

Hepatit B’de Yeni Bir Umut: Ömür Boyu İlaçtan “Kalıcı İyileşme”ye Doğru

Onlarca yıldır hepatit B’yi “baskılamayı” öğrenmiştik; şimdi ondan tümüyle kurtulabileceğimiz bir tedaviyi konuşmaya başlıyoruz. İşte bilim dünyasını heyecanlandıran gelişmeler...

Dr. Orhan Cem Deniz

Prof. Dr. Nurdan Tözün

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Sessiz bir tehdit

Hepatit B, dünyada en sık görülen karaciğer hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre 2022 yılında yaklaşık 254 milyon insan uzun süreli (kronik) hepatit B virüsü taşıyordu ve her yıl bir milyondan fazla kişi bu virüsün yol açtığı karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybediyor (1). Hastalığın en sinsi yanı çoğu zaman uzun yıllar boyunca hiçbir belirti vermeden ilerlemesi. Kişi kendini sağlıklı hissederken virüs karaciğerde sessizce işini sürdürür; bu yüzden hepatit B’ye çoğu zaman “sessiz tehdit” denir.

Ülkemiz de bu hastalığın görece sık görüldüğü bölgeler arasındadır (2). İyi haber şu ki, 1990’ların sonundan bu yana hepatit B aşısı bebeklik döneminde ulusal aşı takviminde yer almakta ve bu sayede yeni nesillerde hastalık belirgin biçimde azalmaktadır (3). Yine de daha önce virüsle karşılaşmış milyonlarca kişi, çoğu durumun farkında bile olmadan, takip ve tedaviye ihtiyaç duyuyor.

Bugünkü tedavi: virüsü susturuyoruz ama yok edemiyoruz

Bugün hepatit B’yi kontrol altında tutmak için kullandığımız ilaçlar (örneğin tenofovir ve entekavir gibi ağızdan alınan haplar) oldukça başarılıdır. Virüsün çoğalmasını baskılar, sirozun ilerlemesini yavaşlatır ve kanser riskini azaltırlar. Üstelik ucuz, güvenli ve çoğu kişide kolayca kullanılan ilaçlardır (4).

Ancak önemli bir sınırları vardır: virüsü vücuttan tamamen temizleyemezler. Hepatit B virüsü, karaciğer hücrelerinin çekirdeğine adeta bir “gizli arşiv” gibi yerleşir ve oradan sessizce talimat vermeye devam eder (5). Bu nedenle ilaçlar virüsü uyutur ama tamamen yok edemez. Sonuç

olarak hastaların büyük çoğunluğu bu ilaçları ömür boyu kullanmak zorunda kalır; ilaç doktora danışmadan bırakıldığında virüs çoğu zaman yeniden canlanır. Mevcut ilaçlarla, virüsten tam anlamıyla kurtulan hasta oranı yüzde 10'un altındadır (4).

“Kalıcı iyileşme” ne demek?

Bilim insanlarının asıl hedefi, tıp dilinde “işlevsel kür” (yani kalıcı iyileşme) dediğimiz duruma ulaşmaktır. Bunu şöyle düşünebiliriz: kanda virüsün varlığını gösteren en önemli iz, virüsün yüzey proteindir (kısaca HBsAg). Kalıcı iyileşme, bu izin kandan tamamen kaybolması ve ilaç bırakıldıktan sonra bile virüsün kanda saptanamaz düzeyde kalması anlamına gelir.

Bu, virüsün son hücrelerine kadar yok edildiği bir “tam temizlik” değildir; virüsün gizli arşivi karaciğerde sessizce durmaya devam edebilir. Ama hasta artık her gün ilaç almadan, hastalığı kontrol altında yaşayabilir. Daha da önemlisi, yüzey proteininin kaybolması karaciğer kanseri ve ciddi karaciğer hasarı riskini de belirgin biçimde azaltır (4). İşte bu yüzden bu hedef, hastalar için gerçek bir dönüm noktası olabilir.

2026’nın getirdiği heyecan: yeni bir ilaç

Bu hedef uzun süre bir “hayal” olarak kaldı; çünkü denenen pek çok ilaç son aşamada başarısız oldu. 2026 yılı bu açıdan bir kırılma noktası oldu. Bepirovirsen adlı yeni bir ilaç, büyük ve titizlikle yürütülen iki uluslararası çalışmada (B-Well 1 ve B-Well 2) ilk kez bu düzeyde umut verici sonuçlar gösterdi. Bu ilaç, virüsün protein üretmek için kullandığı “talimat mesajlarını” parçalayarak etki eder ve haftada bir, deri altına yapılan iğne şeklinde, 24 hafta boyunca uygulanır (6).

Sonuçlar umut vadediciydi: ilacı alan hastaların yaklaşık yüzde 19-20’si kalıcı iyileşmeye ulaştı; ilaç yerine plasebo alanlarda ise bu oran sıfırdı. Dikkat çekici bir ayrıntı da şuydu: kanındaki virüs yükü baştan daha düşük olan hastalarda başarı oranı yüzde 25-28’e çıkarken, virüs yükü yüksek olanlarda yüzde 5-10’a kadar düşüyordu. Yani tedavi, doğru seçilmiş hastada çok daha etkili oluyor denilmesi mümkün (6).

Geleceğin yolu büyük olasılıkla takım çalışmasını gerektiriyor

Tek bir ilaçla hastaların ancak beşte birinin iyileşmesi, araştırmacıları ilaçları birlikte kullanmaya yöneltti. Şu ana kadar en etkili görünen yaklaşım, virüsün mesajlarını susturan yeni nesil bir ilacı (siRNA) bağışıklık sistemini güçlendiren bir tedaviyle (peginterferon) birleştirmek oldu; bu kombinasyonda yüzey proteininin kaybolma oranı yüzde 30’a yaklaşabiliyor (7). Buna karşılık her kombinasyon işe yaramadı: bazı umut bağlanan kombinasyonlar çalışmalarda beklenen başarıyı

gösteremedi. Doğru ilaçları, doğru sırayla ve doğru hastada bir araya getirmek gerektiği ortaya çıktı (7).

Temkinli bir iyimserlik şart

Bu gelişmeler heyecan verici olsa da, birkaç önemli soru henüz yanıtlanmış değil ve bunları dürüstçe paylaşmamız gerekir:

Kalıcılık: İyileşme uzun yıllar sürüyor mu, yoksa bir süre sonra virüs geri dönüyor mu? Henüz yeterince uzun takip yok; daha önceki bazı çalışmalarda başlangıçta iyileşen hastaların bir bölümünde virüs yeniden canlanmıştı (8).

Hangi hasta için? Bu çalışmalar belirli ve görece uygun bir hasta grubunda yapıldı. Sirozu olan, virüs yükü çok yüksek olan veya farklı tipte hastaların bu tedaviden ne kadar yarar göreceği henüz net değil.

Güvenlik: Yeni ilaç, mevcut haplara göre daha fazla yan etki yaptı; bazı hastalarda ciltte döküntü ve eklem ağrısı gibi geçici tepkiler görüldü (6,8). Mevcut ilaçların ne kadar güvenli olduğu düşünüldüğünde, bu sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

Henüz onaylı değil: En önemlisi, bu ilaç şu an için yalnızca araştırma aşamasındadır; rutin kullanıma girmiş bir tedavi değildir (6). Bugün için standart tedavi, hâlâ kanıtlanmış ve güvenli olan ağızdan alınan ilaçlardır.

Peki bu Hepatit B hastaları için ne anlama geliyor?

Kısacası, ufukta gerçek bir umut var, ama bugünün gerçeği değişmedi. Hepatit B ile yaşayan biri için en doğru yol, hâlâ aynı, yani özetle doktorunuzun önerdiği ilaçları düzenli kullanmak, kontrolleri ve karaciğer kanseri taramalarını aksatmamak ve ilacı asla kendi başına bırakmamaktır. Çünkü kalıcı iyileşme sağlansa bile virüsün gizli izleri karaciğerde kalmaya devam ettiği için takip önemini korur.

Hastalıkla hiç tanışmamış olanlar için ise en güçlü silah hâlâ basit ve etkilidir: aşı. Hepatit B aşısı güvenlidir, korumayı sağlar ve hastalığı daha başlamadan durdurur (1). Ailesinde hepatit B olanların ve risk altındaki kişilerin basit bir kan testiyle taranması da erken tanı için büyük önem taşır.

Onlarca yıldır hepatit B'yi yalnızca kontrol altında tutmayı konuşuyorduk. Artık ilk kez, bir gün ilaçları gerçekten bırakabileceğimiz bir geleceği konuşmaya başladık. Bu yol henüz başında; ama

doğru tedavi, doğru hasta ve bilimsel veriler bir araya geldiğinde, hepatit B'nin ömür boyu bir yük olmaktan çıkabileceği bir döneme yaklaşıyoruz. Bu da hepimiz için umut verici bir haber.

Referanslar

1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Cenevre: WHO; 2024.
2. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. ANKEM Dergisi. 2013;27(Ek 2):128-134.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara; 2018.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
5. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. Gut. 2015;64(12):1972-1984. doi:10.1136/gutjnl-2015-309809
6. Hou J, Lim SG, Buti M, Yuen MF, Gane E, Lampertico P, ve ark.; B-Well Study Group. Phase 3 trials of bepirovirsen for chronic hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 2026. doi:10.1056/NEJMoa2515131
7. Hou J, Zhang W, Xie Q, ve ark. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2024;391(22):2098-2109. doi:10.1056/NEJMoa2405485
8. Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, ve ark. Efficacy and safety of bepirovirsen in chronic hepatitis B infection. N Engl J Med. 2022;387(21):1957-1968. doi:10.1056/NEJMoa2210027