yükü en yüksek Kuzey Afrika'da (%77) gözlenmiş; Mısır'da HCV-atfedilebilir HCC insidansı 24.5/100.000 olarak hesaplanmıştır.
- HBV ilişkili HCC hastalarının, HCV ilişkili HCC hastalarına göre belirgin şekilde daha genç olduğu gösterilmiştir. Özellikle Sahra-altı Afrika'da yaş farkı yaklaşık 24 yıl olarak bildirilmiştir.
- Çin, dünya genelindeki HBV-atfedilebilir HCC olgularının %65'ini oluştururken, HCV ilişkili olguların büyük kısmı Mısır, Japonya, ABD ve Çin'de yoğunlaşmıştır.
- Avrupa ülkelerinde ve bazı Güney Amerika ülkelerinde ağır alkol tüketimi ve MASLD ilişkili HCC oranlarının %30'un üzerine çıktığı bildirilmiştir.

Çalışma, HBV ve HCV'nin halen küresel HCC yükünün yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğunu göstermektedir. Bölgesel heterojenite dikkat çekici olup Doğu Asya ve Sahra-altı Afrika'da HBV, Kuzey Afrika'da ise HCV baskın etiyolojik faktör olarak öne çıkmaktadır. Bulgular, DSÖ'nün viral hepatit eliminasyon hedefleri doğrultusunda aşılama, erken tanı ve antiviral tedavi programlarının sürdürülmesinin kritik önem taşıdığını desteklemektedir. Ayrıca MASLD ve alkol ilişkili HCC'nin özellikle Batı toplumlarında giderek artan bir yük oluşturduğu vurgulanmaktadır.

GÜNCEL GELİŞMELER

Kronik Hepatit Delta Tedavisinde ilk FDA Onayı: Bulevirtide

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bulevirtide (Hepcludex) tedavisine hızlandırılmış onay vererek kronik HDV için ABD'de onaylanan ilk tedaviyi kullanıma sunmuştur. Onay, sirozu olmayan veya kompanse sirozu bulunan erişkin HDV hastalarını kapsamaktadır.

Bulevirtide, HBV ve HDV'nin hepatositlere girişinde rol oynayan NTCP reseptörünü bloke etmekte böylece virüsün karaciğer hücrelerine girişini engelleyerek viral replikasyonu baskılamaktadır. İlaç daha önce Avrupa'da koşullu onay almış olsa da FDA onayı, HDV tedavisi açısından küresel ölçekte tarihi bir gelişme olarak değerlendirilmektedir.

FDA onayı esas olarak faz 3 MYR301 çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Çalışmada 48. haftada bulevirtide kullanan hastalarda HDV RNA düzeylerinde anlamlı azalma ve ALT normalizasyonu gösterilmiş, kombine virolojik ve biyokimyasal yanıt açısından kontrol grubuna üstünlük sağlanmıştır. Bununla birlikte klinik sonuçlarımlar üzerindeki uzun dönem etkinlik henüz kesinleşmemiş olup onay “accelerated approval” kapsamında verilmiştir.

Bulevirtide onayı, uzun yıllardır etkili tedavi seçeneği bulunmayan HDV hastaları için önemli bir umut olarak değerlendirilmektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

67 yaşında bir erkek hasta hematoloğu tarafından size yönlendiriliyor. Hastanın sık kan transfüzyonu gerektiren miyelodisplastik sendrom öyküsü bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan kan tetkiklerinde ferritin düzeyi 1050 ng/mL olarak saptanmıştır. Ekokardiyografide biventriküler dilatasyon ve erken diyastolik disfonksiyon izlenmiştir. Hastaya demir şelasyon tedavisine başlanması gerektiğini söylüyorsunuz.

Aşağıdakilerden hangisi oral demir şelasyon tedavisinde kullanılan deferasiroksun olası yan etkilerinden biridir?

- A. Ciltte renk değişikliği
- B. Pulmoner fibrozis
- C. Nöropati
- D. Gastrointestinal kanama
- E. Kalp yetmezliği

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Aşağıdakilerden hangisi vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen pıhtılaşma faktörüdür?

- A. Faktör V
- B. Faktör VII
- C. Faktör IX
- D. Faktör X
- E. Faktör VIII**

Cevap: Vasküler endotelial hücreler Faktör VIII üretir; diğer tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde üretilir.

KAYNAKLAR

- 1- Hou et al. *Phase 3 Results of Bepirovirsen Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection. NEJM* 2026
- 2- Cao et al. *Hepatocellular carcinoma attributable to hepatitis B, hepatitis C and other risk factors at global, regional and national levels: an updated systematic review and meta-analysis. Gut* 2026