



UDKA'ya Yanıtsız Primer Biliyer Kolanjit Hastasının Yönetimi

Prof Dr Fulya Günşar

Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

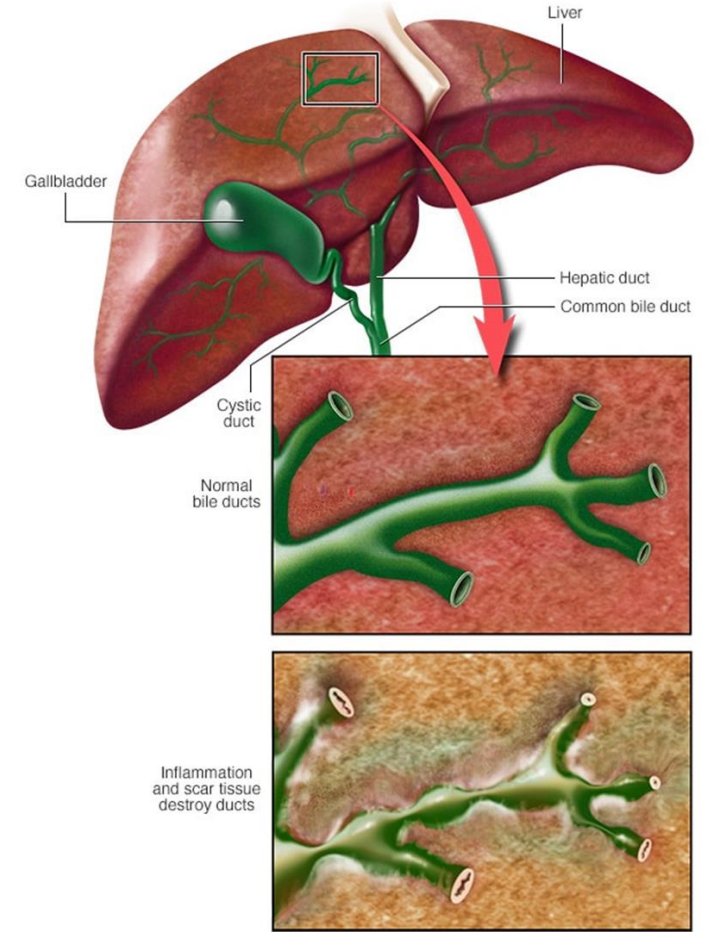
HEPATOLOJİ OKULU
AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ VE
KARACİĞER TRANSPLANTASYONU
10 - 12 HAZİRAN 2022
Radisson Blu Çeşme, İzmir

Primer Biliyer Kolanjit

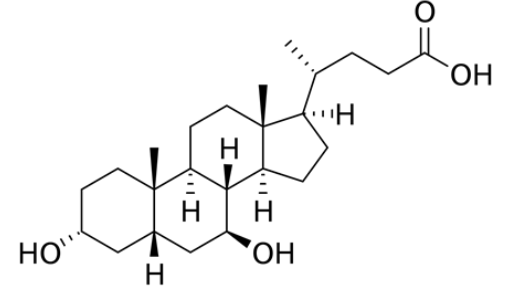
- 50-60 y genelde kadınları tutan yavaş seyirli, kaşıntı yorgunluk ve halsizlik yakınması ile ortaya çıkabilen kronik karaciğer hastalığıdır.
- 55 yaş üzeri tanı alan asemptomatik hastaların beklenen yaşam süresi normal toplumdaki farklı değildir.
- Tanı konamamış ve tedavi alamamış hastaların da 2/3 ü, 5 yıl içinde semptomatik faza geçmektedir.

Tanı

- Alkalen fosfataz ve GGT yüksekliği (ekstrahepatik biliyer obs. görüntülerle dışlanması)
- AMA veya anti-sp100 veya anti-gp210 (+) liđi
- Nonspüratif destrüktif kolanjit (özellikle interlobüler safra kanalları)



UDKA Etkisi



- Koleretik etki
- Hidrofobik SA lerinin toksik etkisine karşı hepatosit ve kolanjiositleri korur.
- Gebelikte ve emzirmede güvenli
- KC ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.
- 13-15mg/kg→23-25mg/kg/g
- Tauroursodeoksikolikasit 750mg/g benzer etki göstermektedir.

- UDCA, biyokimyasal parametreleri düzeltir.
- Hastalık ilerlemesini durdurur.
- Transplantsız sağ kalımı uzatmaktadır.
- YE: Diyare, şişkinlik, kaşıntı, kilo alma
- %11 olguda tedaviye uyumsuzluk vardır (özellikle gençler ve erkek cinsiyet)

UDCA-response criteria	Time (months)	Definition of response
Barcelona [115]	12	> 40% decrease or normalization of ALP
Mayo [116]	6	ALP < 2 × ULN
Paris I [111]	12	ALP ≤ 3.0 × ULN and AST ≤ 2.0 × ULN and normalization of bilirubin
Rotterdam [117]	12	Normalization of abnormal bilirubin and/or albumin
Ehime [118]	6	≥ 70% decrease or normalization of GGT
Toronto [119]	24	ALP ≤ 1.67 × ULN
Paris II [121]	12	ALP and AST ≤ 1.5 × ULN and normalization of bilirubin
Risk scoring systems		Included parameters
GLOBE [123]	12	Age at diagnosis. ALP, bilirubin, albumin and platelet count at 12 month
UK-PBC [124]	12	Baseline albumin and platelet count ALP, bilirubin and AST (or ALT) at 12 month

UDCA ursodeoxycholic acid, ALP alkaline phosphatase, ULN upper limit of normal, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase

- Hastaların yaklaşık %30- 40'ı UDKA'ya tam olarak yanıt vermemektedir



The Serum Proteome and Ursodeoxycholic Acid Response in Primary Biliary Cholangitis

Ben Barron-Millar et al Hepatology 2021

- 526 PBC kohortu, 97 sağlıklı,68 tedavisiz hasta alınmış
- 416 hasta tedavi alıyormuş
- Yanıtsız 19 hasta ile yanıtlı 27 hasta ileri incelemeye alınmış.
- Sonuçta UDCA'ya yanıtsızlarda safra epitelinden salınan bazı kemokinlerin hücre yaşlanmasına sebep oldukları dolayısı ile de yanıtsız hastaların başlangıçta bazı biyo-göstergeler ile tanınabileceği ve bu konuda çalışmalarına ihtiyaç olduğu belirtilmiş.

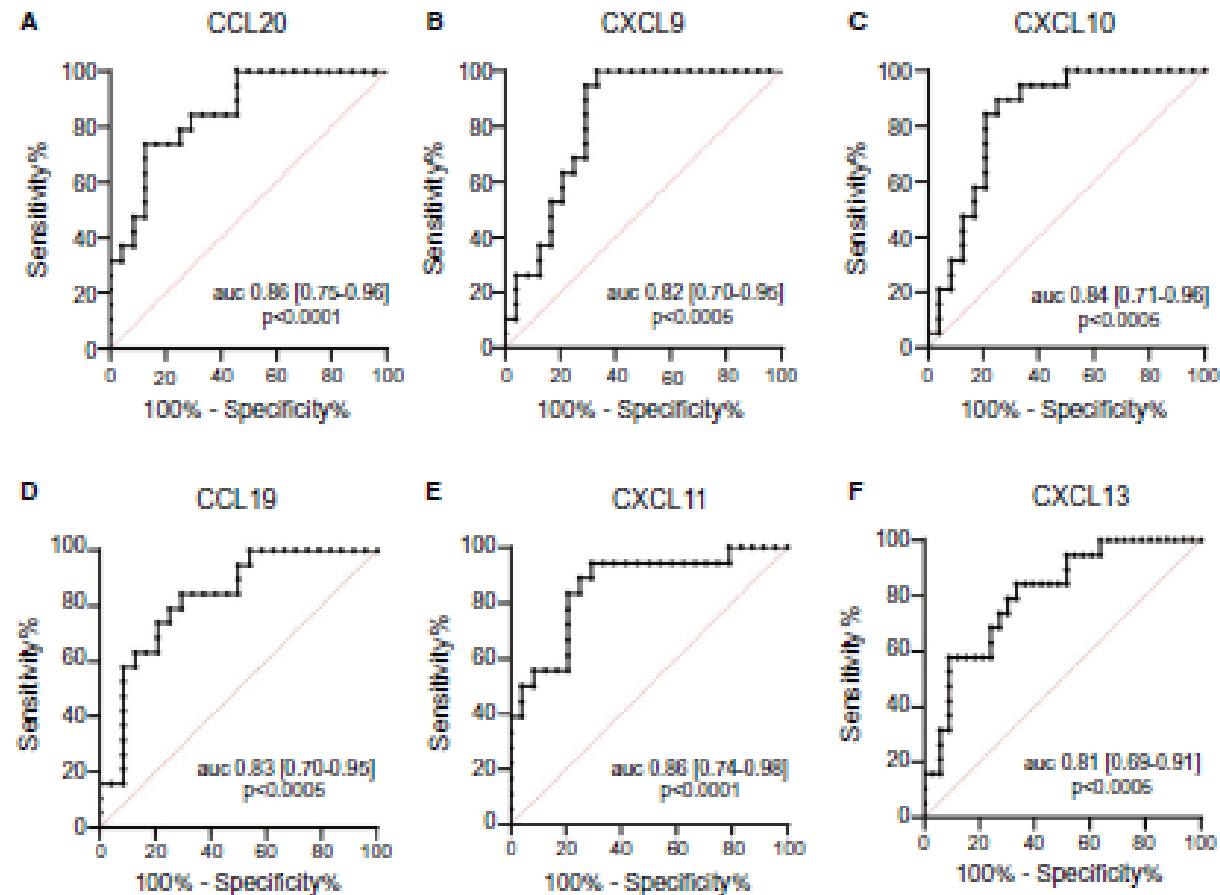


FIG. 4. Predictive value of serum chemokine levels for UDCA response status in the confirmatory study. All six chemokines identified in the discovery study as remaining elevated in PBC patients despite UDCA therapy, with significantly higher levels in UDCA nonresponders than responders, were also highly predictive of UDCA response status in the confirmatory study using an independent study cohort. (A) CCL20, (B) CXCL9, (C) CXCL10, (D) CCL19, (E) CXCL11, (F) CXCL13.

Ursodeoxycholic Acid at 18–22 mg/kg/d Showed a Promising Capacity for Treating Refractory Primary Biliary Cholangitis

Xiang Xet al. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2021

- 6 aylık standart UDCA tedavisine yanıtızsız Paris II kriterlerine göre 73 hasta alınmış
- 2 gruba ayrılmış. 6.ayda tedavi sonucunda
 - 13-15mg/kg standart %36 yanıtılı
 - 18-22mg/kg tedavisi verilmiş **%59.4 yanıtılı (p<0,05)**
 - 1. yılda istatikselsel farklılık ortadan kalkmış (%59,4 e karşı %47.2)
- YE olarak bulantı,kusma, ishal, raş ve HT hafif ve orta seviyede imiş

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid: A Pharmaco-Nutraceutical Approach to Improve the Responsiveness to Ursodeoxycholic Acid

Ariane Thérienet al Nutrients 2021

- Polyansature yağ asitleri (n-3 PUFAs) hepatositleri safra asitlerine karşı, antienflamatuvar etkileri ile korur.
- n-3 PUFAs (eicosapentaenoic [EPA] and docosahexaenoic [DHA] acids) UDCA üzerine etkileri araştırılmak istenmiş.
- Hücre kültürlerinde çalışma yapılmış.

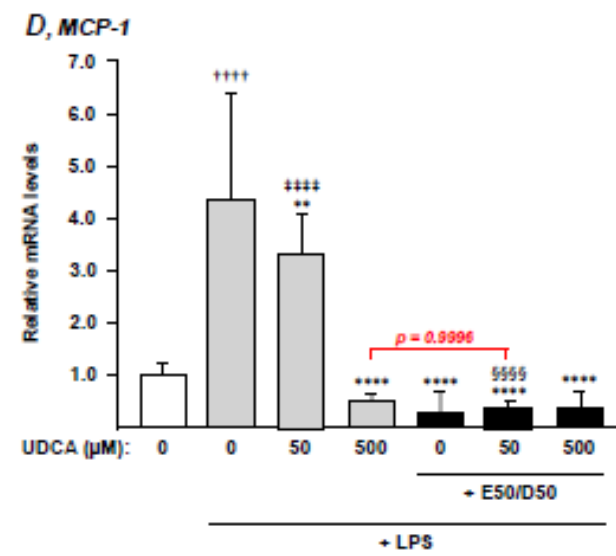
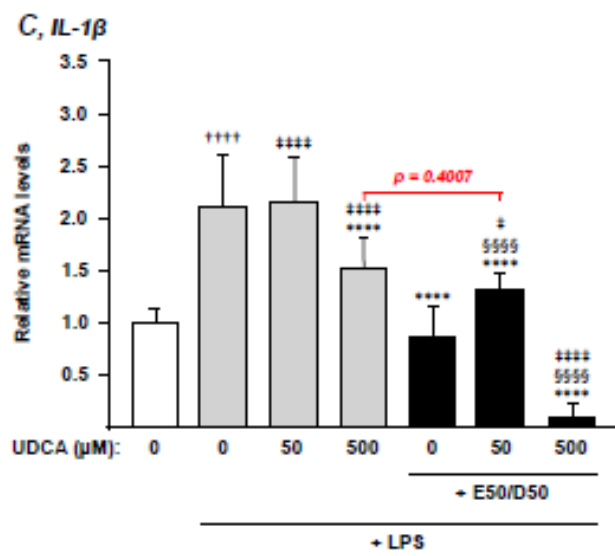
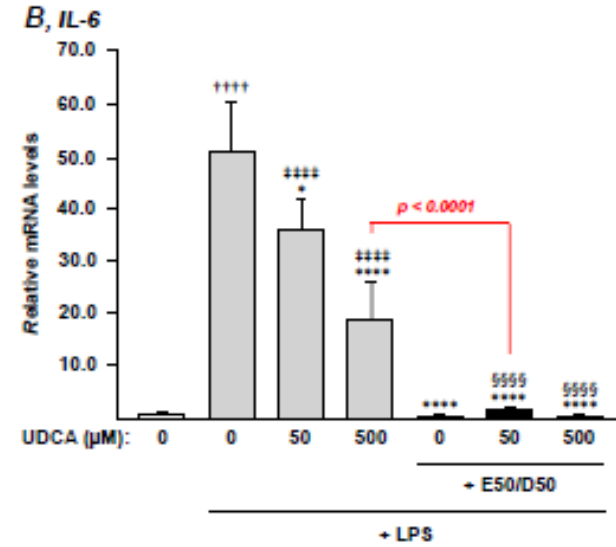
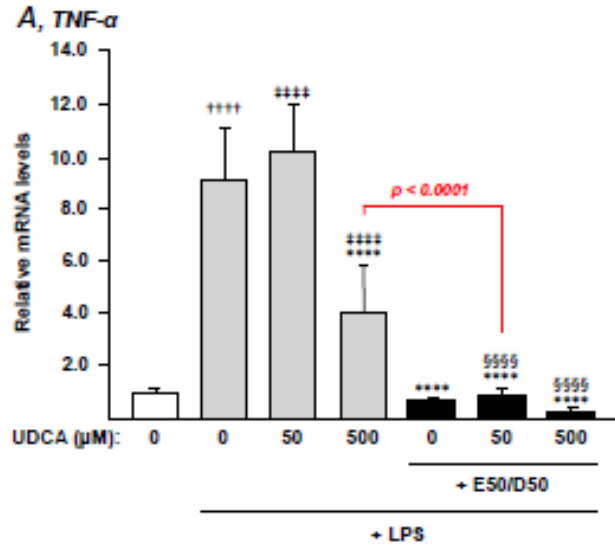
Değerlendirilen parametreler

1. Safra asit sentez, transport ve metabolizmasını etkileyen gen ekspresyonları
2. Safra asitlerinin tetiklediği apoptoz ve endoplasmik retikulum stresini önleme
- 3 SA ve LPS e bağımlı inflamasyonu önleme

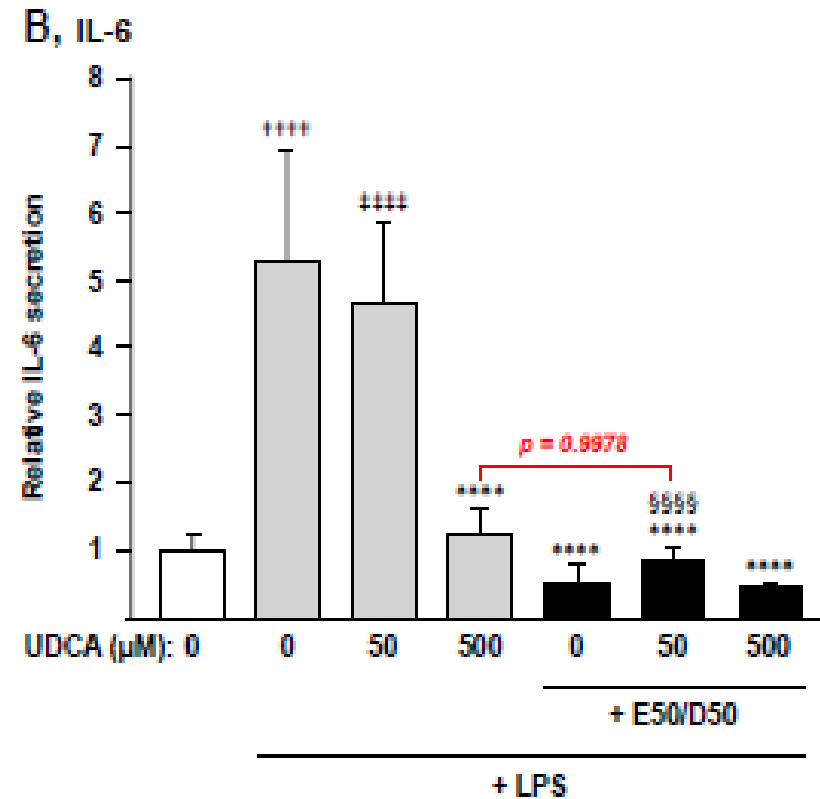
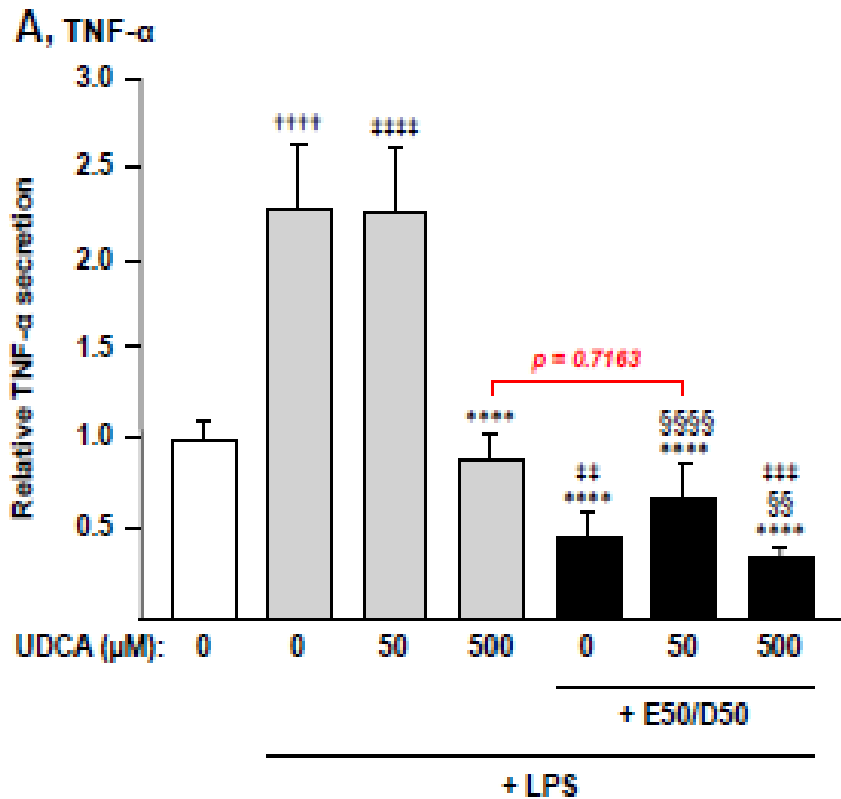
Sonuçlar

- n-3 PUFAs, kullanılmadığında, parametrelerde düzelme olmamış UDCA'nın yüksek dozu gerekmiş.(500 μ M)
- EPA/DHA (50/50 μ M), kullanıldığında UDCA'nın düşük dozu ile beraber (50 UDCA'nın)(500 μ M) a eşdeğer yanıt alınmış.

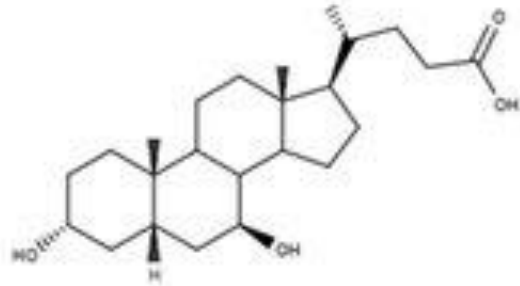
Ortama n3 PUFAs Eklenmesi Makrofajlardaki UDCA'nın Antiinflamatuvar Etkisini Artırır



Ortama n3 PUFAs Eklenmesi Makrofajlardan LPS lerin tetiklediği Sitokin salınımını Azaltır

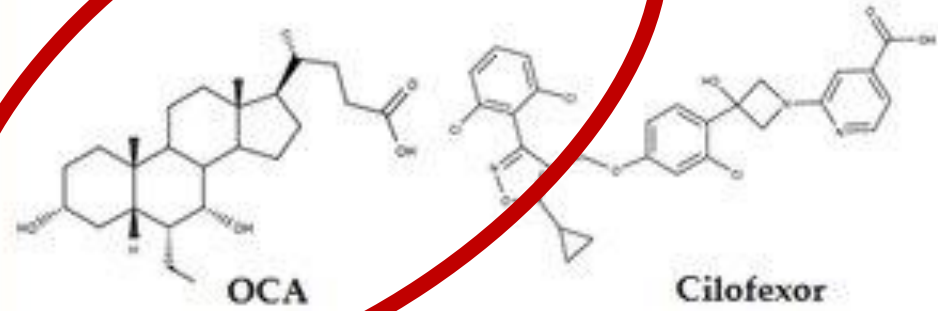


UDCA



- ↑ secretion of bile acids
- ↑ synthesis of BSEP
- ↑ synthesis of MDR3
- ↑ synthesis of MRP4

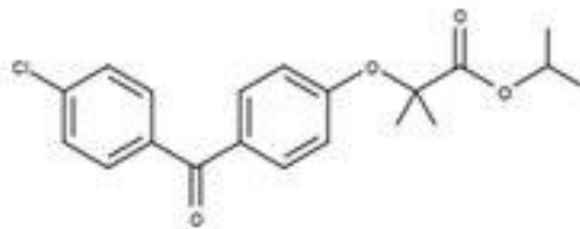
FXR agonists



- ↓ synthesis of bile acids
- ↑ secretion of bile acids
- ↓ reuptake of bile acids

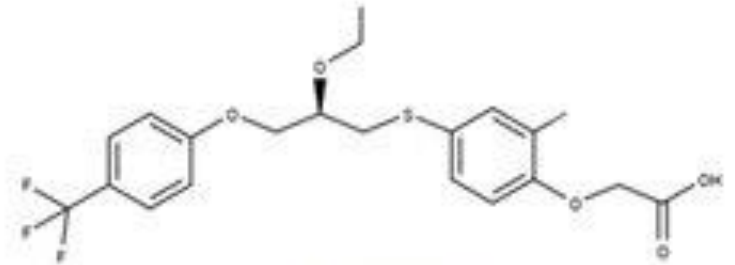
PBC

PPAR agonists

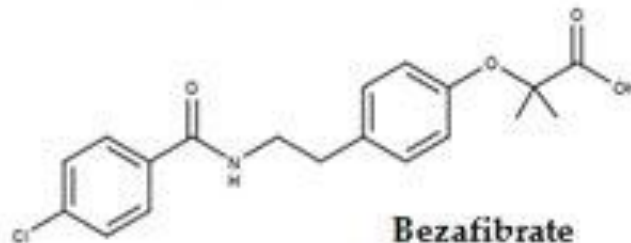


Fenofibrate

- ↑ Detoxification of bile acids
- ↓ synthesis of bile acids
- ↓ Inflammation



Seladelpar



Bezafibrate

Obetikolik asit

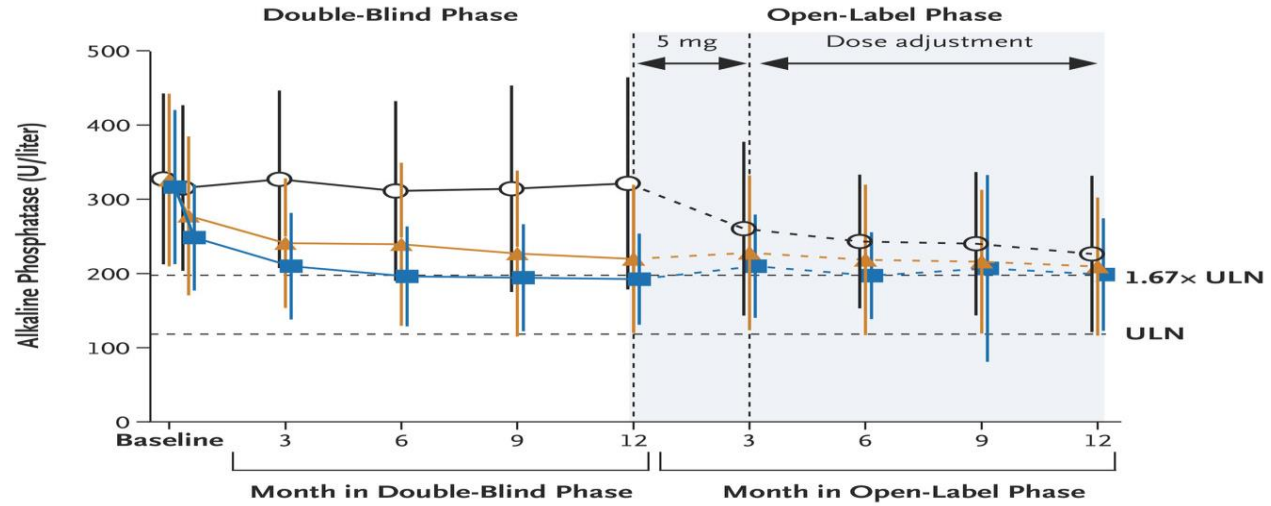
- ABD ve Avrupa'da 2. basamak tedavi olarak onaylanmıştır.
- OCA, semisentetik hidrofobik safra asidi analogu olup farnesoid X receptor (FXR), için oldukça spesifiktir
- FXR, bir nuclear reseptör olup karaciğerde ve enterositlerde bol miktarda sentezlenir.
- FXR, SA sentezini indükleyen gen sentezini düzenler, inflamasyon, fibrozis ve metabolik regülasyonda etkileri vardır.

A Placebo–Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis

- POISE çalışması
- 12 ay, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma, n: 217
- Primer sonlanım noktası:
 - 12. ayda ALP <1.67 kat veya en az \geq %15 azalması ve total bilirubin normalleşmesi
- OKA 5-10mg/gün, 10mg/gün ve plasebo
 - UDKA ile kombine veya monoterapi şeklinde
- Primer sonlanım noktasına ulaşma oranları;
 - 5-10mg (%46), 10 mg (%47), plasebo (%10) , $p < 0.001$

○ Placebo ▲ Obeticholic acid, 5–10 mg ■ Obeticholic acid, 10 mg

A Alkaline Phosphatase



No. of Patients

Placebo	73	69	71	69	70	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5–10 mg	70	69	69	66	64	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	66	64	64	62	64	59	61	59

B Total Bilirubin

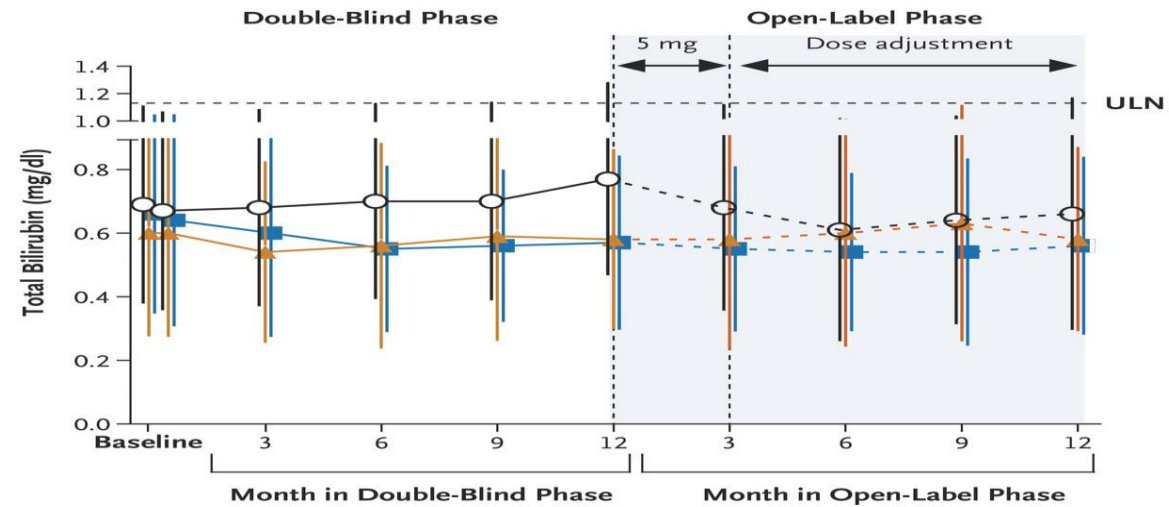


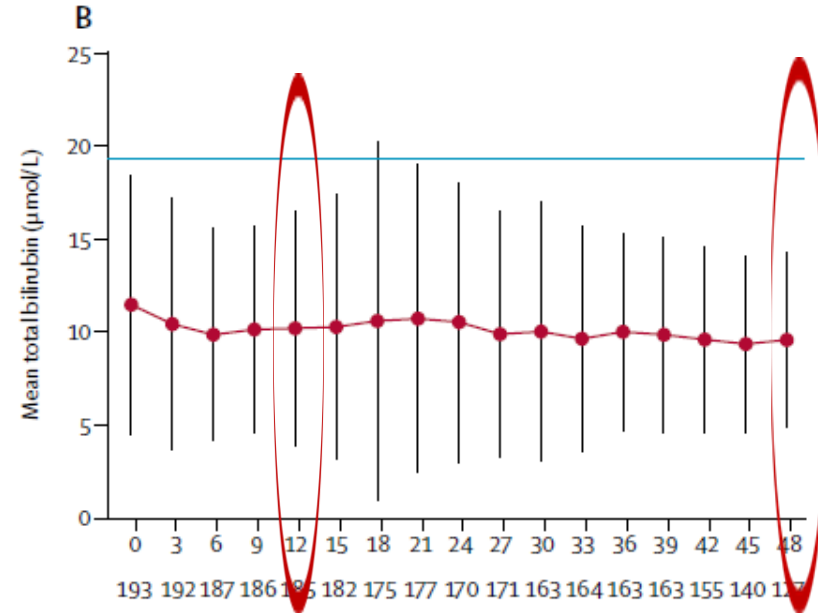
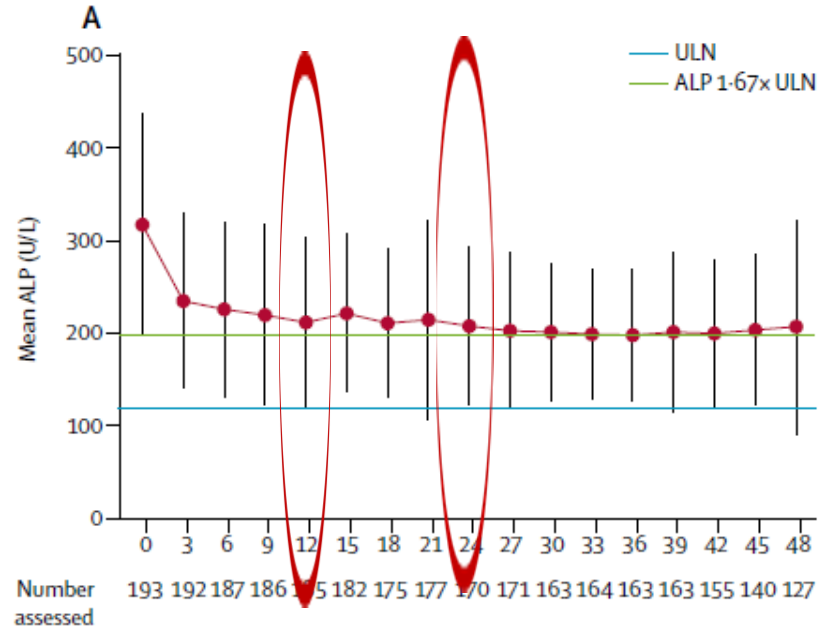
Table 2. Incidence of Adverse Events of 10% or More in any Treatment Group.*

Event	Double-Blind Phase			Open-Label Extension
	Placebo (N = 73)	Obeticholic Acid, 5–10 mg (N = 70)	Obeticholic Acid, 10 mg (N = 73)	Total Obeticholic Acid (N = 193)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Pruritus	28 (38)	39 (56)	50 (68)	138 (72)
Nasopharyngitis	13 (18)	17 (24)	13 (18)	45 (23)
Headache	13 (18)	12 (17)	6 (8)	36 (19)
Fatigue	10 (14)	11 (16)	17 (23)	50 (26)
Nausea	9 (12)	4 (6)	8 (11)	28 (15)
Diarrhea	8 (11)	2 (3)	8 (11)	17 (9)
Back pain	8 (11)	4 (6)	4 (5)	24 (12)
Upper respiratory tract infection	8 (11)	4 (6)	4 (5)	20 (10)
Urinary tract infection	8 (11)	4 (6)	4 (5)	31 (16)
Dyspepsia	8 (11)	4 (6)	0	10 (5)
Arthralgia	3 (4)	4 (6)	7 (10)	32 (17)
Serious adverse event	3 (4)	11 (16)	8 (11)	27 (14)

* All patients were allowed to take ursodiol. Details regarding discontinuations due to adverse events and regarding all serious adverse events are provided in Tables S1 and S8, respectively, in the Supplementary Appendix.

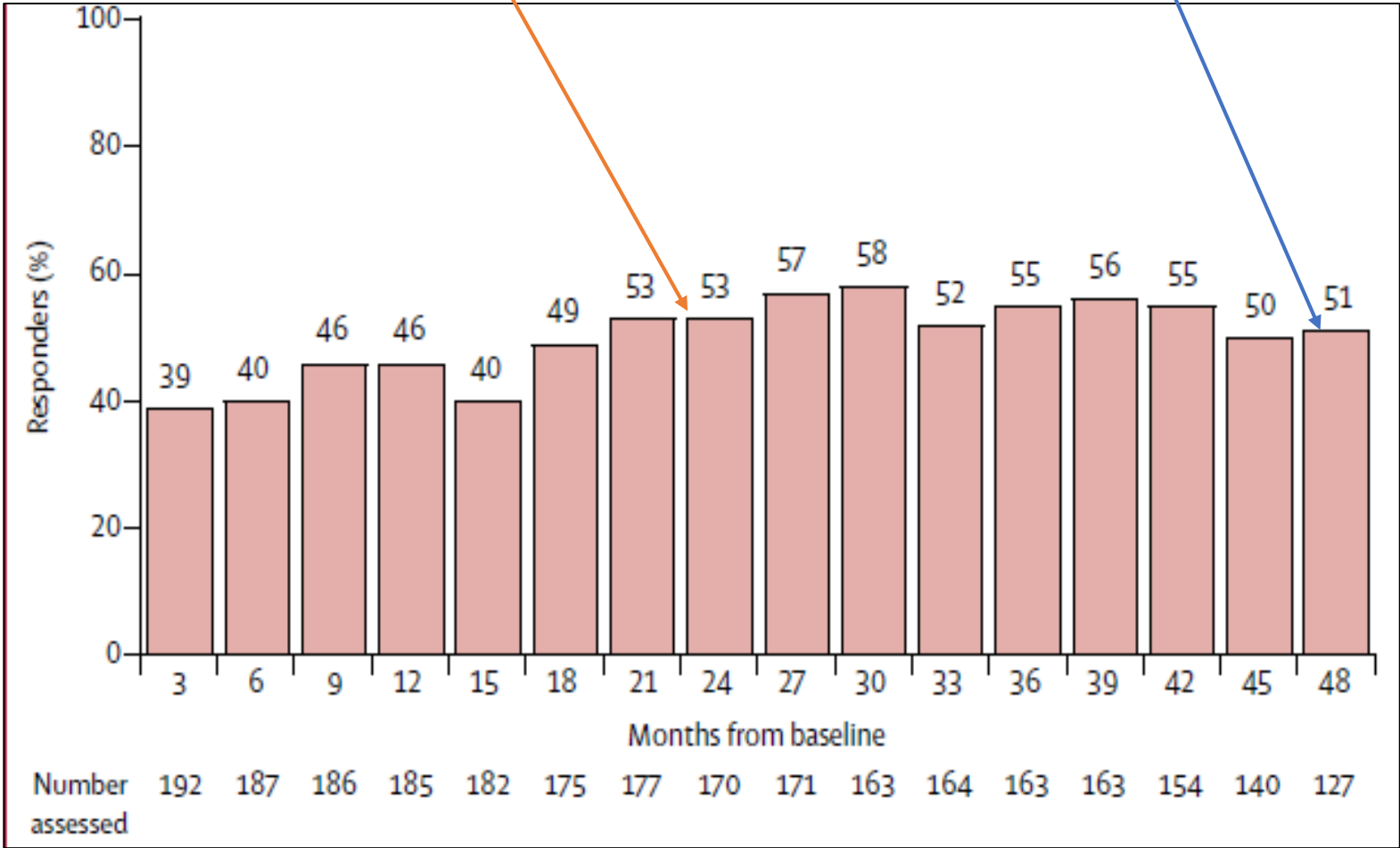
Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study

- POISE çalışmasının devamı, n: 193
- OKA grubunda;
 - ALP düzeyinde 12 ayda ort -105 (p=0.0042), 24 ayda -101 (p=0.016), 36 ayda -108, 48 ayda -95U/L
 - Total bilirubin düzeyinde 12 ayda ort -0.9 (p:0.0042), 48 ayda -0.8 μ mol/L (p:0.016), diğer zamanlarda fark yok



170 hastanın 90'ı (%53) 24. ayda,

127 hastanın 65'i (%51) 48. ayda yanıt verdi



- Hastaların
 - %4'ünde kaşıntı nedeniyle tedavi kesildi
 - %29'unda kaşıntı için safra asidi sekestranı konkominat tedavi başlandı

	Exposure-adjusted incidence rate*	Total incidence n (%)
Pruritus	57.5	149 (77%)
Fatigue	10.6	63 (33%)
Nasopharyngitis	8.3	51 (26%)
Urinary tract infection	6.7	45 (23%)
Headache	6.6	43 (22%)
Arthralgia	6.5	43 (22%)
Nausea	5.2	36 (19%)
Cough	4.8	33 (17%)
Upper respiratory tract infection	4.5	32 (17%)
Back pain	4.0	28 (15%)
Influenza	3.6	26 (13%)
Abdominal pain	3.6	26 (13%)
Upper abdominal pain	3.6	26 (13%)
Diarrhoea	3.6	26 (13%)
Constipation	3.5	25 (13%)

*Exposure-adjusted incidence per 100 patient-exposure years is the number of unique patients experiencing the given treatment-emergent adverse event divided by the total patient-exposure years multiplied by 100.

Table 3: Treatment-emergent adverse events with incidence of three or more per 100 patient-exposure years in the total population (n=193)

- KC ile ilgili YE ler
 - Çoğu ciddi olarak kabul edilmedi
 - Çoğu yanıt vermediği düşünülen hastalarda meydana geldi.

	Exposure-adjusted incidence rate†	Total incidence (n=193)
Oesophageal varices‡	1.3	10 (5%)
Ascites‡	1.0	8 (4%)
Portal hypertensive gastropathy	<1	4 (2%)
Blood alkaline phosphatase increased	<1	4 (2%)
Oesophageal varices haemorrhage§	<1	3 (2%)
Hepatic cirrhosis	<1	3 (2%)
Hepatomegaly	<1	3 (2%)
Portal hypertension	<1	3 (2%)
Hepatic enzyme increased	<1	3 (2%)

More than one hepatic event was observed in some patients. *Hepatic adverse events are those included in the Hepatic Disorders Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query (SMQ), excluding the following sub-SMQs: congenital, familial, neonatal, and genetic disorders of the liver; hepatitis, non-infectious; liver infections; and pregnancy-related hepatic disorders. Patients reporting more than one adverse event within a preferred term are counted only once. †Exposure-adjusted incidence per 100 patient-exposure years is the number of unique patients experiencing the given treatment-emergent adverse event divided by the total patient-exposure years multiplied by 100. ‡Considered serious for one individual. §Considered serious for all three individuals.

Table 4: Treatment-emergent hepatic adverse events* with 2% or greater incidence

Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis

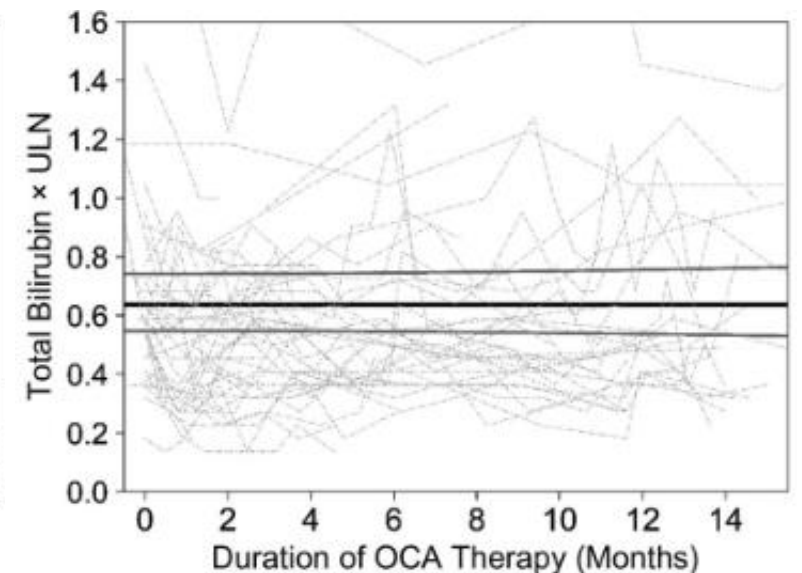
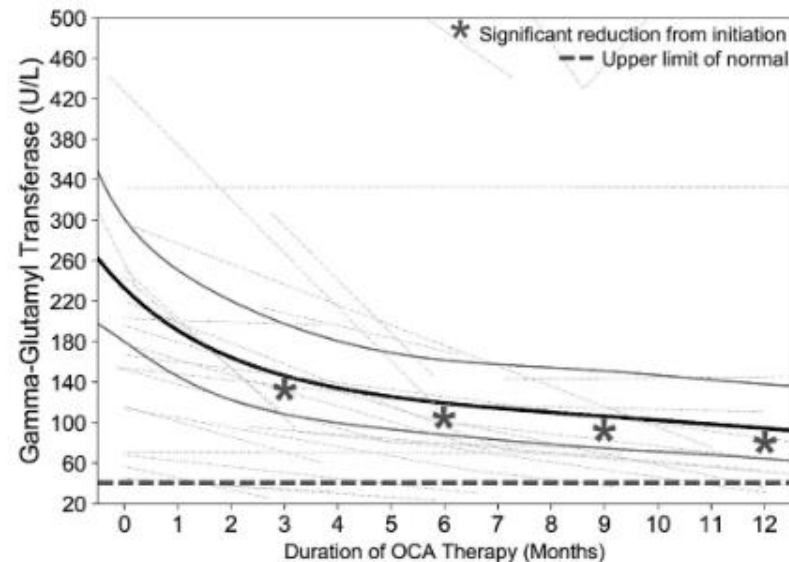
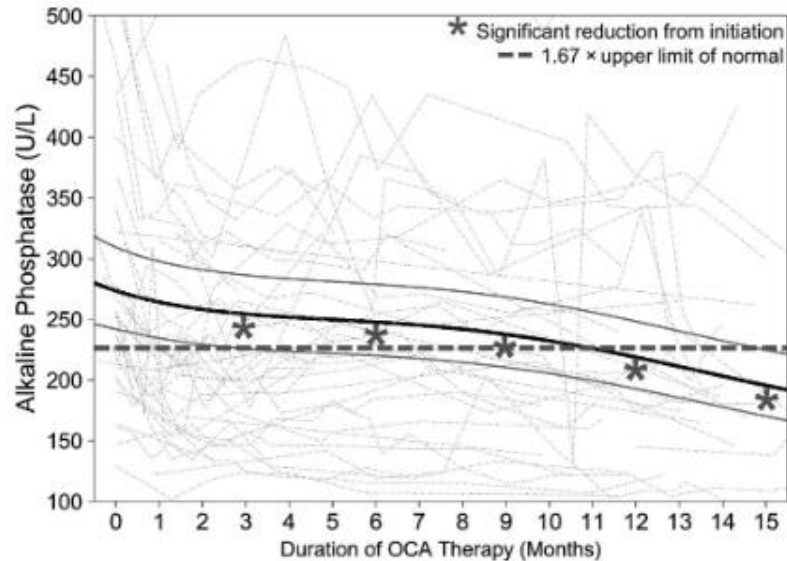
Kanada, n:64

Ort takip süresi 13.1 ay (0.5-22.5)

OKA ilk 6 ay 5mg, sonra 10 mg

Child B/C hastalara 5mg/hf

12 ayda; ortalama ALP'de 55 U/L (P < 0,001), GGT 138 U/L (P < 0,001), ALT 11,9 U/L (P < 0,001), AST'de 5,7 U/L (P < 0.05) ve IgM'de 0.70 g/L (P < 0.001)



Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis

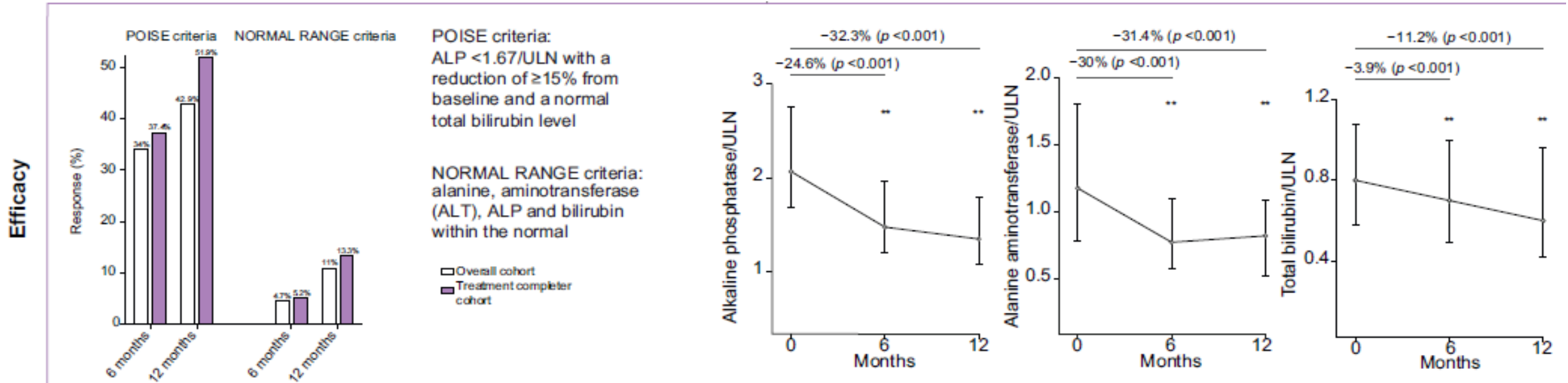
İtalya'dan , n:191 hasta izlem süresi 12 ay

Hastaların %32'si KC-S , %28'i PBK-OİH overlap

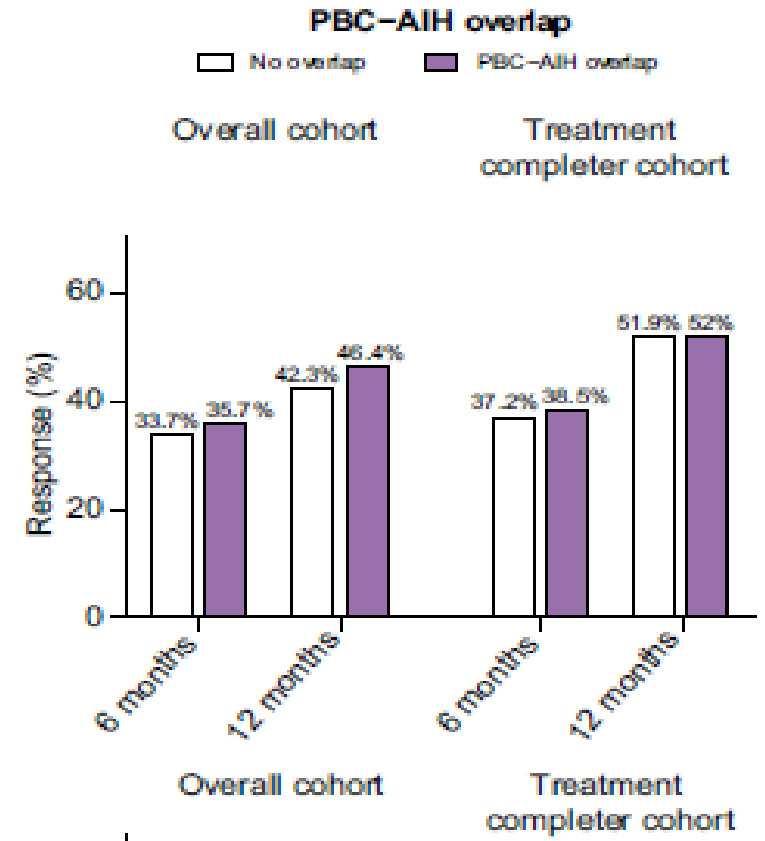
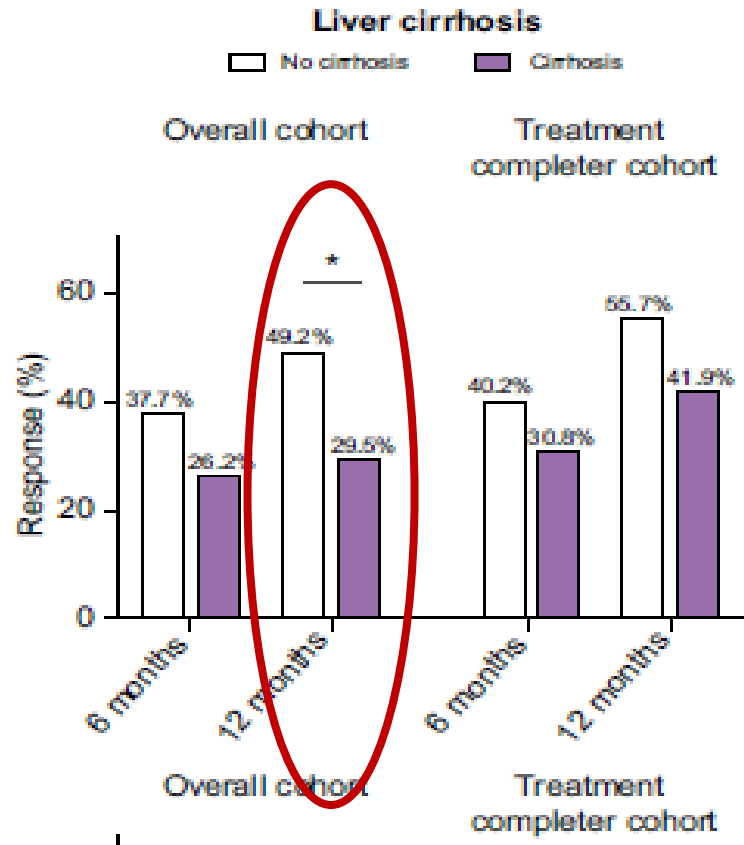
Hastaların %60'ı 5mg/gün, %35'i (5→ 10 mg/gün) %5'i <5 mg/gün

POISE kriterlerine göre UDKA'ya yanıtız hastaların %42,9'unda etkiliydi, değerlerin normalleşmesine göre %11'inde etkili

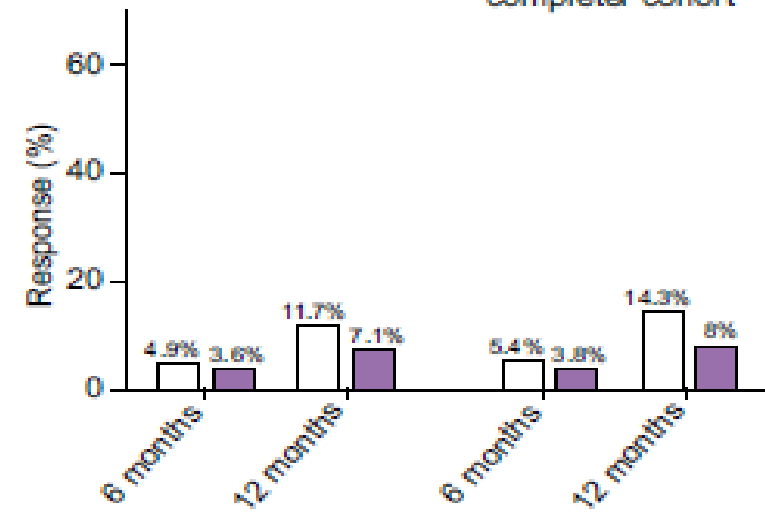
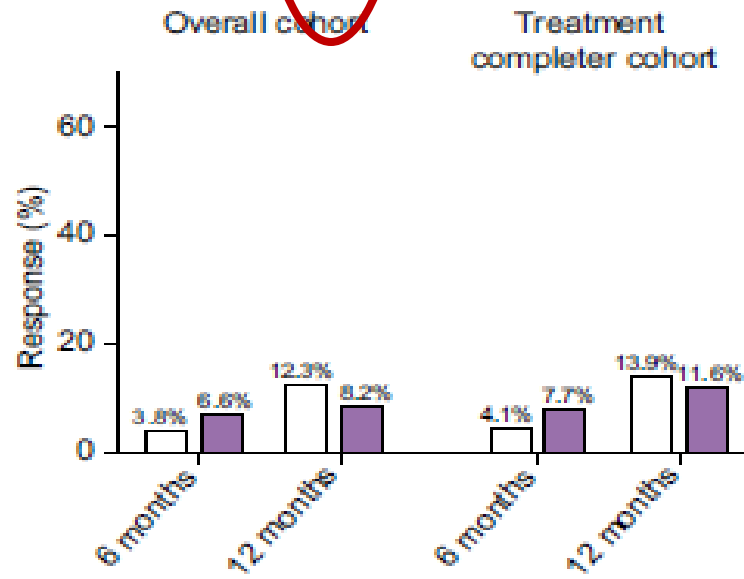
Hastaların %11'i nde kaşıntı nedeniyle OKA kesilmiş



POISE kriterlerine göre



Normal değerlere göre



Impact of Obeticholic acid Exposure on Decompensation and Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis

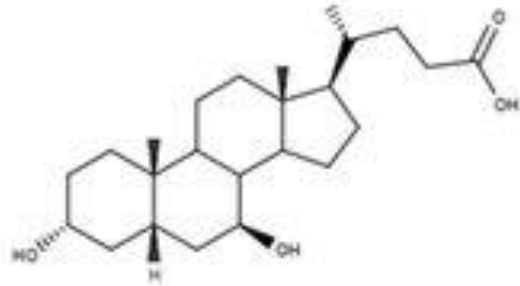
- Retrospektif bir kohort çalışması
- Kompanse PBK sirozlu hastalar
- 21 hasta OKA (\pm UDKA), 488 hasta sadece UDKA (non-OKA)
- OKA hastaların %95'inde 5mg/gün, %5'inde 10 mg/gün
- Eğilim skoru kullanılarak eşleştirme (1:4)
- 21 OKA, 84 non-OKA karşılaştırılmış

- OCA kullanımı hepatik dekompanasyon riskini arttırır (HR: 3.9; %95 güven aralığı, 1.33-11.57; P = 0.01).
- OCA kullanımı ile KC'e bağlı ölüm veya transplantasyon arasında bir ilişki yoktu (HR: 1.35; %95 güven aralığı, 0.35-5.21; P = 0.66)

OCA kullanımında Önemli Noktalar

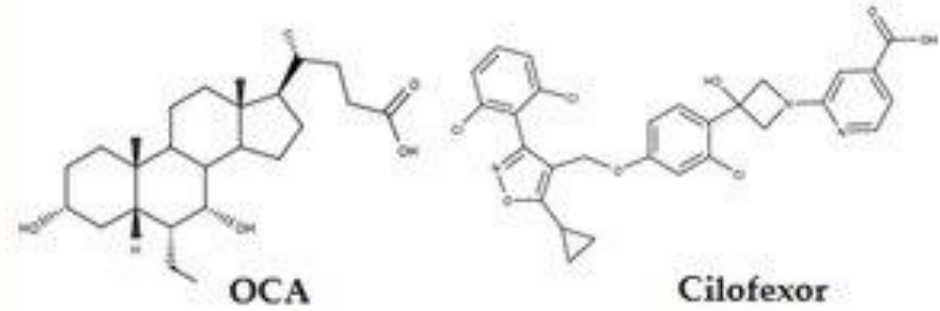
- OCA in en sık YE kaşıntı olup
 - 10mg/g dozunda %15 tedavi kesilmesi
 - 50mg/g dozunda %38 tedavi kesilmesi gerekmektedir
- Genelde 5mg/g dozunda başlayıp 6.ayda 10mg a çıkış ve devamı önerilmektedir.(UDCA ile kombine veya monoterapi olarak)
- HDL Kolesterolü düşürmektedir ancak bunun koroner kalp hastalığı ile ilgisi net ortaya konmamıştır.
- Dekompanze sirozda kullanım onayı yoktur.

UDCA



- ↑ secretion of bile acids
- ↑ synthesis of BSEP
- ↑ synthesis of MDR3
- ↑ synthesis of MRP4

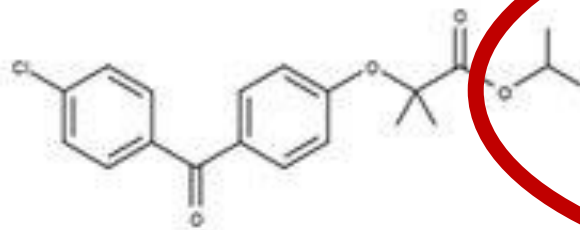
FXR agonists



- ↓ synthesis of bile acids
- ↑ secretion of bile acids
- ↓ reuptake of bile acids

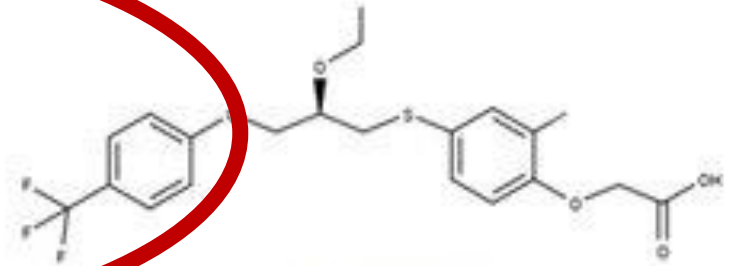
PBC

PPAR agonists

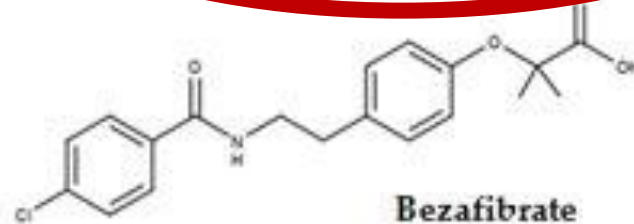


Fenofibrate

- ↑ Detoxification of bile acids
- ↓ synthesis of bile acids
- ↓ Inflammation



Seladelpar



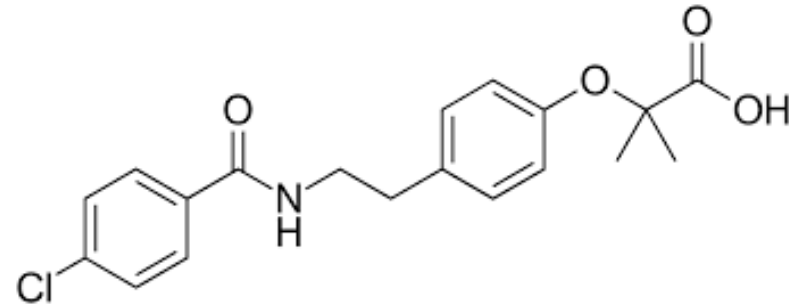
Bezafibrate

Fibratlar

- Anti-kolestatik etki PPAR reseptörü üzerinden meydana gelir.

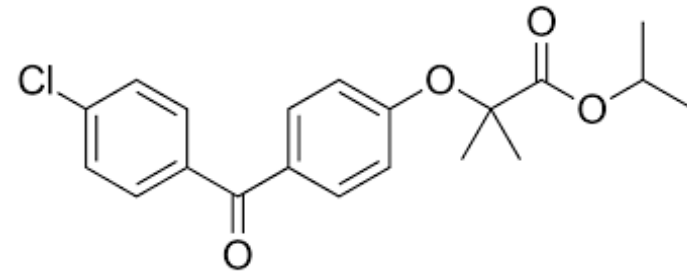
- Bezafibrat

- Pan-PPAR agonisti



- Fenofibrat

- PPAR-alfa agonisti



Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis

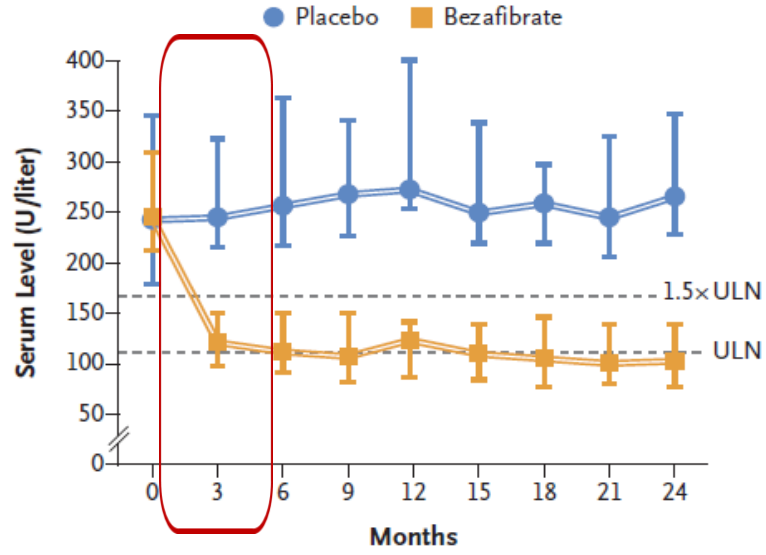
Drug Design, Development and Therapy 2015

- 6 çalışma dahil edilmiş
- UDCA+Fenofibrat tek başına UDCA'ya göre alkalen fosfatazi düşürmede daha etkili
- Klinik semptomlar üstünde kombinasyonun faydası yok.
- YE açısından kombinasyon veya UDCA monoterapisinin farkı yok.

A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis

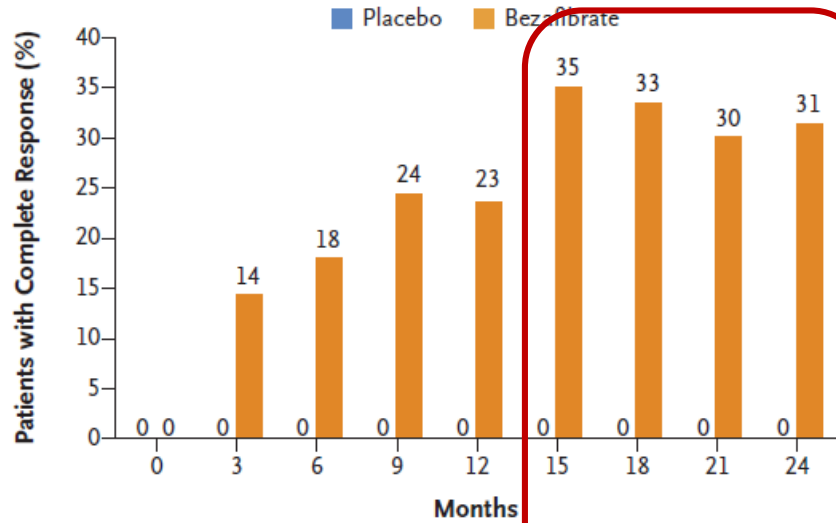
- BEZURSO çalışması, n: 100
- 24 ay, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma, Paris II'ye göre UDKA yanıtı
- Primer sonlanım noktası:
 - 24. ayda ALP, AST, ALT, albümin, total bilirubin ve PT'nin normale gelmesi
- Bezafibrat 400mg/gün, plasebo
 - UDKA ile kombine veya monoterapi şeklinde

A Alkaline Phosphatase



No. at Risk

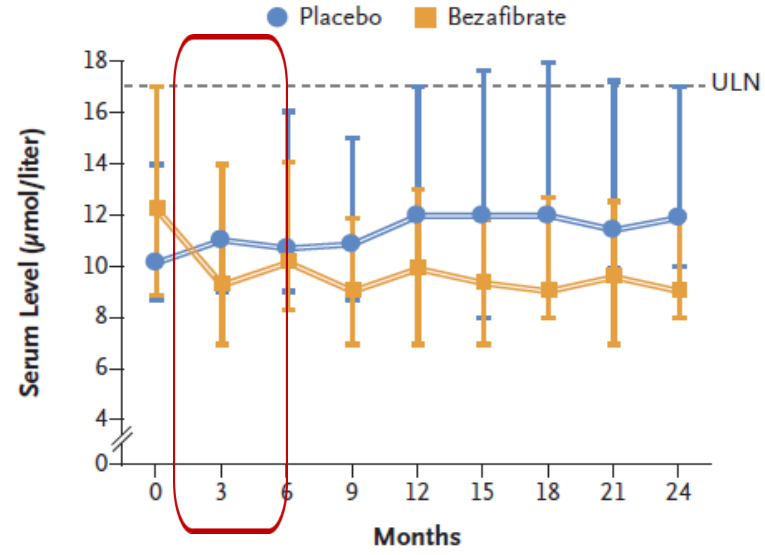
Placebo	49	46	45	44	43	42	43	41	42
Bezaifibrate	50	50	49	48	50	48	49	46	46



No. at Risk

Placebo	46	41	41	39	41	36	36	36	39
Bezaifibrate	47	49	45	41	47	43	45	40	45

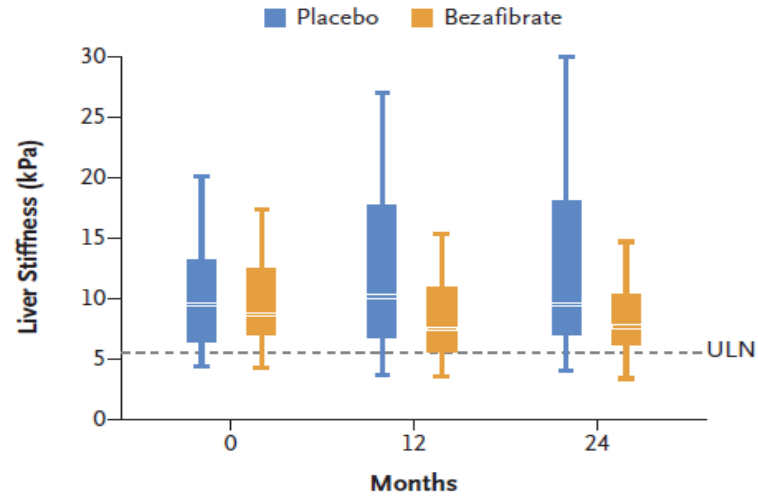
B Total Bilirubin



No. at Risk

Placebo	50	46	46	44	43	40	42	40	43
Bezaifibrate	50	50	49	49	50	48	49	46	46

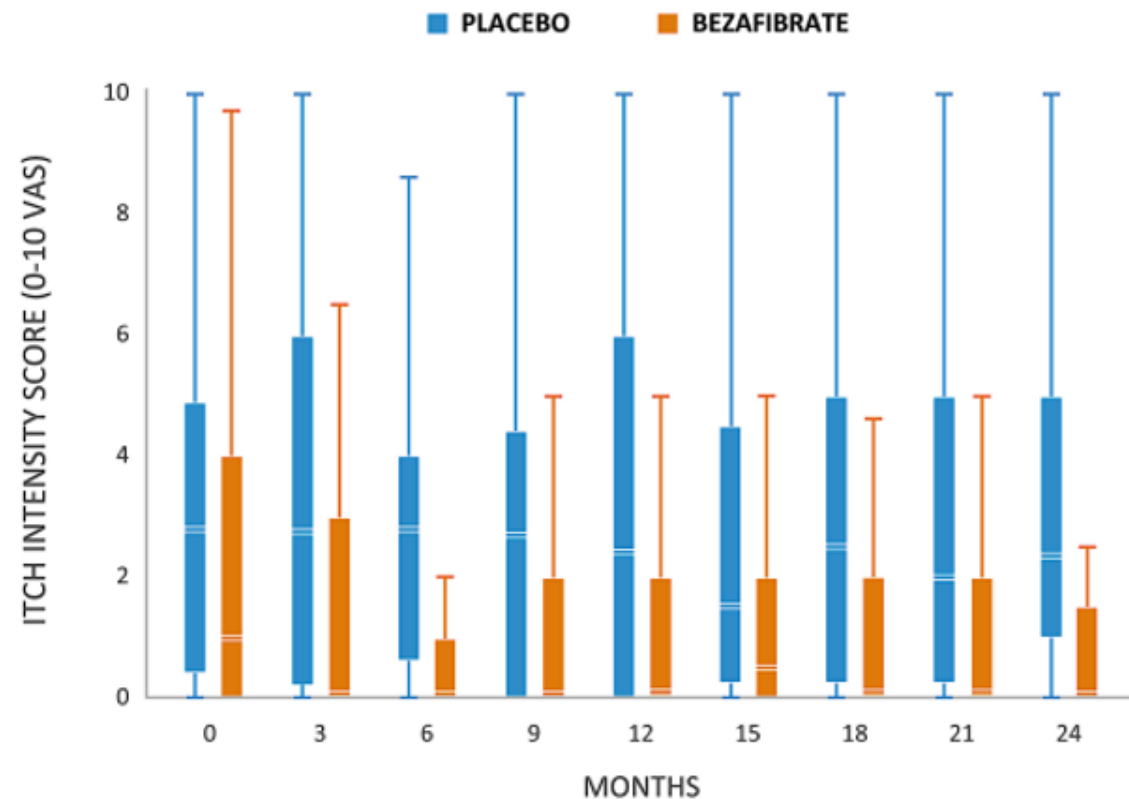
D Liver Stiffness



No. at Risk

Placebo	45	34	41
Bezaifibrate	44	39	41

Event	Bezafibrate Group (N= 50)	Placebo Group (N= 50)
	<i>no. of patients with event (%)</i>	
Any adverse event	43 (86)	45 (90)
Arthralgia	7 (14)	11 (22)
Myalgia	10 (20)	5 (10)
Nasopharyngitis	9 (18)	10 (20)
Bronchitis	4 (8)	9 (18)
Depressive mood	7 (14)	8 (16)
Abdominal pain	7 (14)	6 (12)
Pruritus	4 (8)	7 (14)
Diarrhea	1 (2)	6 (12)
Flulike syndrome	5 (10)	5 (10)
Any serious adverse event	14 (28)	12 (24)
Aminotransferase level >5x ULN	3 (6)	1 (2)
Creatine kinase level >5x ULN	1 (2)	0
Creatinine increase with worsening stage of chronic kidney disease	1 (2)	0

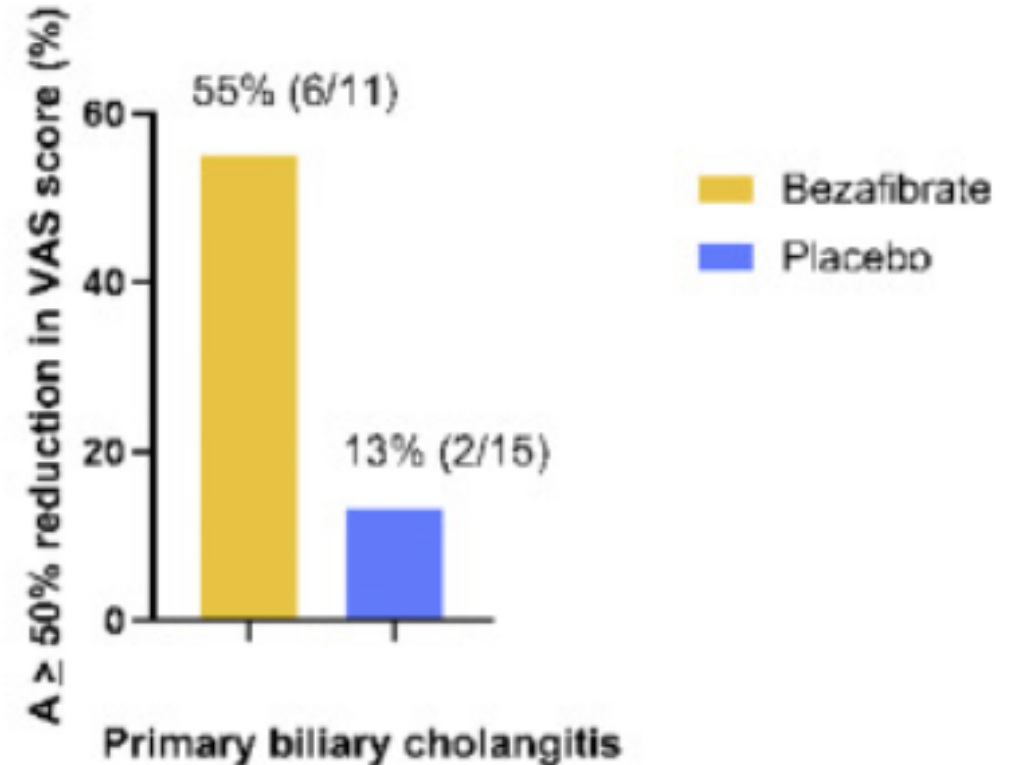


No. of Patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	50	46	45	40	44	40	42	41	40
Bezafibrate	50	49	47	46	47	45	46	45	47

Kaşıntıda azalma 24 ayda bezafibrat grubu vs plasebo -95% [-241%; 50%].

Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

- FITCH çalışması
- 21 gün, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma
- n: 70 (44 PSK, 24 PBK, 2 SSK)
- Primer sonlanım noktası:
 - Kaşıntıda \geq %50 azalma olması
- Bezafibrat 400mg/gün, plasebo
 - UDKA ile kombine



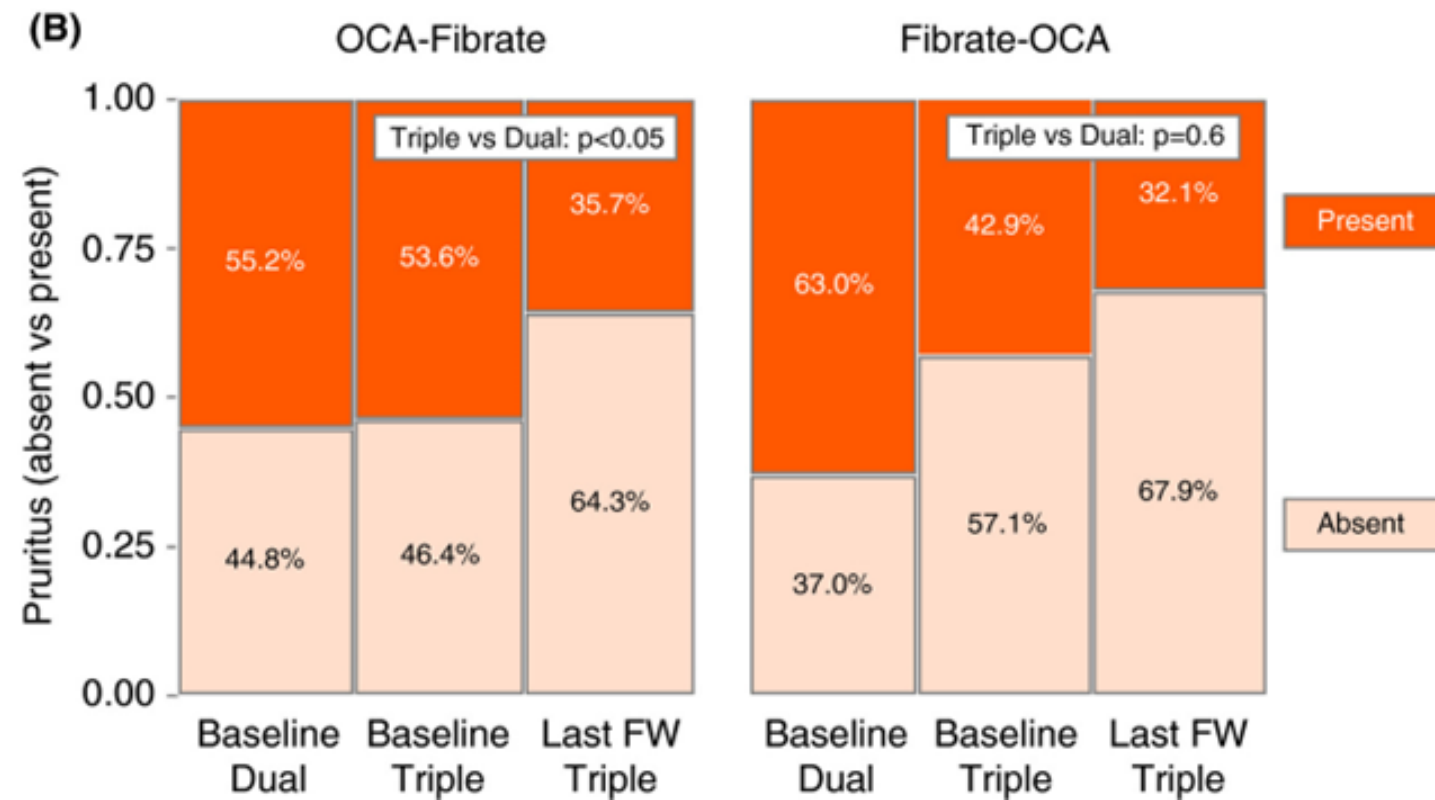
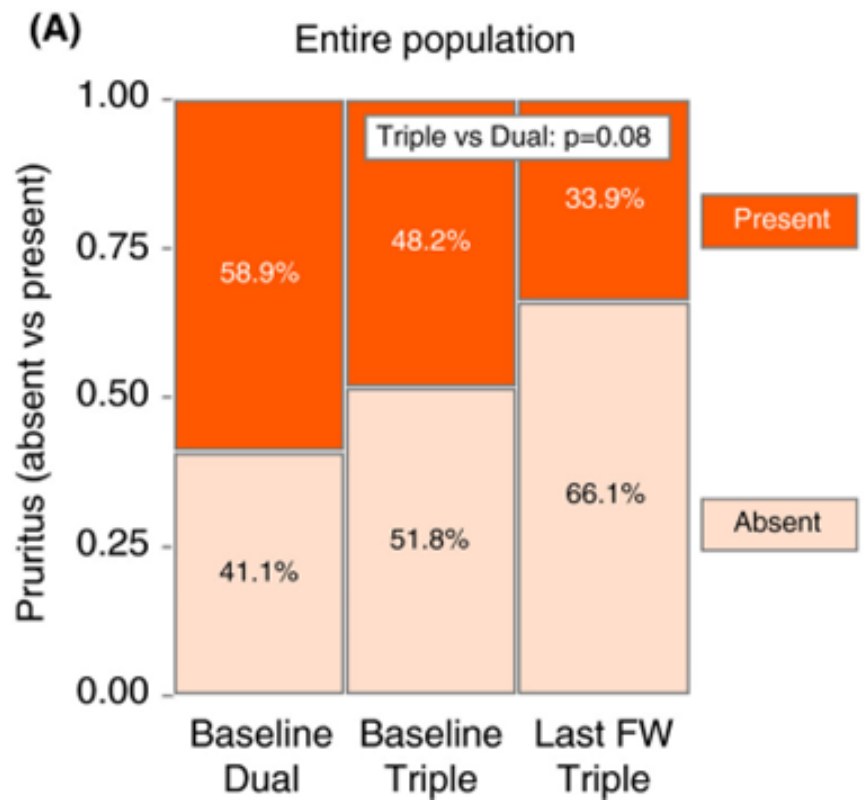
UDCA'ya yanıtızsız Hastalarda Fibratlar

- UDKA monoterapisine yetersiz yanıt gözlenen hastalarda, UDKA ile kombine olarak
- Bezafibrat 400mg/gün veya fenofibrat 200mg/gün eklenebilir.
- Özellikle sirotik hastalarda yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır.

> [Aliment Pharmacol Ther. 2021 May;53\(10\):1138-1146. doi: 10.1111/apt.16336. Epub 2021 Mar 25.](#)

Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis

- Retrospektif kohort çalışması
- N:58
- Yanıt kriteri: Paris II
- 12 ay UDKA'ya yanıtı olmayan hastalar
- ≥3 ay dual tedaviye (UDKA+OKA veya UDKA+Fibrat) yetersiz yanıt alınan hastalar
- Fibrat olarak Bezafibrat 200-400mg/gün veya fenofibrat 100-200mg/gün
- Primer sonlanım noktası: ALP'de kısmi değişiklik olması
- Sekonder sonlanım noktası: ALP'nin normale gelmesi ve bilirubin, GGT, AST, ALT, albümin, IgM, trombosit , kreatinin ve total kolesterol



Sonuçta;

- İkili tedaviye kıyasla üçlü tedavi, ana prognostik faktörlerden ikisi olan ALP ve bilirubin seviyelerinde önemli bir azalma ile ilişkilidir.
- Üçlü tedavi ile ALP normalizasyonu olasılığı, ikili terapiye kıyasla ortalama olarak 3 faktörü ile çarpılmıştır.
- Fibratların OKA ve UDKA'ya (Grup OCA-Fibrat) eklendiğinde, OKA ve UDKA'ya göre 10 kat daha fazla kaşıntı olmama olasılığı ile kaşıntıda önemli bir iyileşmeye yol açmasıdır.
- OKA'ya **fibratların eklenmesi, kaşıntısı olmayan PBK hastalarının yüzdesini arttırır.**

PBK'te yeni geliştirilen PPAR agonistleri

Drug	Mechanism	Phase of development	Study design	Trial identifier or ref. ^a
<i>PPAR</i>				
Elafibranor	PPAR α and PPAR δ agonist	Phase II	RCT	NCT03124108
Seladelpar	PPAR δ agonist	Phase II/III	RCT	NCT02955602, NCT03602560
Saroglitazar	PPAR α and PPAR γ agonist	Phase II	RCT	NCT03112681

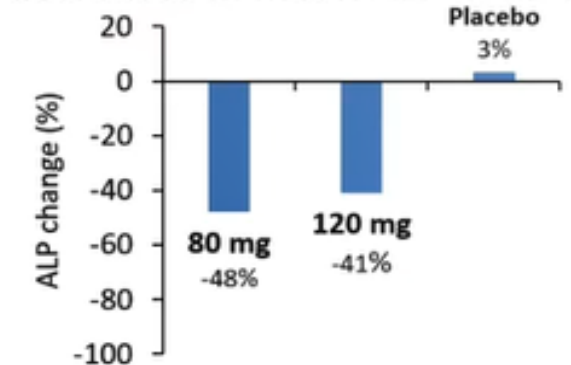
Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis

- Açık etiketli, kontrolsüz faz 2 çalışması, n:101
- PPAR delta, SA hemostazında önemli, antifibrotik etkisi de mevcut.
- 12 ay 5-10mg/gün ve seladelpar 10mg/gün seladelpar tedavisinin kaşıntı ve yaşam kalitesi ölçümleri üzerindeki etkileri
- PBK hastalarında, seladelpar tedavisi, hasta tarafından bildirilen kaşıntı, yorgunluk ve uyku bozukluğunda iyileşme
 - Orta ila şiddetli kaşıntısı olan hastalarda, 5/10 mg ve 10 mg tedavi gruplarında hastaların sırasıyla %58 ve %93'ünde kaşıntıda iyileşme
 - Seladelpar tedavisinden sonra azalan serum safra asitleri, PBK'lı hastalarda kaşıntıdaki iyileşme ile ilişkili olabilir.
- PBK hastalarında karşılanmamış iki temel ihtiyacı ele almak için tek bir ajan olma potansiyeli var

A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA

- Elafibranor /NCT04526665--- PPAR α/δ agonisti
- 12 hf, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışma
- UDKA yanıtızsız, n: 45
 - Elafibranor 80mg/gün (n:15),
 - Elafibranor 120mg/gün (n:15)
 - Plasebo (n:15)

- **Primary endpoint: ELA** demonstrated significant decreases in mean ALP at 12 wk



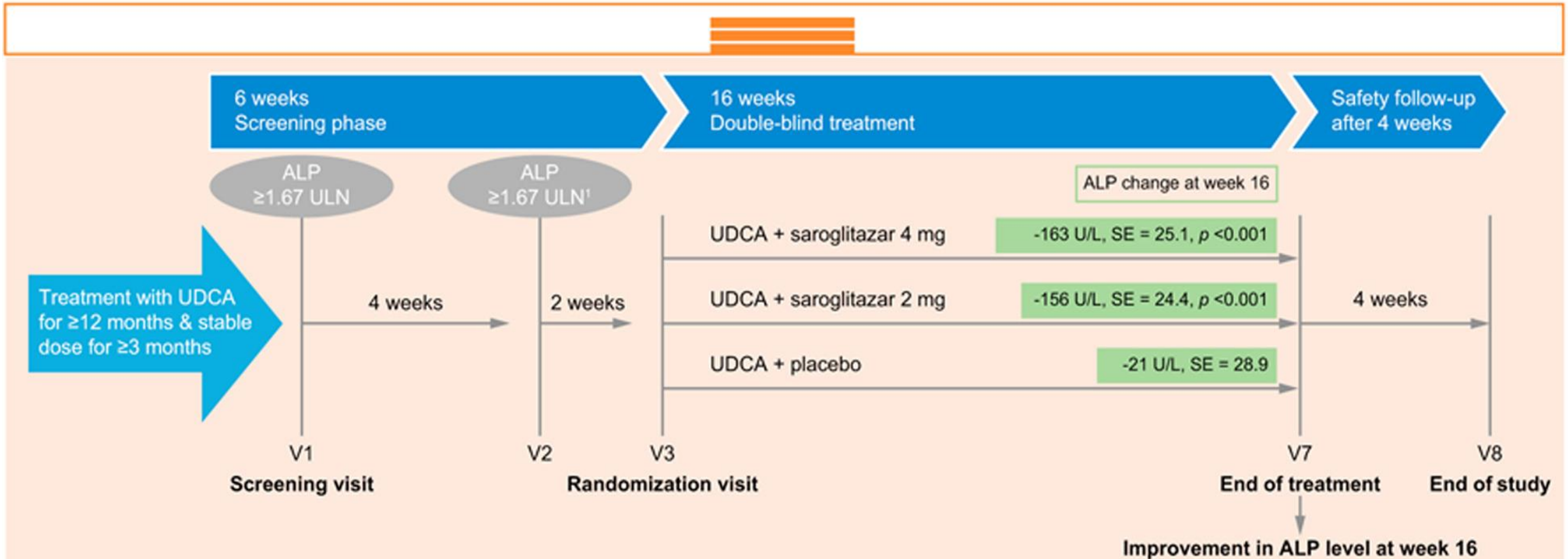
Highly significant treatment effect vs. placebo (both $p < 0.001$)

- 80 mg: -52% (95% CI -62.5, -41.5)
- 120 mg: -44% (95% CI -55.7, -32.1)

Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis

Saroglitazar, PPAR α/γ agonist

<u>Study ID</u>	<u>Phase</u>	<u>Country</u>	<u>Patient population</u>	<u>Comparator</u>	<u>No. patients³</u>
EPICS-I	Phase II	USA	Primary biliary cholangitis	Placebo	37



Budesonide

- YE ler az
- Biyokimyasal parametrelerde düzelme saptanmış ancak histolojik düzelmede çok katkısı olmamış.
- Sirozu olmayan UDCA yanıtı olmayan hastalarda denenebilir.

Sonuç Olarak;

- UDCA yanıtı yeterli olarak sağlanamayan hastalarda YA leri ile kombinasyon ve doz artırma düşünülebilir
- OCA, bu hastalarda 2. seçenektir, ancak kaşıntı yan etkisi sorun olabilir
- UDCA+OCA+ Fibratlar da zor olgularda iyi seçenek olabilir, kaşıntı problemi de 3 lü rejimde düşüktür.
- PPAR agonistleri içinde en umut veren seladelpar olabilir.

Primer biliyer kolanjitli UDCA ya yeterli yanıt alınamayan nonsirotik bir hastada Obetikolik asit tedavi dozu günlük kaç mg en uygundur ?

- a. 5mg ile başlanıp 10mg/g ile devamı
- b. 10mg ile başlanıp 15mg/g ile devamı
- c. 15 mg ile başlanıp 20mg/g ile devamı
- d. 30mg/g
- e. 50mg/g