



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı: 209

Hazırlayan: Erman Mercan

Primer Biliyer Kolanjitte Seladelpar'ın Faz 3 Çalışması

A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis

Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladrón de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmund E, Jeong SH, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, Buggisch P, Invernizzi P, Londoño Hurtado MC, Bergheanu S, Yang K, Choi YJ, Crittenden DB, McWherter CA; RESPONSE Study Group.

N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100.

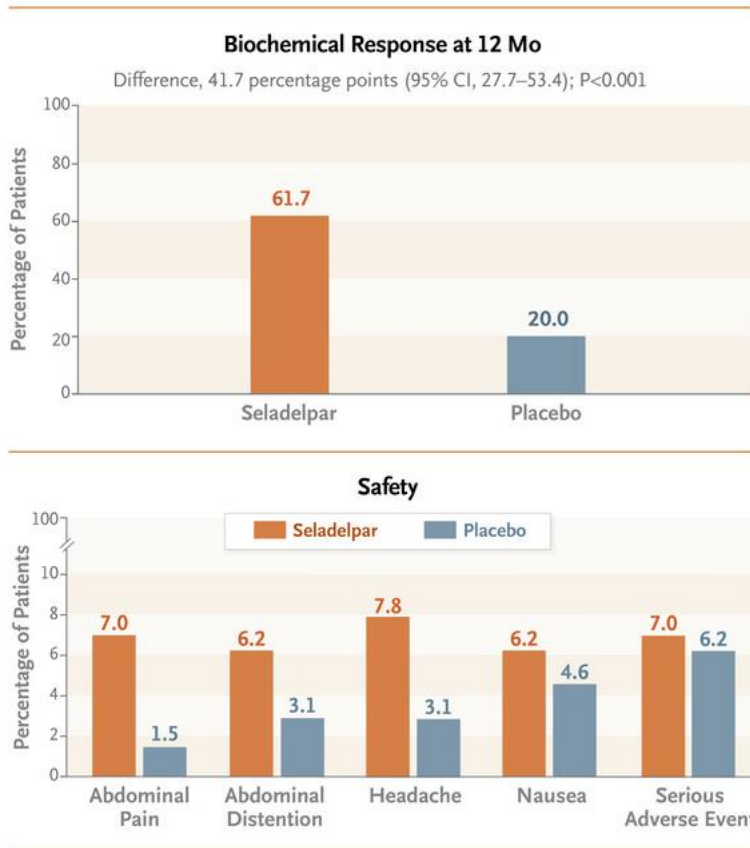
Giriş: Primer Biliyer Kolanjit (PBK), küçük intrahepatik safra kanallarının yıkımı ve toksik safra asitlerinin birikimi ile karakterize; kolestaz, inflamasyon ve biliyer fibrozis ile sonuçlanan; siroz ve karaciğer yetmezliği ilerleyebilen nadir bir hastalıktır. Yaygın semptomlar, kaşıntı ve halsizliktir. UDKA ile tedavi edilen Primer Biliyer Kolanjit (PBK) hastalarının yaklaşık %40'ı, hastalığın ilerleyeceğine işaret eden, persistan olarak yüksek seyreden Alkalin Fosfataz (ALP) ve total bilirubin düzeylerine sahiptir. Peroxisome proliferator-activated reseptör (PPAR) agonistleri ve budesonid endikasyon dışı olarak kullanılmakta, obetrikolik asit ise ikinci basamakta onaylanmış tek tedavidir. Bir faz 3, plasebo kontrollü çalışmada, UDKA asit tedavisine yeterli yanıt elde edilemeyen ve obetrikolik asit ile tedavi edilen hastaların %47'sinde yanıt alınmış ancak kaşıntı ve ciddi yan etkiler plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle başka FDA onaylı tedavilere ihtiyaç vardır. Seladelpar, selektif olarak PPAR delta'yı (PPAR δ) aktive eden, PBK tedavisinde aday bir ilaçtır. PPAR δ , PBK patobiyolojisinde rol oynayan, hepatositler, kolanjiyositler, Kupffer hücreleri ve stellat hücrelerde yaygın olarak ekspresyon edilmektedir. PPAR δ 'nın seladelpar ile aktivasyonu, hepatositlerden fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF-21) salınımına ve safra asit sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan kolesterol 7-alfa hidroksilaz'ın ekspresyonunun inhibe edilmesi ile safra asidi birikiminin azaltılmasını sağlamaktadır. Seladelpar, PPAR δ 'nın Kupffer hücreleri ve makrofajlarda anti-inflammatuar M2 fenotipini arttırdığı bilinen etkisi ile proinflammatuar makrofajların azalmasını sağlar.

Çalışma dizaynı: Çalışmaya, 24 ülke ve 90 merkezden, 18-75 yaş arası, PBK tanılı, en az 12 ay süreyle UDKA tedavisi almış olan veya istenmeyen yan etkiler nedeniyle UDKA'ya devam edemeyen, ALP düzeyi üst sınırın 1,67 kat üzerinde olan, AST ve ALT düzeyleri üst sınırın 3 katına kadar olan, bilirubin düzeyi üst sınırın 2 katına kadar olan, GFR 45 ml/dk/1,73 m² üzerinde olan, INR 1.1 ve altında olan, trombosit düzeyi en az 100.000/mm³ olan toplam 193 hasta dahil edilmiştir. İleri PBK (albümin düzeyi düşük ve total bilirubin düzeyi normalin üzerinde) olan, hepatik dekompanseasyon veya diğer kronik karaciğer hastalığı olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar 2:1 oranında randomize edilerek, 128 hastaya selektif PPAR δ agonisti olan oral seladelpar (10 mg/gün); 65 hastaya plasebo verilmiştir. Halihazırda yan etki olmaksızın almakta ise UDKA'ya devam edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, ALP düzeyinin normalin üst sınırının 1,67 katı altına gerilemesi ve bazal düzeyine göre %15 veya daha fazla düşmesi ve normal total bilirubin düzeyi olarak tanımlanan biyokimyasal yanıtıdır.

Bulgular: 174 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir, seladelpar grubunda 8; plasebo grubunda 11 hasta çalışmadan çekilmiştir. Bazalde ortalama ALP düzeyi 314,3 U/L (2,7xULN), ortalama total bilirubin düzeyi 0,76 mg/dl (0,69xULN),

ortalama ALT düzeyi 47,7'dir (1,2xULN). Hastaların 53'ünde (%27,5) ALP en az 350 U/L; 25'inde (%13) total bilirubin düzeyi üst sınırın üzerindedir. Ortalama bazal pruritus skoru (NRS) 72 hastada (%37,3) 4 ve üzerindedir (referans: 0:hiç kaşıntı yok-10). 161 hastada (%83,4) AMA pozitifdir. 27 hastada (%14) siroz mevcut, 181 hasta (%93,8) 15 mg/kg dozunda UDKA almaktadır. 33 hasta (%17,1) daha önce obetolik asit veya fibrat kullanmıştır. 12.ayda, seladelpar grubunda biyokimyasal yanıt sağlanan hasta oranı %61,7; plasebo grubunda ise %20 bulunmuştur (p<0,001). 12.ayda ALP normalizasyonu, seladelpar grubunda %25 bulunurken, plasebo grubunda hiçbir hastada gerçekleşmemiştir. Total bilirubin düzeyi her iki grupta stabil kalmıştır. ALT düzeyinde azalma seladelpar grubunda %23,5, plasebo grubunda %6,5 oranında görülmüştür. GGT ve 5' nükleotidaz düzeylerinde azalma seladelpar grubunda daha fazla görülmüştür. Çalışma başlangıcında seladelpar grubunda 49 hastada (%38,3), plasebo grubunda ise 23 hastada (%35,4) orta ve şiddetli kaşıntı mevcuttur. 6.ay sonunda NRS skoruna göre azalma seladelpar grubunda belirgin olarak daha fazla olmuştur (bazale göre; seladelpar grubunda -3,2 puan; plasebo grubunda -1,7 puan). Karın ağrısı ve şişkinliği, baş ağrısı ve bulantı seladelpar grubunda daha fazla görülmüştür; ancak, bu yan etkiler hafif ya da orta şiddetli olup seladelpar ya da plasebonun kesilmesine neden olmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, PBK hastalarında, UDKA ile yeterli yanıt sağlanamadığında veya yan etkiler nedeniyle devam edilemediğinde, seladelpar tedavisi, ALP yanıtı ya da normalizasyonunun sağlanmasında ve kaşıntının gerilemesinde plaseboya kıyasla daha etkili bulunmuştur.



Bu bülten Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır.

Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir.

Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir.

TKAD adına sahibi: Zeki Karasu (Başkan)

Bülten editörü: Gupse Adalı