

# Non-Alkolik Steatohepatit’de Yeni İlaçlar ve Kombinasyon Tedavileri\*

Vedat GÖRAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

**N**on-alkolik steatohepatit (NASH), çok önemli bir sağlık problemi olup, önümüzdeki yıllarda büyük ölçüde artması öngörülen, karaciğer sirozunun önde gelen bir nedenidir. NASH, karaciğerle ilgili ölümlerde, 10 kattan fazla artmış riske sahiptir. Bu nedenle, çok kısa sürede, son derece etkili, anti-inflamatuvar etkili, fibrozise gidişi durduran veya gerileyen, modern ilaç tedavilerine gereksinim vardır. Tedaviye, günümüzde, tüm hastalarda, ilaçtan önce diyet ve egzersiz ile başlanmakta, daha sonra bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların etkileri ve etkinlikleri sınırlıdır. NASH için, kanıta dayalı tedavinin önerildiği, çok az sayıda büyük randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlanmıştır. Şimdiye kadar bildirilen, farklı etki mekanizmalarına sahip birkaç yeni molekül, günümüzde, NASH’i tedavi etmek için geliştirilmektedir. NASH patofizyolojisinin karmaşıklığı göz önüne alındığında, NASH tedavisinde, hastalıktaki sonuçları iyileştirmek için, yeni hedef ilaçların tedaviye eklenmesi ve yeni kombinasyonlar gerekecektir.

## GİRİŞ

Günümüzde NASH tedavisi, henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, NASH tedavisi tüm dünyada, ilaç geliştirmenin ana odağıdır. Halen, NASH için Amerika’da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onaylı bir tedavi yoktur. Aralık 2019 itibarı ile 84 girişimsel çalışma devam etmektedir. Bu çalışmaların çoğunda, NASH tedavisi için monoterapi olarak yeni

ilaçlar ve kombinasyon tedavisini araştıran bazı çalışmalar karşılaştırılmaktadır (1-42).

NASH ile ilişkili fibrozisin tedavisi için, çeşitli tedaviler araştırılmıştır. Fibroz evresinin karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kriteri olduğu kabul edilmektedir. NASH patolojisinin karışık olması, yeni ilaç tedavisini veya kombinasyonları gündeme getirmektedir.

*\*Orijinal Makale: Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges [published online ahead of print, 2020 May 7]. Gut. 2020;gutjnl-2019-319104.*

**Söz konusu makaleden yazar tarafından kısaltılarak çevrilmiştir.**

## KOMBİNASYON TEDAVİSİNE UYGUN İLAÇLAR

### FXR Agonistleri

Farnesoid X reseptörü (FXR), safra asitleri tarafından aktive edilen bir transkripsiyon faktörüdür. FXR, safra asidi metabolizmasını düzenlediğinden, safra asidi biyolojisi gıda alımıyla hızlandığından, FXR, hepatik metabolizmayı kontrol etmektedir. İlaçları aktive eden FXR'ın, kolestatik karaciğer hastalığında etkili olduğu gösterilmiş olup, NASH için de etkinliği araştırılmaktadır. Faz 2 klinik çalışmalarda, FXR agonistleri hepatik histolojide bir iyileşme göstermiştir (1,2). Bir safra asidi türevi olan obetolik asit karaciğer fibrozu üzerinde etkinlik göstermiştir. Günde 25 mg obetolik asit alan hastaların, (F1 fibrozlu hastalar da dahil edildiğinde), 18 ayda fibrozu kötüleştirmeden NASH'de etkili olduğu görülmüştür (1, 2). FLIGHT-FXR faz 2 çalışmasında tropifeksor adlı ilaç, steatozda bir azalma ve alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde bir düşüş göstermiştir (3). FXR agonistleri ile ilgili başlıca yan etkiler, doza bağımlı olarak; pruritus ve artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü düzeyidir. LDL kolesterol artışı, bir statin ile yapılan kombinasyon ile düzeltilebilir. Glikoz metabolizması ile ilgili olarak obetolik asitin, homeostaz model değerlendirmesinde, insülin direncinde önemli bir artışla sonuçlanan glisemiye etkilemeden, dolaşımdaki insülin seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (4).

Araştırılan diğer FXR agonistleri arasında, silofeksör (NCT03449446), EDP-305 (NCT03421431), EYP 001 (NCT03812029) ve nidufeksor (NCT02913105) bulunmaktadır. Şu anda, NASH hastalarında bir FXR agonisti için yanıt öngören biyo-belirteçler yoktur ve yanıt oranının genelde %25'ten az olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle daha iyi bir yanıt elde etmek için, bir FXR agonistini, başka bir ilaçla kombine etmek gerekir. FXR'yi uyarmak, steatoz, hepatik inflamasyon ve fibrozu iyileştirmek gibi pleotropik etkilere sahip olduğundan, FXR agonistleri farklı tipte ilaçlarla birleştirilebilir. En gelişmiş FXR agonisti obetolik asit olup, çoğunlukla antifibrotik etkiler gösterdiğinden, metabolik bir etki mekanizmasına ve de özellikle lipoprotein metabolizması üzerinde faydalı bir etkiye sahip olan ikinci bir ilaçla kombinasyondan fayda sağlayabilmektedir. Gerçekten de, günümüzde, böyle bir kombinasyon tedavisinde, tropifeksör, silofeksör ve obetolik asit dahil olmak üzere birçok FXR agonisti araştırılmaktadır (1-4).

### PPAR Agonistleri

Peroksizon proliferatör ile aktive edilen reseptörler (PPAR'lar), lipid ve glikoz metabolizmasında yer alan ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olan üç transkripsiyon faktörünün (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\delta$  ve PPAR- $\gamma$ ) bir ailesini içerir. Şematik olarak, PPAR- $\alpha$ ; emilim, taşıma ve  $\beta$ -oksidasyon dahil olmak üzere, yağ asidi metabolizmasında önemli bir rol oynar. PPAR'lar, anti-inflamatuvar etkilerine katkıda bulunan inflamatuvar makrofaj fenotiplerini inhibe eder, serbest yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonunu düzenler ve glikoz homeostazını iyileştirir. PPAR- $\gamma$ , yağ asidi depolamasını ve adipogenezini düzenler ve yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasındaki insülin duyarlılığını artırır. PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazon, 30 mgr/gün dozunda, PIVENS çalışmasında (NCT00063622) plasebo ile karşılaştırıldığında, NASH'de bir iyileşme gösterememiştir (6). Bununla birlikte, 45 mg'lık bir dozda pioglitazon, plasebo ile karşılaştırıldığında, diyabet öncesi veya Tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarının büyük bir kısmında, önemli oranda NASH'i çözmüştür (% 51'e karşı %19; NCT00994682) (7). Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde pioglitazon'un olumlu etkisi doğrulanmıştır (8). AASLD (9) ve EASL (10) kılavuzları, biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında, kullanım için pioglitazon önermektedir. Pioglitazon ve anti-NASH tedavileri ile kombinasyonla ilişkili olarak; kilo alımı ve sıvı tutulması, artmış kemik kırığı riski de dahil olmak üzere çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilir. Piruvatın mitokondriya girişini seçici olarak modüle etmek için tasarlanmış ikinci kuşak PPAR- $\gamma$  agonisti (NCT02784444) şu anda, bir faz 2b klinik çalışmada araştırılmaktadır (10).

Birkaç ikili PPAR agonistinin farklı agonistik profillerle (elafibranor bir PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\delta$  agonisti, saroglitazar bir PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\gamma$  agonisti ve lanifibranor bir pan-PPAR agonisti) klinik deneyleri devam etmektedir (11). Saroglitazar, bir faz 2 çalışmada (NCT03061721) karaciğer biyokimyasını ve hepatik steatozu düzeltmiştir (12). Lanifibranor faz 2 denemesinin (NCT03008070) sonuçları henüz rapor edilmemiştir. NAR faz 2 çalışmasında (NCT03551522) beklenmedik bulgular nedeniyle, bir PPAR- $\gamma$  agonisti olan seladelpar tedavisi durdurulmuştur. NASH'deki PPAR agonistleri için kombinasyon denemeleri planlanmaktadır. Güçlü metabolik etkileri olan ilaçlar olarak, PPAR'ları, antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip ilaçlarla birleştirmek mantıklı olacaktır.

### Metabolik Enzim İnhibitörleri

Steroil-CoA desaturaz-1 (SCD-1), doymuş yağ asitlerini tekli doymamış yağ asitlerine dönüştürür. SCD-1 down-regülasyonu, hepatik lipogenezi azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve lipit oksidasyonunu destekler. Aramchol (arachidyl amido cholanoic acid), karaciğer hedefli bir SCD-1 inhibitörüdür, 52 haftalık bir faz 2b, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, uygun güvenlik ve tolere edilebilirlik profiliyle (NCT02279524) ve şu anda faz 3/4 klinik araştırmada test edilmektedir (NCT04104321) (13).

Asetil-CoA karboksilaz (ACC), asetil-CoA'yı malonil-CoA'ya dönüştürür. ACC'nin inhibisyonu, hepatosellüler malonil-CoA seviyelerini azaltır, bu da mitokondri beta oksidasyonunu artırır ve çoklu doymamış yağ asidi sentezini azaltır. Sonuçta; hepatik steatozda düzelleme sağlanır. Bir ACC inhibitörü olan firsocostat ile yapılan bir faz 2 çalışmasında (NCT02856555), 12 hafta boyunca günde 20 mg'lık bir dozla tedavi edilen 126 NASH hastasının, karaciğer yağ miktarında %29 oranında rölatif bir azalma saptanmıştır. PF-05221304, karaciğere yönelik bir ACC inhibitörü olup, non-alkolik yağlı karaciğer (NAFLD) hastalarında (NAFLD; NCT03248882) 16 hafta boyunca farmakodinamiğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için, halen faz 2 çalışmasında araştırılmaktadır.

Diasilgliserol asiltransferaz 2 (DGAT2), trigliserit sentezinde son adımı kontrol eder. Bir DGAT2 inhibitörü olan PF-06865571, halen çalışma aşamasında kullanılmaktadır ve bu nedenle, bu ilaç hakkında şu anda yayınlanmış bilgiler sınırlıdır.

Ketoheksokinaz (KHK) veya hepatik fruktokinaz, fruktoz-1-fosfat üretmek için, fosforilasyon yolu ile diyet fruktozunu metabolize eder. PF-06835919, NAFLD hastalarında (NCT03256526) bir faz 2 çalışmasında, steatozu azalttığı gösterilen bir KHK inhibitörüdür.

### Tiroid Hormon Reseptörü Beta Agonistleri

Selektif tiroid hormonu reseptörü beta (TR- $\beta$ ) agonisti, yan etkiler olmadan, tiroid hormonu reseptörü  $\alpha$ 'nın aracılık ettiği lipit metabolizmasını modüle edebilir. VK2809 ve resmetirom, halen klinik denemede olan iki TR- $\beta$  agonistidir. Faz 2 çalışmalarında, bu ilaçların her ikisinin de, karaciğer yağ içeriğini ve LDL kolesterolü (NCT02927184 ve NCT02912260) etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (17,18). VK2809'un etkinliği ve güvenliği, şu anda faz 2b VOYAGE klinik çalışmasın-

da, biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında araştırılmaktadır (NCT04173065). Başka bir faz 2b denemesinde, Harrison ve arkadaşları, resmetiromun 12 ve 36 hafta boyunca, karaciğer yağ içeriğini azaltmada, plasebodan önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, resmetirom ve plasebo gruplarında NASH çözünürlük oranının, sırasıyla, %27 ve %6 olduğunu bildirmişlerdir. Resmetirom, NASH ve evre 2 veya 3 fibrozlu hastalarda (NCT03900429), etkinliğini ve güvenliğini test etmek için, büyük, faz 3 MAESTRO-NASH klinik çalışmasında değerlendirilmektedir (17,18).

### Mitokondri Piruvat Taşıyıcı İnhibitörleri

Piruvat; sırasıyla lipogenezi ve neoglukogenezi destekleyen sitrat ve oksaloasetat üretmek için, trikarboksilik asit döngüsünü besler. Mitokondriyal piruvat taşıyıcı (MPC), piruvatı, mitokondri boyunca taşır, böylece, döngünün enzimleri ile etkileşime girebilir. MSDC-0602K, biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında, 52 haftalık, faz 2b doz aralıklı klinik bir çalışmada değerlendirilen bir MPC inhibitörüdür. MSDC-0602K, plasebo (NCT02784444) ile karşılaştırıldığında glikoz, HbA1c, insülin, karaciğer enzimleri ve NAFLD aktivite skorunda (NAS), önemli düşümlere yol açmıştır (19). MSDC-0602K'nın, hem glisemik kontrol, hem de NASH çözünürlüğündeki etkinliği, Tip 2 DM ve NASH hastalarında (NCT03970031), yakın zamanda, bir faz 3 klinik çalışmasında değerlendirilecektir.

### FGF21 Agonistleri

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), karaciğer, yağ dokusu ve pankreas tarafından üretilir ve enerji tüketimini arttırmak, insülin duyarlılığını arttırmak, şeker alımını azaltmak ve yağ dokusunu azaltmak da dahil olmak üzere, pleiotropik metabolik etkilere sahiptir. FGF21'in beta reseptörü, mitokondri beta-oksidasyonunu stimüle ettiği hepatositlerde ekspres edilir. Adipositlerde, FGF21, adiponektin üretimini uyarır. Pegbelfermin, bir pegile FGF21 analogu olup, 16 hafta boyunca uygulanmış bir faz 2 çalışmasında (NCT02413372), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) ile değerlendirilmiş ve hepatik yağ fraksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (20). Köprüleşme (bridging) fibrozu olan NASH hastalarında FALCON 1 (NCT03486899), NASH ve kompanse sirozu olan hastalarda FALCON 2 (NCT03486912), faz 2b çalışmasında, subkütanöz olarak enjekte edilen pegbelferminin etkinliği ve güvenliği araştırılmaktadır.

## GLP-1 Agonistleri

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), postprandiyal fazda, bağırsak L hücreleri tarafından salgılanan bir inkretin hormonudur. GLP-1 agonistleri; pankreas, bağırsak, yağ dokusu ve beyin dahil olmak üzere, çeşitli organlardan eksprese edilen GLP-1 reseptörlerini hedefler. GLP-1; glukozla bağımlı insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon sekresyonunu inhibe ederek, plazma glikoz seviyelerini düzenler. Ayrıca GLP-1, hipotalamusta GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu ile tokluğu arttırırken, mide boşaltma süresini azaltarak, kilo kaybına neden olur.

LIRA-NAFLD çalışmasında, kontrolsüz Tip 2 DM'li hastalarda, 6 ay boyunca liraglutid tedavisi, manyetik rezonans spektroskopisi (NCT02721888) ile değerlendirildiğinde, karaciğerde ağırlık azalması ve %31'lik anlamlı bir rölatif karaciğer yağ azalması ile ilişkili bulunmuştur (21). Tip 2 DM'li 4000'den fazla hastanın liraglutid klinik araştırma programından alınan verilere göre, günde 1.8 mg liraglutid kullanımı, plaseboyla karşılaştırıldığında, karaciğer enzimlerinde önemli bir azalma göstermiştir (22). Bu sonuç, esas olarak, kilo kaybı ve glisemik kontrol ile gerçekleşmiştir (24,25). Diyabetli ve diyabetli olmayan NASH'li 52 hastayı kapsayan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışması olan LEAN çalışması, plaseboya kıyasla, günde 1.8 mg liraglutid ile tedavi edilen hastalarda fibrozu kötüleştirmeden, NASH histolojisini anlamlı olarak düzletmiştir (23). GLP-1 tedavisi, tedavinin başlangıcında ortaya çıkan bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir.

Yeni nesil GLP-1 agonistleri (dulaglutid, semaglutid, uzatılmış salınımlı eksenatid ve albiglutid), haftalık subkütan enjeksiyon avantajı ile, daha uzun bir etki süresine sahiptir. Tip 2 DM tedavisi için onaylanmış semaglutid dozundan (haftada 1 mg) farklı dozlar olan, günde bir kez, 0.1, 0.2 ve 0.4 mg semaglutid tedavisi, şu anda NASH (NCT02970942) olan bir faz 2b klinik çalışmada test edilmektedir. Oral GLP-1 terapileri, şu anda glisemik kontrol ve kilo kaybını iyileştirmek için, umut verici sonuçlar ile test edilmektedir (24,25). GLP-1 agonistlerinin, tip 2 DM'li hastalar için, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından güvenli olduğu gösterilmiştir (26-29).

Tirzepatid, Tip 2 DM'li hastalarda araştırılan, glikoza bağımlı bir çift insülinotropik polipeptit ve GLP-1 reseptör agonistidir. Tip 2 DM hastalarında, 26 haftalık, çift kör, randomize,

faz 2 bir çalışmada, 15 mgr dozunda, HbA1c düzeyinde plaseboya göre etkili bulunmuştur (% 0.06, % 1.9). Tirzepatidin'in, NASH'li hastalarda etkinliği, faz 2b SYNERGY-NASH çalışmasında (NCT04166773) araştırılmaktadır (30).

Cotadutide, bir çift GLP-1 ve glukagon reseptör agonisti olup, Tip 2 DM olan aşırı kilolu kişilerde, 26 haftalık, çift kör, faz 2b denemesinde araştırılan liraglutide (NCT03235050) kıyasla, vücut ağırlığı ve serum aminotransferaz düzeylerinde belirgin azalma göstermiştir (31).

## SGLT2 İnhibitörleri

Sodyum/glikoz taşıma proteini 2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrek tarafından yeniden emilen glikozun yaklaşık %90'ını oluşturan SGLT2'yi inhibe ederek, glikoz düşürücü etkisi olan antidiyabetik bir ajan sınıfıdır. SGLT2 inhibitörleri, empagliflozin için EMPA-REG OUTCOME deneyi, canagliflozin için CANVAS Programı ve Dapagliflozin için DECLARE-TIMI 58 çalışma sonuçlarına göre, yaklaşık ortalama %3-4'lük kilo kaybına ve kardiyovasküler olaylarda azalmaya neden olur (33-35). Ayrıca, SGLT2 inhibitörleri, böbrek hastalığının ilerlemesini azaltmada güçlü etkiler göstermiştir (32). Son zamanlarda, DAPA-HF çalışmasının sonuçları, Tip 2 DM olan veya olmayan kalp yetmezlikli hastalarda, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kaynaklı ölümün kötüleşmesinde, önemli bir risk azalmasına işaret etmiştir (36). SGLT2 inhibitörleri, metabolik substrat kullanımında, karaciğerde ketogenez ve hepatik esterleştirilmemiş yağ asitlerinin artan kullanımı da dahil olmak üzere birçok faydalı metabolik değişikliğe neden olur (37). Klinik çalışmalar, kilo kaybı ve glisemik kontrol nedeniyle, plazma ALT düzeylerinde bir azalma olduğunu bildirmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, empagliflozin (42), dapagliflozin (40) ve licogliflozin (43) ile hepatik yağ içeriğinde bir azalma elde edildiğini göstermiştir. SGLT2 inhibitörleri kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları, ayrıca glikoz homeostazı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, gelecekte, NASH ve fibrozisin çözünürlüğünde iyileşme sağlayabilir.

## Kemokin İnhibitörleri

C-C motif kemokin reseptörü (CCR) tip 2, karaciğerin hasarlı bölgesinde, proinflamatuvar monositlerin ve makrofajların migrasyonunda ve infiltrasyonunda, kolajen üreten aktif hepatik stellat hücrelerin/miyofibroblastların aktivasyonunda ve çoğalmasında rol oynar. Ceniciviroc, oral, çift CCR2 / CCR5 reseptör inhibitörüdür. Faz 2b CENTAUR çalışmasında,

cenicriviroc, NASH'in çözümlülüğü üzerinde hiçbir etki göstermemiştir, ancak ilaca devam edildiğinde, 1. yıldan sonra fibroz aşamasında iyileşme görülürken, 2 yıl ve daha uzun kullanımda, fibrozda görülen değişiklik anlamlı bulunmamış, bununla birlikte, 1. yılda fibrozisin azaldığı hastalarda, 2. yılda da bu iyileşme devam etmekte imiş (NCT02217475) (44). Şu anda birçok ilaç, FXR agonistleri ile kombinasyon halinde test edilmektedir .

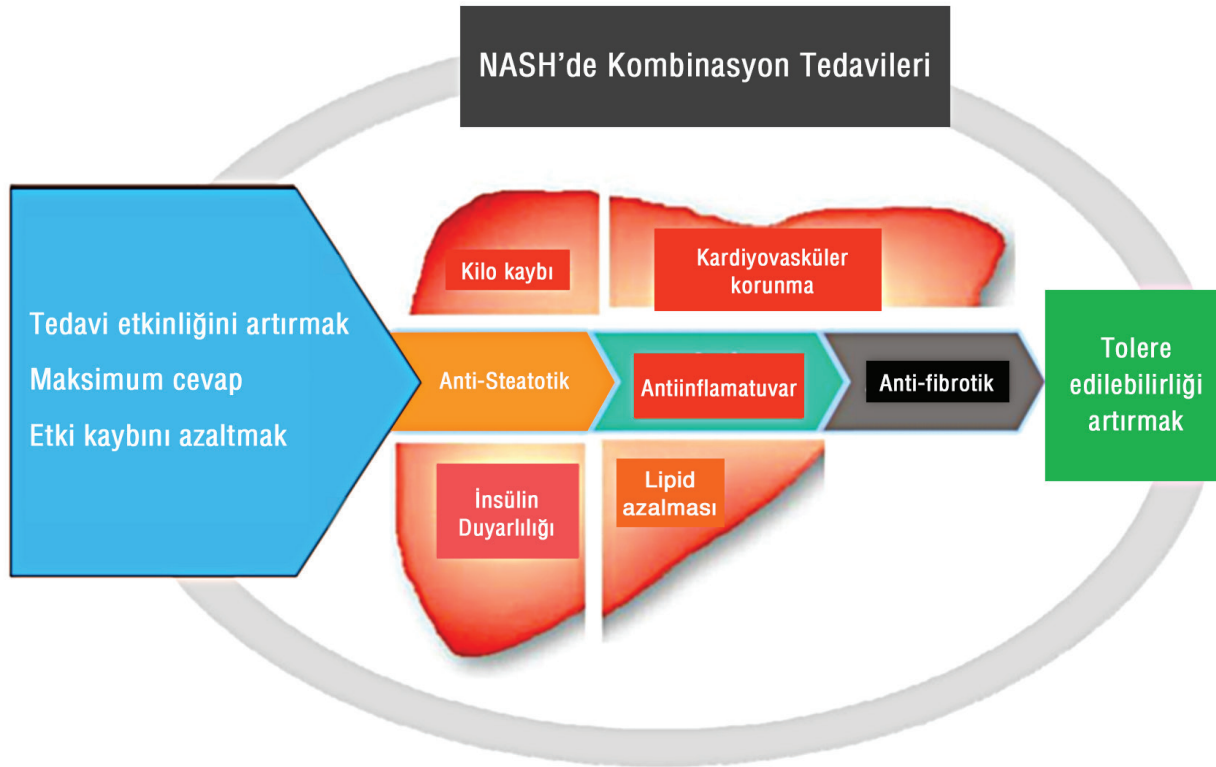
## NASH İÇİN TEDAVİ KOMBİNASYONLARI

Günümüzde; obetolik asit + atorvastatin, tropifexor + cenicriviroc, tropifexor + licoglifozin, cilofexor + firsocostat, senosertib, cilofexor + firsocostat, selonertib, cilofexor + semaglutide, firsocostat, Acetil CoA karboksilaz (ACC) inhibitörü + diasilgliserol asiltransferaz 2 (DGAT2) kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.

## Kombinasyon Tedavisi ile Yanıt Oranının Artırılması

NASH tedavisi için monoterapi olarak yapılan ilaç denemelerinde, plaseboya kıyasla <%32 cevap oranları bildirilmiştir. İki veya daha fazla terapinin kombinasyonu, cevap oranlarını artırabilir. İyileşen hastaların oranı, monoterapiye göre kombinasyon ile daha fazladır. NASH hastalarında patogenezisde heterojenite göz önüne alındığında, optimal bir histolojik yanıt elde etmek için, birden fazla mekanik yolun hedeflenmesi gerekebilir (Resim 1).

Şu anda birçok ilaç, FXR agonistleri ile kombinasyon halinde test edilmektedir. 12 hafta boyunca, günde bir kez 20 mg silofeksör ve 20 mg firsocostat kullanan NASH'li 20 hastanın bildirilen sonuçlarına göre (NCT02781584) hastaların %74'ünde, MRI-PDFF ile belirlenen karaciğer yağında, %30'dan fazla azalma ve serum ALT ve GGT düzeylerinde önemli ölçüde iyileşme görülmüştür. ATLAS adlı



**Resim 1.** NASH tedavisinde, karaciğer steatozu, inflamasyonu ve fibrozu hedefleyen farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar kombine edilebilir. Bu tür kombinasyonlar, güvenli olmalı ve karaciğerin dışında; kilo kaybı, kardiyovasküler korunma, insülin duyarlılığı ve lipid azalması gibi olumlu etkilere sahip olmalıdır (Jean- François Dufour et al. Gut 2019).

bir faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (NCT03449446), NASH'e bağlı, bridging nekroz ve gelişmiş fibrozlu ileri evre sirozlu hastada, 30 mg, firsocostat 20 mg ve selonsertib 18 mg monoterapi ve çift kombinasyon rejimlerinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirilmiştir. Kombinasyon terapisi grubunda (silofeksör + firsocostat), plaseboya kıyasla NAS (Non-alkolik yağlı karaciğer aktivite skoru), serum ALT ve serum fibroz belirteçlerinde  $\geq 2$  puanlık iyileşmeler saptanmıştır (45).

Başka bir çalışmada, silofeksör ve firsocostat'ın semaglutide (NCT03987074) ile kombinasyonu tedavisi devam etmektedir (45). Planlanan diğer denemeler arasında, FXR agonisti tropifeksörün SGLT1/2 inhibitörü licogliflozin (NCT04065841) ile kombine tropifeksör ile lökotrien A4 hidrolaz inhibitörü LYS006 (NCT04147195) adlı ilaç çalışmaları vardır. PF-05221304 ve PF-06865571, NAFLD (NCT03776175) olan yetişkinlerde farmakodinamik, güvenlik ve tolere edilebilirliklerini değerlendirmek için, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2 bir çalışmada kombinasyon halinde araştırılmaktadır.

### **Kombinasyon Terapisi ile Yanıtı En Üst Düzeye Çıkarma**

NASH hastalarının faz 3 çalışmalarında primer sonlanım noktaları, ya NASH'ı kötüleştirmeden fibrozun iyileştirilmesi ya da fibrozu kötüleştirmeden NASH'in çözülmesidir. Optimal cevap fibrozu iyileştirmek ve NASH çözümüne yardımcı olmaktır. Fibroz, hastalığın prognozunu belirlediği için ilgili bir terapötik son noktadır. Fibrozu iyileştirmek için, ilaçları birleştirmek ve fibrotik süreci yönlendiren metabolik stres ve iltihabı azaltmak klinik açıdan mantıklı olacaktır.

### **Antidiyabetik İlaçlarla Kombinasyon**

Tip 2 DM'li hastalar, kullanılan tanı yöntemlerine göre, yüksek bir NAFLD (%60-80) prevalansına sahiptirler (46-52). Bu hastaların %30-40'ında NASH ve %7-20'sinde ilerlemiş fibrozis olduğu tahmin edilmektedir (52-56). Bazı çalışmalar, Tip 2 DM ve NAFLD birlikteliğinin, her iki hastalığın seyrini kötüleştirdiğini göstermiştir. Gerçekten de, Tip 2 DM; hepatik ve periferik insülin direncini arttırdığı için, NAFLD'nin, NASH ve ilerlemiş fibrozisin ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörüdür (61). Ayrıca, NAFLD mevcut olduğunda, Tip 2 DM'nin, hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyon riski artar (62-65). Antidiyabetik ilaçların, anti-NASH ilaçlarıyla kombinasyonu, glikoz homeostazını geliştirirken, karaciğer ve diyabetle ilgili sonuçları iyileştirerek, gidişata yardımcı olabilir.

Pioglitazon'a E vitamini ilavesi, Tip 2 DM'li hastalarda, randomize bir çalışmada, 18 ay boyunca test edilmiş. Tek başına pioglitazon, NASH'in, plasebodan çok daha sık çözülmesine ve fibrozisin iyileşmesine neden olurken E vitamini takviyesi sonuçta bir değişiklik yaratmamıştır (66). Özellikle ilgi çekici olan, GLP-1 agonisti ve SGLT2 inhibitörleri gibi, kilo kaybına yol açan antidiyabetik ilaçlardır. FXR agonisti tropifeksör, fibrotik NASH'li yetişkinler için, tedavi amaçlı 48 hafta süreyle SGLT1/2 inhibitörü licogliflozin ile kombinasyon halinde araştırılmaktadır. Bu çalışma muhtemelen histolojik bir son noktayı değerlendirecektir (NCT04065841). GLP-1 agonisti semaglutide, monoterapi olarak ve FXR agonisti, silofeksör ile kombinasyon halinde ve ACC inhibitörü, firsocostat ile kombinasyon halinde bir faz 2 kavram kanıtı araştırmasında (NCT03987074) araştırılmaktadır.

### **Kombinasyon Tedavisi ile Azalan Yan Etkiler**

İlaç kombinasyonu yan etkileri iki şekilde azaltabilir. İlk olarak, ilaçların doza bağlı yan etkileri olabilir ve kombinasyon halinde kullanımları, etkinlikten ödün vermeden tolere edilebilirliği arttırmak için, daha düşük dozların kullanılmasına izin verebilir. İkinci olarak, ilk ilacın yan etkisini azaltmak için, başka bir ilacın eklenmesi gerekebilir. Obetolik asit dahil FXR agonistleri, LDL kolesterolü artırır, bir statin ile kombinasyon ise bu yan etkiyi azaltabilir. Yapılan bir çalışmada, 4 haftalık obetolik asitten sonra LDL kolesterolde artma saptanmış, ancak tedaviye atorvastatin eklenmesi, daha sonra LDL kolesterolü başlangıç değerlerinin altına düşürmüştür (NCT02633956) (67). İkinci örnek olarak, ACC inhibisyonu hipertrigliseridemi ile ilişkili olabilir, fenofibrat ile kombinasyon ise bu yan etkiyi azaltabilir. Faz 2 randomize bir çalışmada, NASH'e bağlı ileri fibrozlu hastalarda, firsocostat kullanımından 2 hafta önce tedaviye fenofibrat eklenmesi, sadece trigliseritlerdeki artışı önlemekle kalmamış, aynı zamanda hepatik yağ ve karaciğer biyokimyasını da normalleştirmiştir (NCT02781584).

## **NASH İÇİN KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN ZORLUKLARI**

### **Kombinasyon İçin İlaç Seçimi**

Sadece klinik çalışmalarda monoterapi olarak etki gösteren ilaçlar göz önüne alındığında, kombinasyonların sayısı o kadar yüksektir ki, birçoğu belki de asla test edilmeyecektir.

Ancak, sadece kanıtlanmış etkileri olan ilaçlara odaklanmak, doğru değildir. Örneğin, selonsertib gibi monoterapide bireysel etkileri olmayan bir ilacın, bir kombinasyonda sinerjik etkiler gösterebileceği unutulmamalıdır. Kombinasyon ortaklarını seçmenin bir yolu, farklı ve tamamlayıcı etki mekanizmalarıdır.

## SONUÇ

NASH patofizyolojisinin karmaşıklığı ve hasta heterojenliği göz önüne alındığında, belirli bir kombinasyon için yeterli

popülasyonların seçilmesi önemlidir. Genetik polimorfizmlerin belirlenmesi, tedaviye yanıtla ilgili bilgi sağlayabilir. Kawaguchi- Suzuki ve ark., ADORA1 genindeki tek bir nükleotid polimorfizm rs903361'in, pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda, NASH'in çözünürlüğü ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (69). Son zamanlarda yapılan genom çapında bir analiz çalışması, NASH'li hastalarda obetolik aside yanıtla ilişkili, birkaç lokus tespit etmiştir (70). Sinerjistik etkiler sağlayan, uygun, bireysel tedavilerin gelecekte, etkili bir şekilde kullanılması, NASH tedavisinde çığır açacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96.
2. Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid treatment in patients with non alcoholic steatohepatitis: a secondary analysis of the regenerate study across fibrosis stages. *Hepatology* 2019;23A.
3. Tropifexor SA. A highly potent FXR agonist, produces robust and dose-dependent reductions in hepatic fat and serum alanine aminotransferase in patients with fibrotic NASH after 12 weeks of therapy: FLI-GH-FXR part C interim results. *Hepatology* 2019;70.
4. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.
5. Traussnigg S, Schattenberg JM, Demir M, et al. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:781-93.
6. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009;30:88-96.
7. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15.
8. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-40.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
10. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European association for the study of D, European association for the study of O. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
11. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-59.
12. Gawrieh S. A phase 2, prospective, multicenter, double-blind, randomized study of sarogliazar magnesium 1 mg, 2 mg or 4 mg versus placebo in patients with NAFLD and/or NASH (evidence IV). *Hepatology* 2019;70.
13. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, et al. One-year results of the global phase 2 randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a stearyl CoA desaturase modulator in 247 NASH patients. *Hepatology* 2018;68.
14. Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1463-73.
15. Amin N, Carvajal-Gonzalez S, Arggawal N, et al. PF-05221304 (PF1304), a liver-targeted acetyl-CoA carboxylase inhibitor (ACCI), in adults with non-alcoholic fatty liver disease demonstrates robust reductions in liver fat and ALT - phase 2a, dose ranging study. *Hepatology* 2019;70 Suppl:21.
16. Calle R, Bergman A, Somayaji V, et al. PS-110-Ketohexokinase inhibitor PF-06835919 administered for 6 weeks reduces whole liver fat as measured by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;70:e69-70.
17. Loomba R, Neutel J, Mohseni R, et al. LBP-20-VK2809, a novel liver-directed thyroid receptor beta agonist, significantly reduces liver fat with both low and high doses in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a phase 2 randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2019;70:e150-1.
18. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019;394:2012-24.
19. Harrison SA, Alkhoury N, Davison BA, et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *J Hepatol* 2020;72:613-26.

20. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2A trial. *Lancet* 2019;392:2705-17.
21. Petit J-M, Cercueil J-P, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:407-15.
22. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the lead program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-42.
23. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
24. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (pioneer 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3A trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:528-39.
25. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, et al. Effect of oral Semaglutide compared with placebo and subcutaneous Semaglutide on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1460-70.
26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
27. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
30. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2180-93.
31. Nohr T, Wang T, Oscarsson J, et al. Effects of cotadutide (MEDI0382) on biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis in overweight or obese subjects with type 2 diabetes mellitus: a 26-week analysis of a randomized phase 2B study. *Hepatology* 2019;70:24A.
32. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
33. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:1094.
34. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:377.
35. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. reply. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
37. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61:2098-107.
38. Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol* 2018;53:140-51.
39. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUT-COME® trial. *Diabetologia* 2018;61:2155-63.
40. Latva-Rasku A, Honka M-J, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-Week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42:931-7.
41. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson P-A, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018;61:1923-34.
42. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018;41:1801-8.
43. Harisson S, Manghi F, Smith WB, et al. LK066 (licogliflozin), an SGLT1/2 inhibitor, robustly decreases ALT and improves markers of hepatic and metabolic health in patients with non-alcoholic fatty liver disease: interim analysis of a 12-week, randomized, placebo controlled, phase 2A study. *Hepatology* 2019;70.
44. Ratziu V, Sanyal A, Francque S, et al. Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis: year 2 analysis of the phase 2B CENTAUR study. *J Hepatol* 2018;68:S1-2.
45. Press release: Gilead Announces Topline results from phase 2 atlas study in patients with bridging fibrosis (F3) and compensated cirrhosis (F4) due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) 2019.
46. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
47. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-8. doi:10.2337/dc06-2247.
48. Williamson RM, Price JF, Hayes PC, et al. Prevalence and markers of advanced liver disease in type 2 diabetes. *QJM* 2012;105:425-32.
49. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231-8.
50. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VLN, et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int* 2011;31:700-6.
51. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, et al. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* 2009;116:539-64.
52. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:83-95.
53. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Role of ethnicity in overweight and obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:837-45.
54. Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic impact of non-alcoholic steatohepatitis in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:632-8.



55. Arab JP, Barrera F, Gallego C, et al. High prevalence of undiagnosed liver cirrhosis and advanced fibrosis in type 2 diabetic patients. *Ann Hepatol* 2016;15:721-8.
56. Yeung M-W, Wong GL-H, Choi KC, et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2017. [Epub ahead of print: 06 Oct 2017].
57. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913-24.
58. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
59. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.
60. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109–22.doi:10.1002/dmrr.1291.
61. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014;59:713-23.
62. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:644-52.
63. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:444-50.
64. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166-71.
65. Li Y, Zhu S, Li B, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in population with prediabetes or diabetes. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1785-91.
66. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2019;42:1481-8.
67. Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B, et al. Control: a randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int* 2019;39:2082-93.
68. Lawitz E, Neff G, Ruane P, et al. Fenofibrate mitigates increases in serum triglycerides due to ACC inhibitor firsocostat in patients with advanced fibrosis due to NASH: a phase 2 randomized trial. *Hepatology* 2019;70.
69. Kawaguchi-Suzuki M, Cusi K, Bril F, et al. A genetic score associates with pioglitazone response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Front Pharmacol* 2018;9:752.
70. Gawrieh S, Guo X, Tan J, et al. A pilot genome-wide analysis study identifies loci associated with response to obeticholic acid in patients with NASH. *Hepatol Commun* 2019;3:1571-84.



**PARASELSUS  
(1493-1541)**

Bir şeyde ne kadar çok bilgi varsa, o kadar büyük sevgi vardır.