



Sayı:298

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, kısa süre önce çevrimiçi yayımlanan ve karaciğer nakli için kontrendike kabul edilen portal ven trombozlu HCC hastalarında TARE tedavisinin downstaging başarısı ile karaciğer nakli sonuçlarını değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz. Umut vadeden bu verilerin güncel klinik pratiğimizi etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

İkinci makalemiz ise Hepatology dergisinde yayımlanan ve son yılların en güncel konularından biri olan MASLD tedavisine odaklanan bir çalışma. Bu kez yeni bir tedavi seçeneğinden değil, uzun yıllardır tartışılan vitamin E tedavisinin etkinlik ve güvenlik sonuçlarından bahsedeceğiz.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde hepatoloji alanındaki güncel bir gelişmeye 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

Portal Ven Trombozlu HCC’de TARE Sonrası Başarılı Downstaging ve LT Sonuçları

Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘*Outcomes of Y90-radioembolization as downstaging to liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and tumoral portal vein thrombosis*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

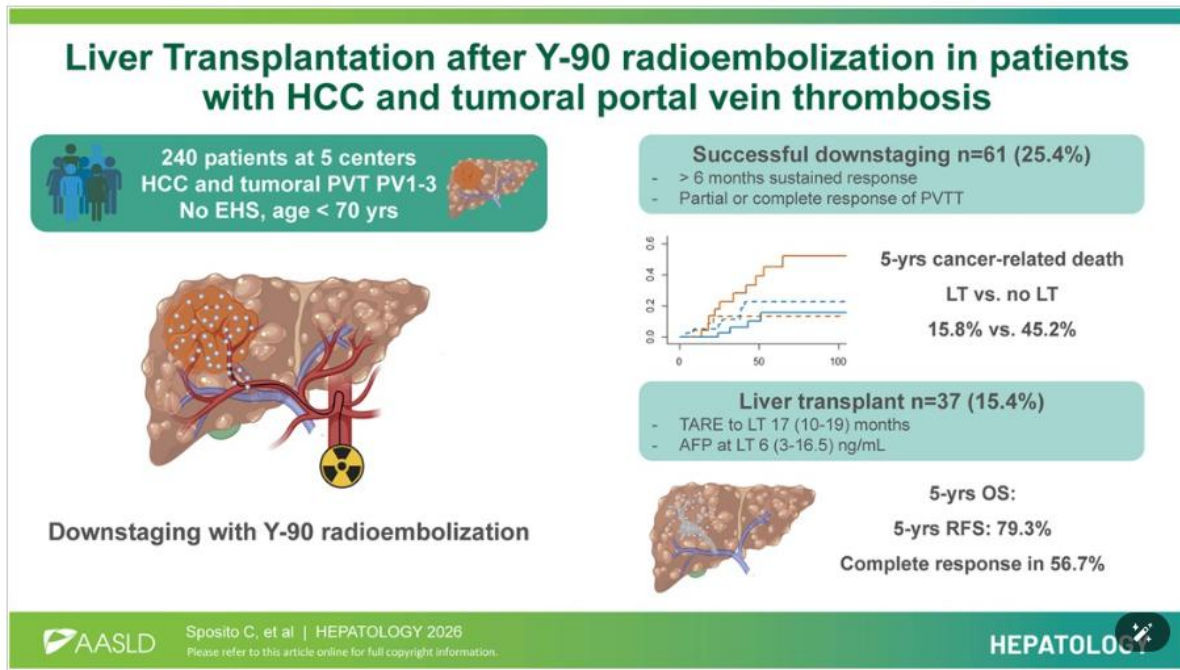
Hepatoselüler karsinom (HCC) ve tümöral portal ven trombozu (PVTT) varlığı, karaciğer transplantasyonu (LT) için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), seçilmiş hastalarda PVTT’de kalıcı regresyon ve downstaging sağlayarak LT olanağı sunabilir. Bu çalışmanın amacı, TARE ile başarılı şekilde downstage edilen HCC ve PVTT hastalarında LT sonrası onkolojik ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmektir.

2010–2023 yılları arasında beş İtalyan transplant merkezinde TARE ile tedavi edilen ardışık HCC ve PVTT hastaları çalışmaya dahil edildi. Başarılı downstaging; PVTT komponentinde tam veya parsiyel yanıt ile birlikte en az 6 ay süreyle sürdürülen radyolojik yanıtın sağlanması ve ayrıca merkeze özgü morfolojik kriterler ile AFP eşiklerinin karşılanması olarak tanımlandı. Sağkalım analizleri, tüm kohort için TARE başlangıcından itibaren ve transplante edilen hastalar için ayrı olarak gerçekleştirildi. Downstage edilen hastalarda, transplant durumuna göre kansere bağlı ölüm riski competing-risk analizi ile değerlendirildi.

- Toplam 240 hastanın 61’inde (%25,4) TARE sonrası kalıcı downstaging sağlandı ve 37 hasta (%15,4) sonunda LT yapılabilirdi.
- Competing-risk analizinde LT, daha düşük kansere bağlı ölüm riski ile ilişkili bulundu (60 aylık kümülatif insidans: %15,8’e karşı %45,2; sHR 0,221, %95 GA 0,071–0,683; p=0,0087).
- TARE ile LT arasındaki medyan süre 17 ay idi.
- Transplante edilen 37 hastada LT sonrası 3-/5-yıllık genel sağkalım (OS) oranları sırasıyla %67,2/%61,6; rekürrensiz sağkalım (RFS) oranları ise %79,3/%79,3 olarak saptandı.
- Patolojik incelemede eksplantların %56,7’inde tam tümör nekrozu izlendi.

Radyoembolizasyon, PVTT’li hastaların yaklaşık dörtte birinde transplant uygunluğu sağlayacak düzeyde downstaging elde edilmesini sağlamıştır. Downstaging sonrasında LT, belirgin derecede üstün onkolojik sonuçlar sunmuştur. PVTT ile ilişkili HCC’de TARE, transplant odaklı yaklaşım açısından kendine özgü etkinlik profiline sahip geçerli bir tedavi seçeneğini temsil etmektedir. (1)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır



MASLD'de Vitamin E Güvenliliği ve Etkinliği

Hepatology dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan 'Vitamin E dosing study (VEDS) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with elevated aminotransferases: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı/steatohepatit (MASLD/MASH), karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir. Son dönemde yeni ilaç onayları alınmış olmasına rağmen, düşük maliyetli tedavilere hâlen ihtiyaç bulunmaktadır. Yüksek doz vitamin E kullanımına ilişkin potansiyel güvenlik endişeleri nedeniyle bu çalışma planlanmıştır.

Vibrasyon kontrollü transient elastografide kontrollü attenüasyon parametresi (CAP) skoru >280 dB/m ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ≥ 60 U/L olan, MASH şüpheli erişkin hastalar; 24 hafta boyunca günde tek doz doğal vitamin E (d-alfa tokoferol) 200 IU, 400 IU, 800 IU veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Primer amaç, başlangıçtan 24. haftaya kadar ALT düzeylerinde en büyük azalmayı sağlayan en düşük etkili vitamin E dozunun belirlenmesidir. Sekonder amaçlar arasında karaciğer yağlanması ve karaciğer

sertliği dahil olmak üzere diğer MASH biyobelirteçlerindeki değişimlerin değerlendirilmesi yer almıştır.

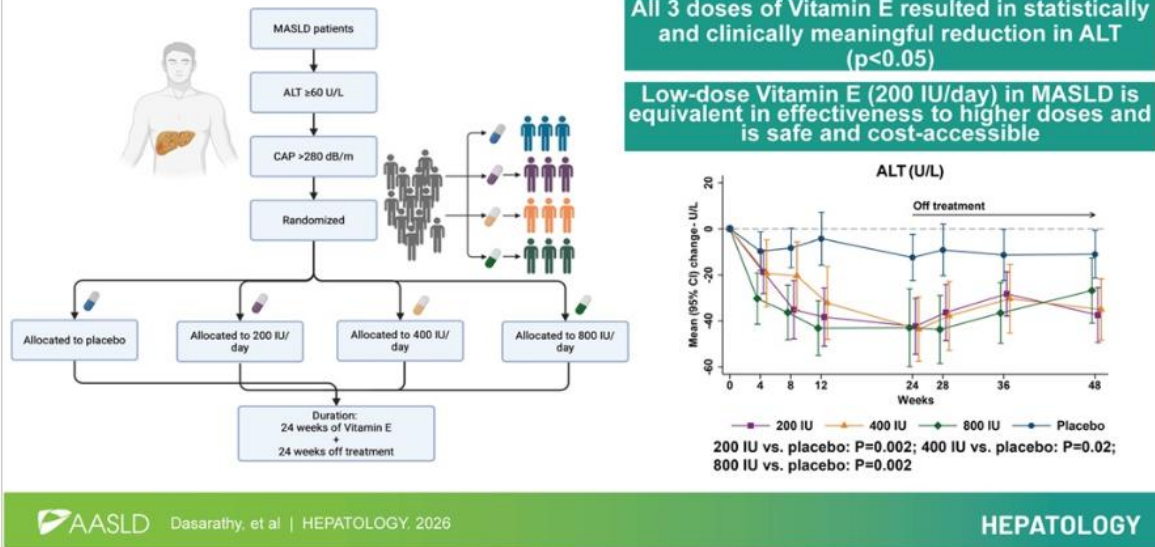
Bulgular:

- Toplam 200 katılımcının (yaş 47,0±13,9 yıl; %62 erkek) protokole dayalı vizitleri tamamlanmış.
- Serum ALT düzeylerinde plaseboya kıyasla tüm vitamin E dozlarında benzer düzeyde azalma izlendi: 200 IU grubunda %38, 400 IU grubunda %36 ve 800 IU grubunda %36 azalma saptanırken, plasebo grubunda bu oran %12 olarak bulundu (tüm karşılaştırmalar için $p \leq 0,001$).
- ALT normalizasyonu vitamin E alan hastalarda (%49, %37 ve %50), plasebo grubuna (%22) göre daha sık gözlemlendi.
- AST düzeylerinde de anlamlı azalma saptandı.
- CAP skoru ve karaciğer sertliğindeki ortalama azalma, vitamin E tedavisi alan gruplarda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Advers olaylar hafif-orta şiddette olup, yaşamı tehdit eden olay izlenmedi ve vitamin E ile plasebo grupları arasında benzer dağılım gösterdi.

Sonuç olarak, MASLD ve yüksek aminotransferaz düzeyleri bulunan hastalarda günlük 200 IU vitamin E uygulaması, çalışmada değerlendirilen diğer dozlar kadar etkili bulunmuştur. Güvenlilik açısından olumsuz bir sinyal saptanmamıştır.(2)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır

VEDS Trial (n=200): Low-dose Vitamin E improves liver injury in MASLD



GÜNCEL GELİŞMELER

PSC Pruritusunda Yeni Tedavi: Volixibat

Mirum Pharmaceuticals tarafından geliştirilen volixibat, primer sklerozan kolanjit (PSC) ilişkili kolestatik pruritus tedavisinde değerlendirilen oral bir ileal safra asidi taşıyıcı inhibitörüdür (IBAT inhibitör). İlaç, terminal ileumda safra asitlerinin geri emilimini engelleyerek enterohepatik dolaşımı azaltmakta, böylece sistemik safra asidi yükünü düşürerek kaşıntının hafiflemesini hedeflemektedir.

HCPLive’da yayımlanan habere göre, volixibat PSC’li hastalarda yürütülen faz 2b VISTAS çalışmasında primer sonlanım noktasına ulaştı. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada orta-ağır prurituslu hastalarda günde iki kez 20 mg volixibat tedavisi, 28 hafta sonunda Adult ItchRO skorunda plaseboya göre anlamlı iyileşme sağladı. Volixibat grubunda hastaların %55,6’sında en az 2 puanlık kaşıntı azalması gözlenirken, bu oran plasebo grubunda %26,3 olarak bildirildi. Ayrıca serum safra asidi düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı.

En sık bildirilen yan etki diyare olurken, bazı hastalarda ALT ve bilirubin yükselmeleri izlendi. Bununla birlikte advers olayların çoğu hafif-orta şiddettedir. Bulgular, volixibatın PSC’ye bağlı pruritus tedavisinde umut verici bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

39 yaşında kadın hasta, bilirubin, alkalen fosfataz ve safra asidi yüksekliği ile birlikte tekrarlayan pruritus öyküsü ile başvuruyor. Üç yıl önceki gebeliği sırasında da pruritusunda artış ve kolestatik karaciğer enzim yüksekliği gelişmiş. Yapılan incelemelerde otoimmün kolestatik hastalık dışlanmış ve MRCP'de safra yollarında anormallik saptanmamış. Bu tip karaciğer hasarı ile ilişkili ilaç veya reçetesiz ürün kullanım öyküsü bulunmuyor. Genetik inceleme sonucunda missense mutasyon (p.D482G) taşıyan PFIC tip 2 tanısı doğrulanmıştır.

Bu mutasyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A. Missense mutasyonlar (p.D482G ve p.E297G), daha hafif hastalık fenotipi ve daha uzun doğal karaciğer sağkalımı ile ilişkilidir.
- B. Bu genetik varyant klinik olarak anlamlı değildir ve hastalık manifestasyonunu etkilemez.
- C. Tahmini protein truncating mutasyonlara (PPTM) yol açan mutasyonlar, yavaş klinik seyir ve uzun doğal karaciğer sağkalımı ile ilişkilidir.
- D. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının cerrahi veya farmakolojik olarak kesilmesinin etkisi, genotipik alt tiplerden bağımsızdır.
- E. Enterohepatik dolaşımın farmakolojik olarak kesilmesi, BSEP eksikliği olan hastalarda pruritus yönetiminde cerrahi yaklaşımlardan belirgin şekilde daha etkilidir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

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 yetmezliđi

Oral demir şelasyon tedavisi, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi olan hastalarda yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu hastalar, tanım gereği flebotomiye tolere edemezler. Deferasiroks, günümüzde bu hasta grubu için mevcut olan tek oral demir şelasyon tedavisidir. Bununla birlikte bu ilaç; böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve gastrointestinal kanama dahil olmak üzere çeşitli “black box” uyarıları taşımaktadır. Diđer seçeneklerin ise deferasiroks tedavisinin yan etkileri arasında yer aldığı gösterilmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Carlo S et al. *Outcomes of Y90-radioembolization as downstaging to liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and tumoral portal vein thrombosis*. Hepatology 2026
- 2- Srinivasan D et al. *Vitamin E dosing study (VEDS) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with elevated aminotransferases: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. Hepatology 2026