

Когда оптимально начинать лечение биологическими препаратами?

д.м.н. Щукина О.Б.

Руководитель «Городского центра диагностики и лечения ВЗК, ГKB №31, СПб

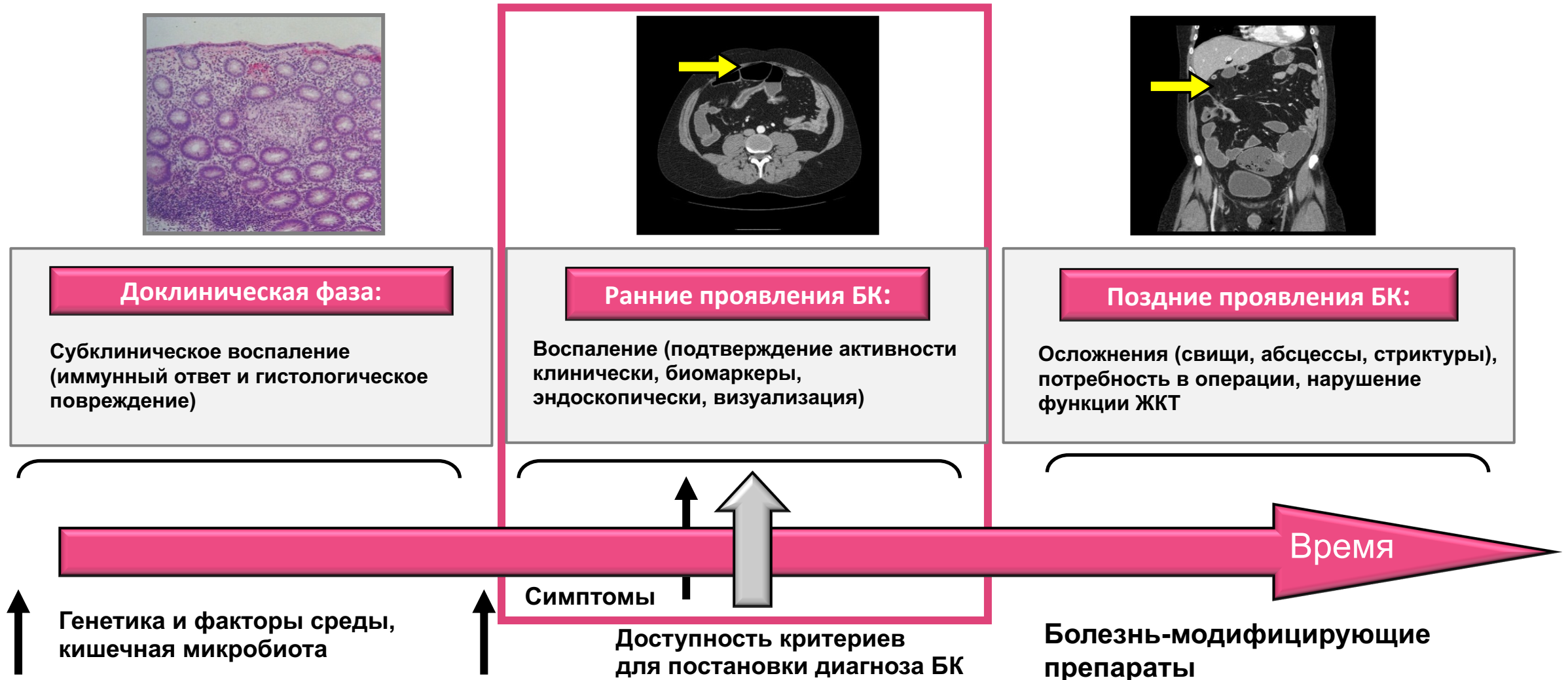
Доцент кафедры общей врачебной практики ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

17 сентября 2020 г.

*Лекция при поддержке компании Такеда
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании Такеда
Информация для специалистов здравоохранения*

Болезнь Крона

Болезнь Крона – прогрессирующее заболевание



Болезнь Крона – прогрессирующее заболевание

- У 70% пациентов прогрессирующий характер заболевания
 - У 50% через 20 лет разовьются осложнения (стриктуры, абсцессы, свищи, флегмоны)
- Гормональная зависимость -30% пациентов
- Хирургическое лечение через 10 лет- у 55% пациентов,
- Рецидив в 50% случаев в течение 5 лет
- 80% пациентов нуждаются в госпитализации

Сдвиг парадигмы в лечебных подходах и мониторинге БК, с целью изменить течение болезни

Раннее вмешательство
Верификация плохого прогноза
Стратегия «Top-down» или
ускоренный «step-up» —
индивидуализированный подход

Комплексная цель лечения:
«Treat-to-target»
Клиническая оценка, оценка
исходов заболевания
пациентом (PRO)
и
Эндоскопическая или
КТ/МРЭ ремиссия

Регулярный мониторинг:
эндоскопия, С-реактивный
белок (СРБ), кальпротектин,
визуализация
Концентрация препаратов



↓ Повреждения кишечника, осложнений, оперативных вмешательств, госпитализаций
↑ качества жизни

Общие подходы к лечению БК согласно рекомендациям ECCO 2019г

- На выбор терапии (медикаментозный или хирургический подход) влияют:
 - локализация, активность и тяжесть БК
 - ответ на предшествующую терапию
 - наличие осложнений
 - индивидуальные особенности пациента
 - а также соотношение затрат и пользы/риска каждого препарата.
- Крайне важно достичь жесткого контроля над болезнью (воспалением)
на основе объективных и измеримых маркеров [эндоскопия, СРБ, кальпротектин, визуализация].

Прогрессирующее течение БК (Lémann индекс) и воспаление

Прогрессирование повреждения ЖКТ и воспалительной активности у теоретического пациента с БК



CD: Crohn's disease; CDAI: Crohn's disease activity index; CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity; CRP: C-reactive protein.

Pariente B, et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415–1422.

Прогрессирующее течение БК (Lémann индекс) и воспаление

Прогрессирование повреждения ЖКТ и воспалительной активности у теоретического пациента с БК



CD: Crohn's disease; CDAI: Crohn's disease activity index; CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity; CRP: C-reactive protein.

Pariente B, et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415–1422.

Раннее применение ГИБТ (ЕССО 2019)

- Недостаточно исследований по раннему применению биологических препаратов (помимо поэтапного подхода), с фокусировкой на профилактику осложнений и исходов, модифицирующих течение болезни.
- Также важно обоснование факторов риска прогрессирования заболевания [возраст, распространенное поражение, поражение верхних отделов пищеварительного тракта].

Раннее назначение ГИБП при БК. Позиция ЕССО

•2016 ЕССО заявление 5G¹

Пациенты с клиническими признаками плохого прогноза, кажутся наиболее подходящими для раннего назначения иммуносупрессивной терапии. **Раннюю терапию и-ФНО [EL2] следует начинать у пациентов с высокой активностью заболевания и особенностями, указывающими на плохой прогноз [EL3]**

2019 ЕССО²

У пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза следует рассмотреть раннее назначение ГИБП (и-ФНО, устекинумаб, ведолизумаб)

1. Fernando Gomollón, Axel Dignass, Vito Annese, Herbert Tilg, Gert Van Assche, James O. Lindsay, Laurent Peyrin-Biroulet, Garret J. Cullen, Marco Daperno, Torsten Kucharzik, Florian Rieder, Sven Almer, Alessandro Armuzzi, Marcus Harbord, Jost Langhorst, Miquel Sans, Yehuda Chowers, Gionata Fiorino, Pascal Juillerat, Gerassimos J. Mantzaris, Fernando Rizzello, Stephan Vavricka, Paolo Gionchetti, on behalf of ECCO, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 11, Issue 1, January 2017, Pages 325, <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw168> 2. Torres et al Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment, Manuscript doi:10.1093/ecco-jcc/ijz180

Раннее назначение ГИБП

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults 2019

- У пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза следует рассмотреть раннее назначение ГИБП
- Высокий риск включает: наличие стриктурирующей или пенетрирующей БК, перианальные свищи, возраст начала заболевания до 40 лет, необходимость в ГКС в дебюте
- Выбор между и-ФНО, устекинумабом и ведолизумабом проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента, учитываются предпочтения пациента, комплаентность, стоимость, безопасность и скорость развития ответа на препарат (GRADE: strong recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 95.7%).

Рекомендации ACG 2018. Ключевые аспекты

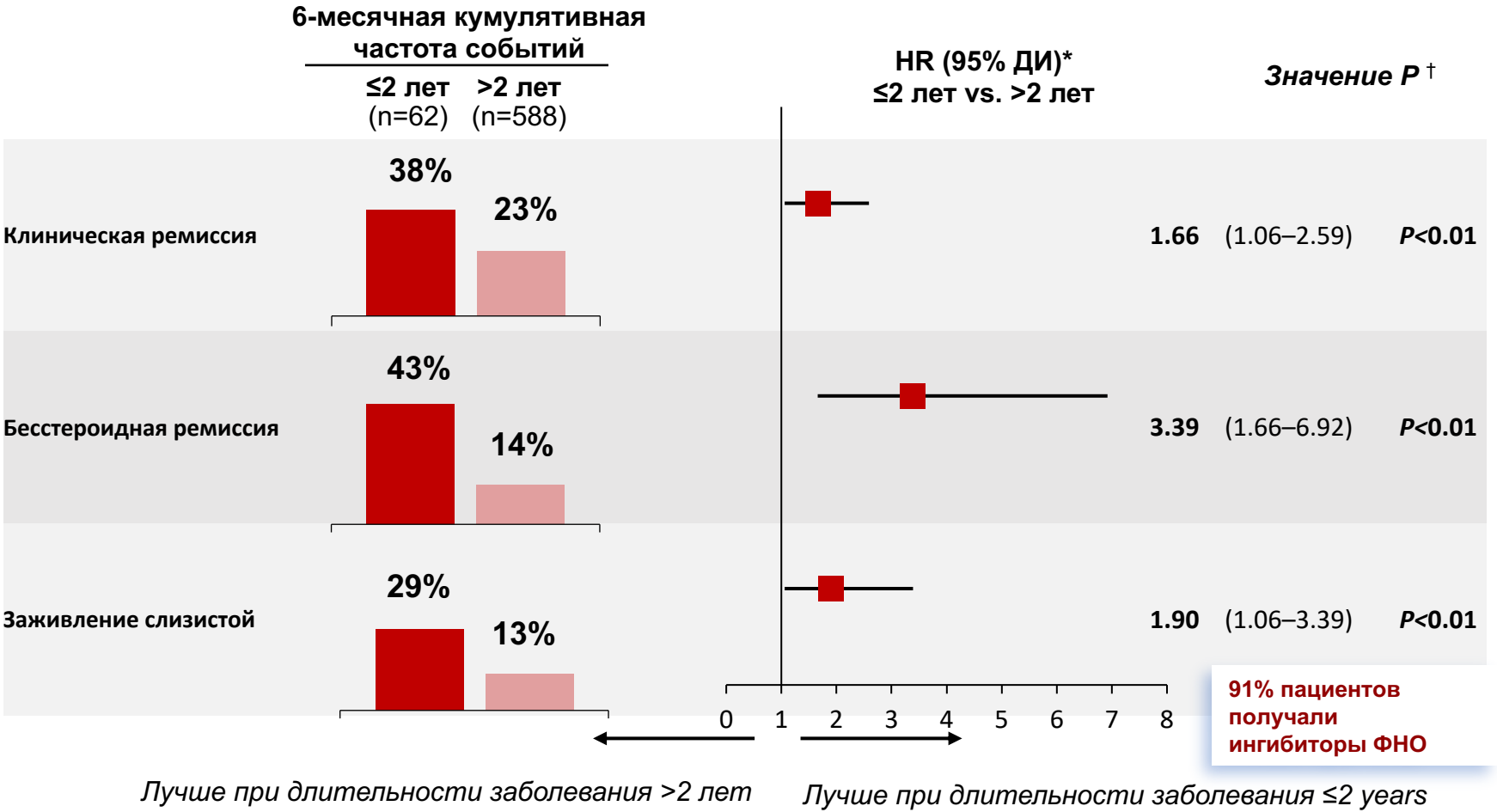
- Активность заболевания и прогноз определяют потребность пациента в использовании биологической терапии; **пациент с плохим прогнозом не должен проходить традиционный «step-up» подход**
- В новом подходе к лечению врач должен на раннем этапе заболевания сразу же использовать ГИБП, **если этого требует активность и / или прогноз заболевания у пациента.**

Критерии раннего назначения ГИБТ при БК

- Инициация ГИБТ на этапе ранней болезни Крона (<18 мес от постановки диагноза при неосложненном фенотипе заболевания) с учетом:
- Сохраняющейся активности заболевания (неэффективность стандартной терапии)
- Факторов риска неблагоприятного прогноза

Более выраженная клиническая ремиссия и заживление слизистой оболочки у пациентов с болезнью Крона при ранней терапии ведолизумаба (US Victory Consortium)

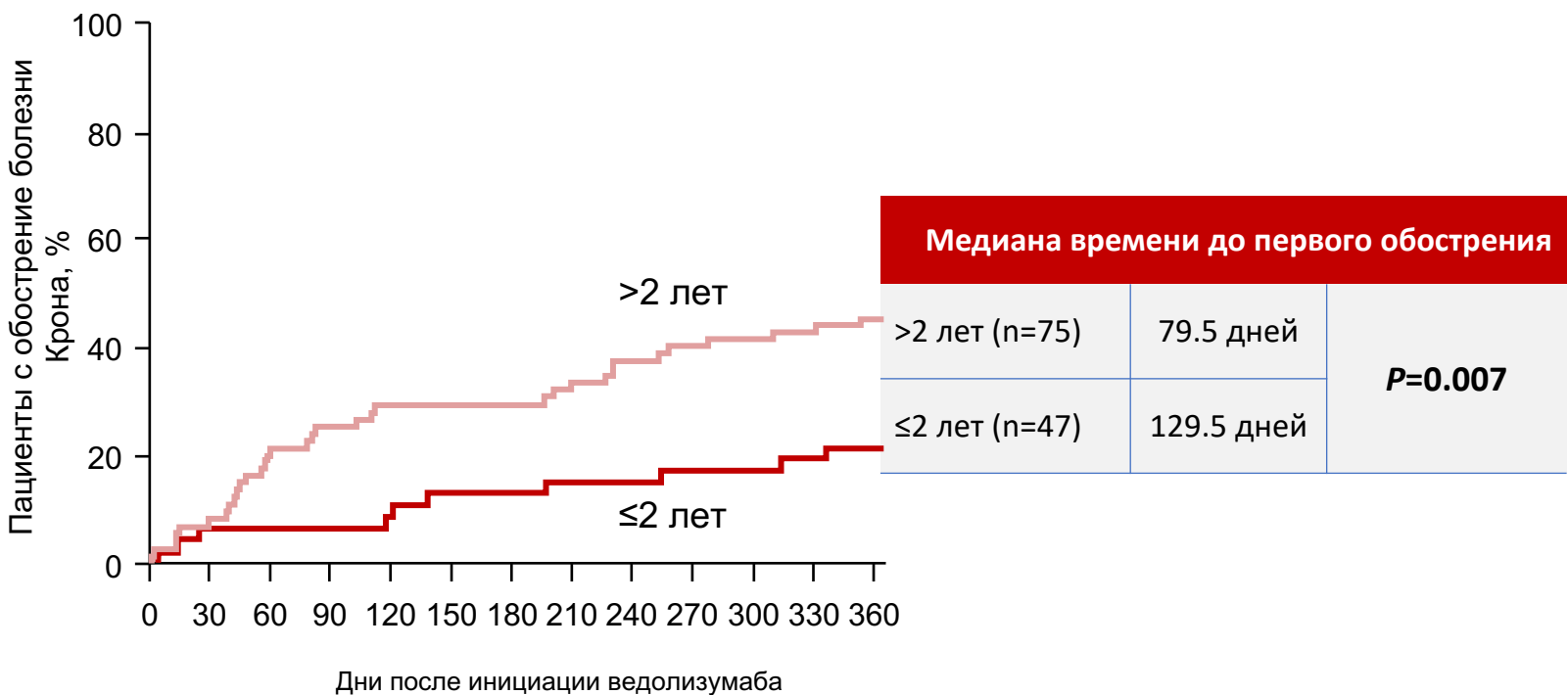
Кумулятивные клинические исходы 6 мес.терапии в зависимости от длительности заболевания



*Многофакторный анализ; после поправки по фенотипу, уровне С-реактивного белка, тяжести и применению ингибиторов-ФНО. †Логарифмический ранговый анализ времени до события по факторам и стратам. Клиническая ремиссия – полное купирование симптомов ВЗК; бесстероидная ремиссия – отмена терапии стероидов без повторного назначения в течение 4 нед. у пациентов исходно на стероидах; заживление слизистой – отсутствие изъязвлений или эрозий. ДИ – доверительный интервал; HR – отношение рисков. Faleck D, et al. *J Crohns and Colitis*. 2018;12:S066 (abstract DOP051)

Раннее применение ведолизумаба приводило к снижению частоты обострений болезни Крона (US Explorys Database)

Время до обострения болезни Крона* на терапии ведолизумабом, стратифицированное по длительности заболевания



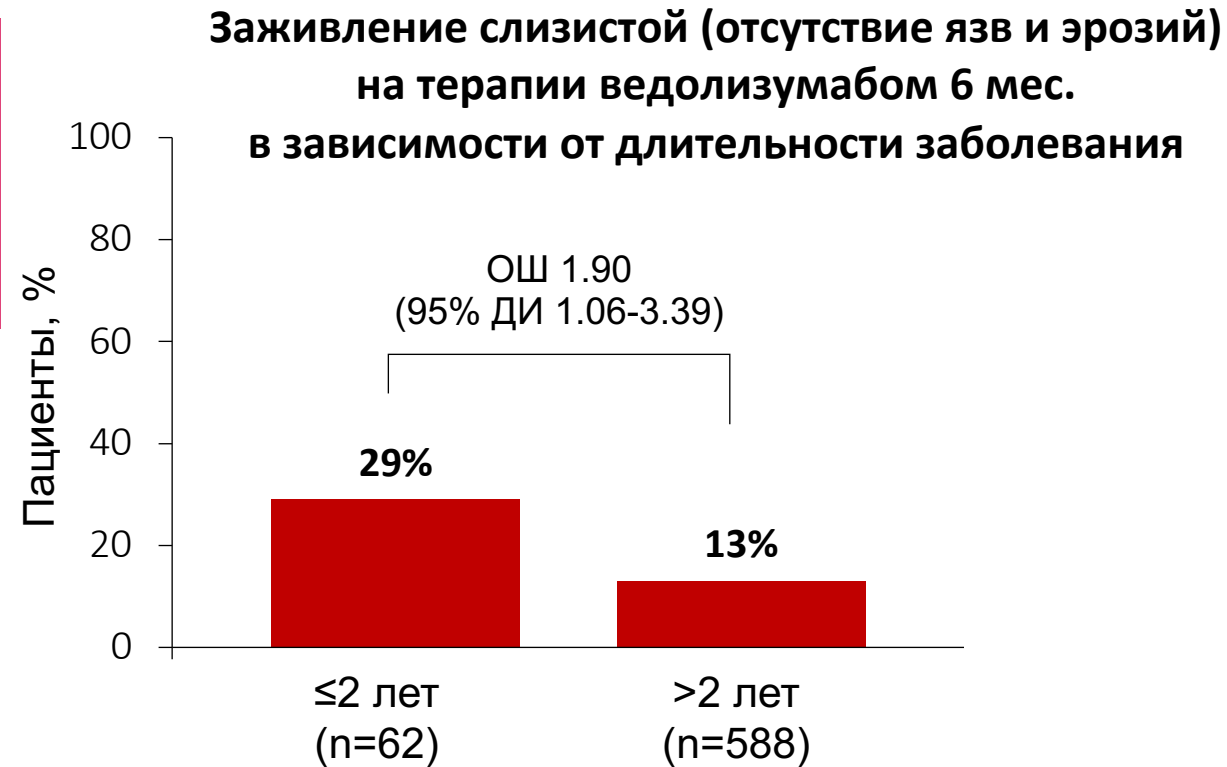
Бионаивные

*Обострение, потребовавшее ≥1 в/в введения стероидов, госпитализации или операции по поводу болезни Крона.
RU/EYV/0419/0036

Patel H, et al. AIBD 2017. Poster presentation P-029.

VICTORY Consortium: Раннее лечение сопровождается большей частотой заживления слизистой при БК

91% с анамнезом
терапии и-ФНО;
68% стриктурирующая
или пенетрирующая
форма



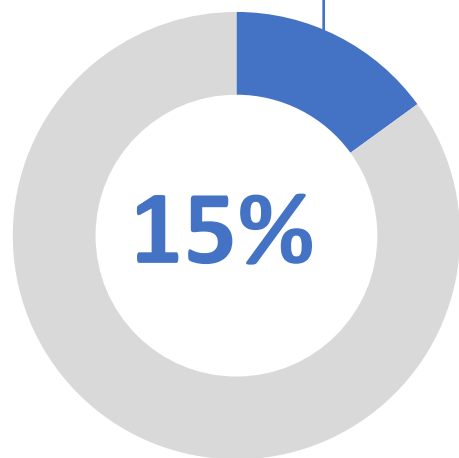
Пациенты с длительностью БК ≤2 лет значимо чаще достигали заживления слизистой (vs. >2 лет) *

Язвенный колит

Язвенный колит. Предикторы агрессивного течения заболевания и колэктомии. Рекомендации AGA 2020

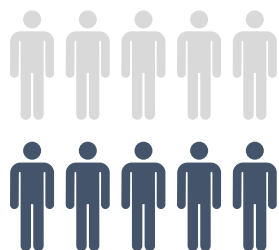
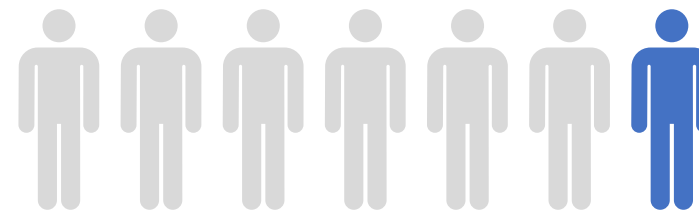
- Ранний возраст начала заболевания (возраст < 40 лет),
- Распространенное поражение
- Высокая активность по данным эндоскопии (большие и/или глубокие язвы)
- Наличие внекишечных проявлений
- Ранняя потребность в системных стероидах
- Повышенные маркеры воспаления

Риск обострений при язвенном колите



Риск тяжелого обострения язвенного колита в течение жизни При этом вероятность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки

~каждый 7-й



При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет удастся избежать обострений у **половины пациентов**



а в течение 10 лет – у **20 % больных**

Риск развития колоректального рака среди пациентов с язвенным КОЛИТОМ

Вероятность развития КРР
у пациентов с ЯК:

Через 10 лет

2%

Через 20 лет

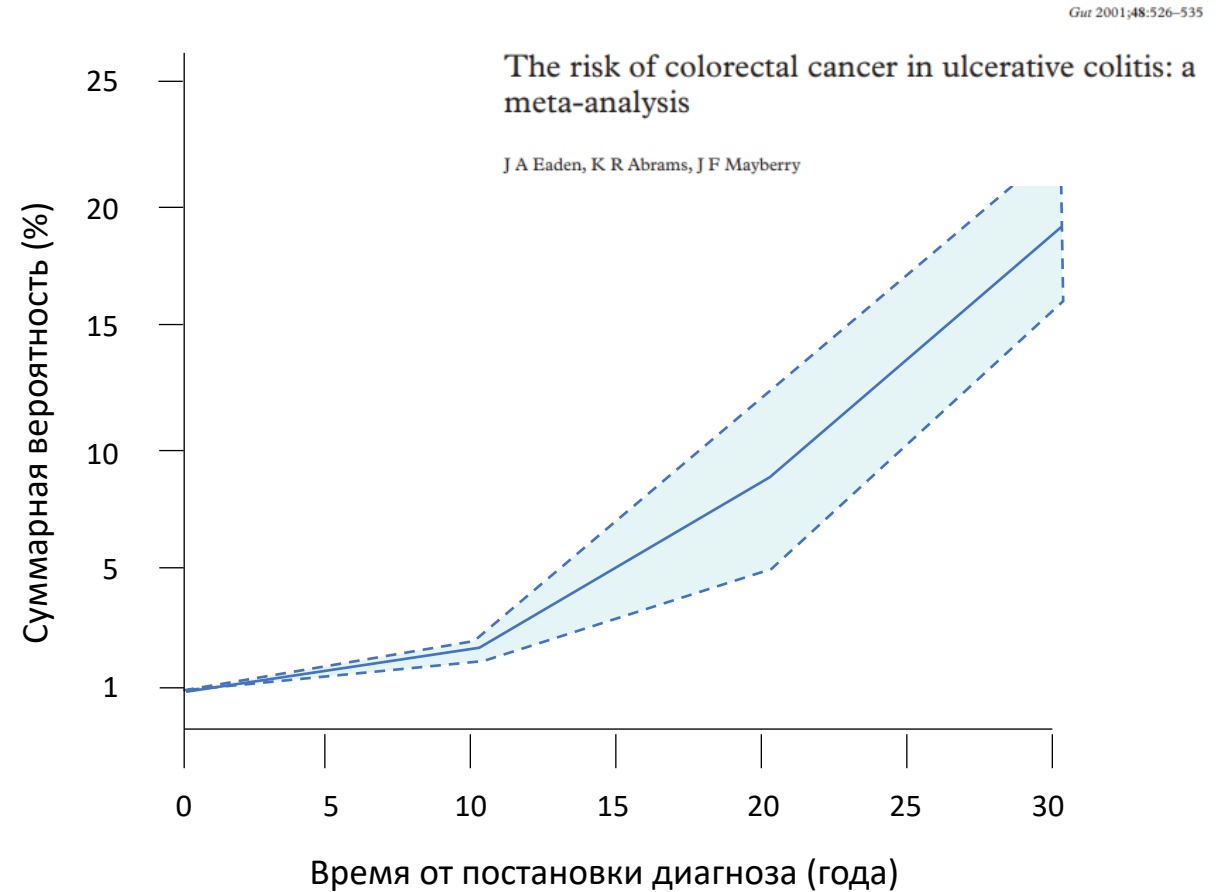
8%

Через 30 лет

18%

55 000 пациентов

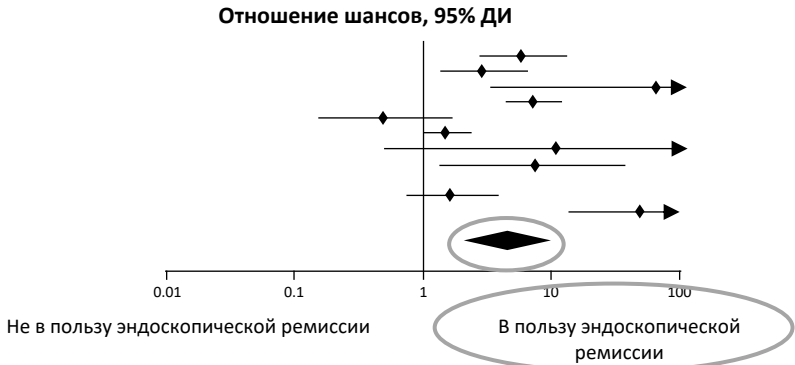
116 исследований в данном метаанализе



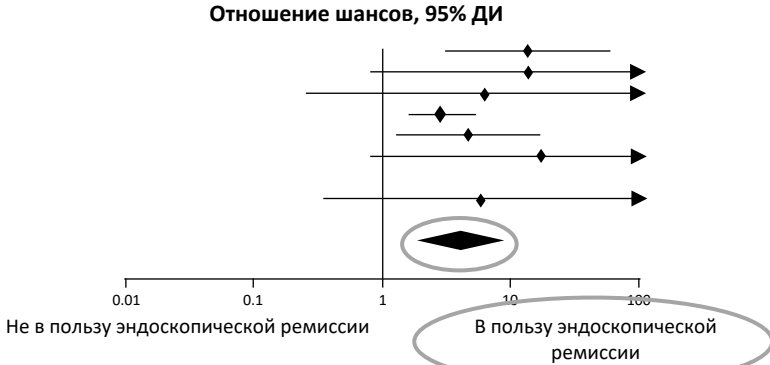
Заживление слизистой толстой кишки у пациентов с язвенным колитом ассоциировано с:

Метаанализ: N=2073; 13 исследований

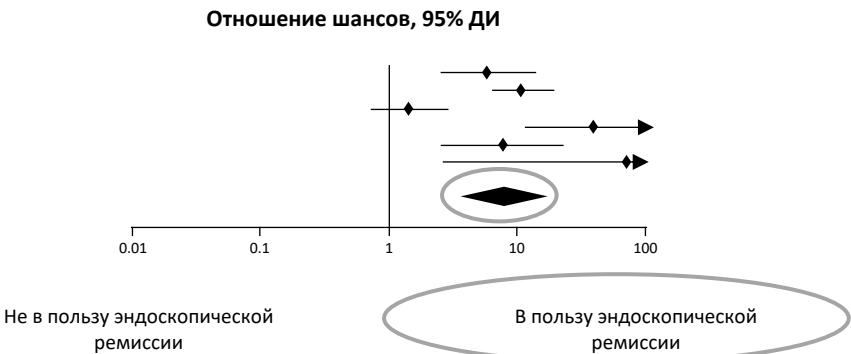
1. длительной клинической ремиссией (N=1381)



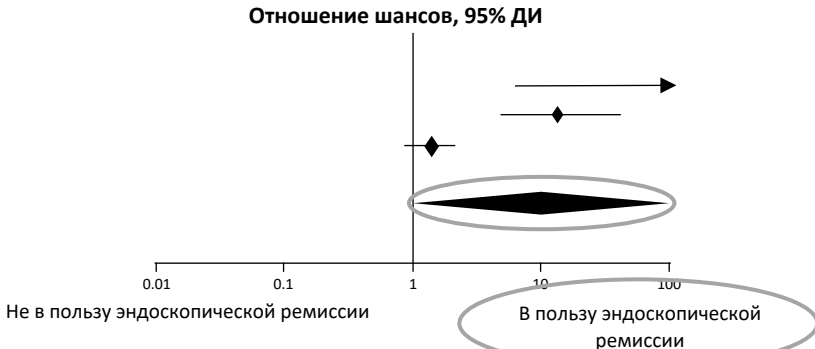
2. снижением риска колэктомии (N=1480)



3. длительной эндоскопической ремиссией (N=823)

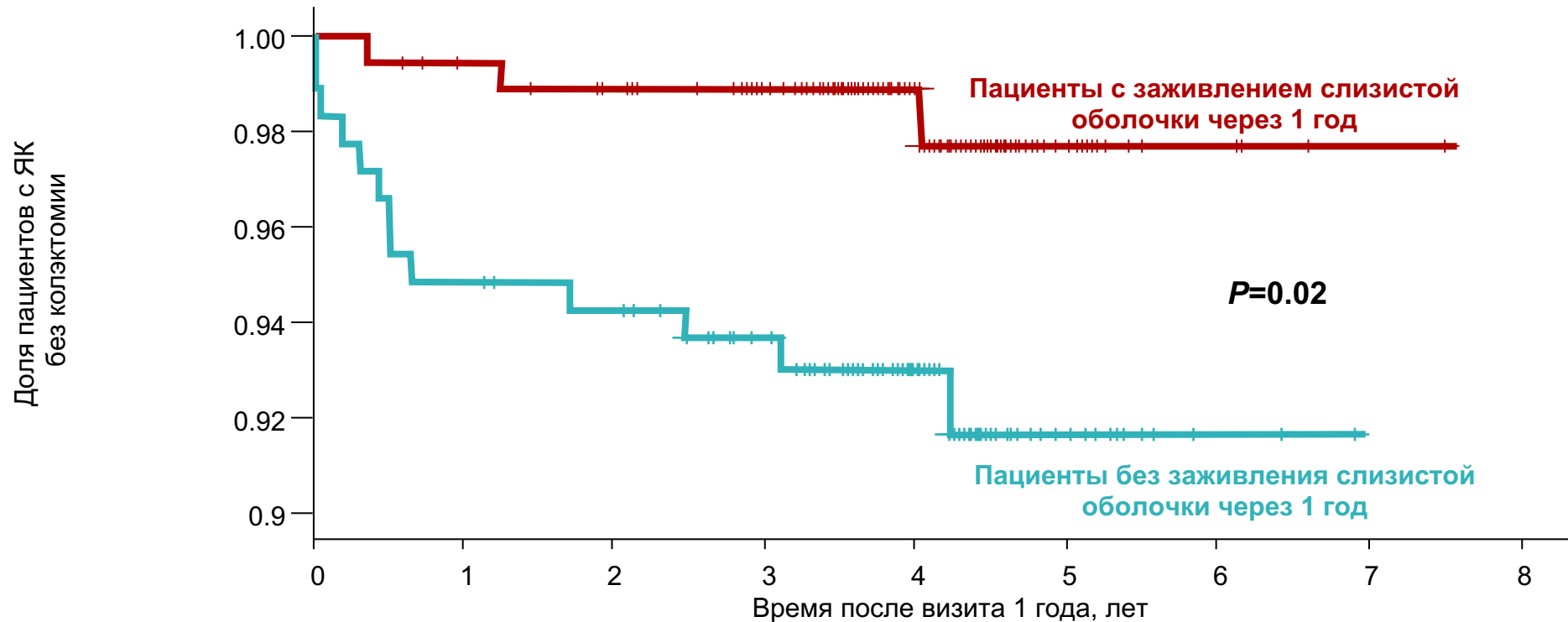


4. длительной бесстероидной клинической ремиссией (N=576)



Заживление слизистой оболочки сопровождается снижением риска оперативного вмешательства при ЯК

Норвежское популяционное исследование^а: Кривые Каплана-Мейера частоты колэктомии у пациентов с ЯК (N = 513) у пациентов через 1 год после постановки диагноза



- ^а740 пациентов наблюдались с 1990-1994 гг; эндоскопическое исследование через 1 год.
- ЯК – язвенный колит

- Frøslie KF, et al. Gastroenterology. 2007;133:412-22.

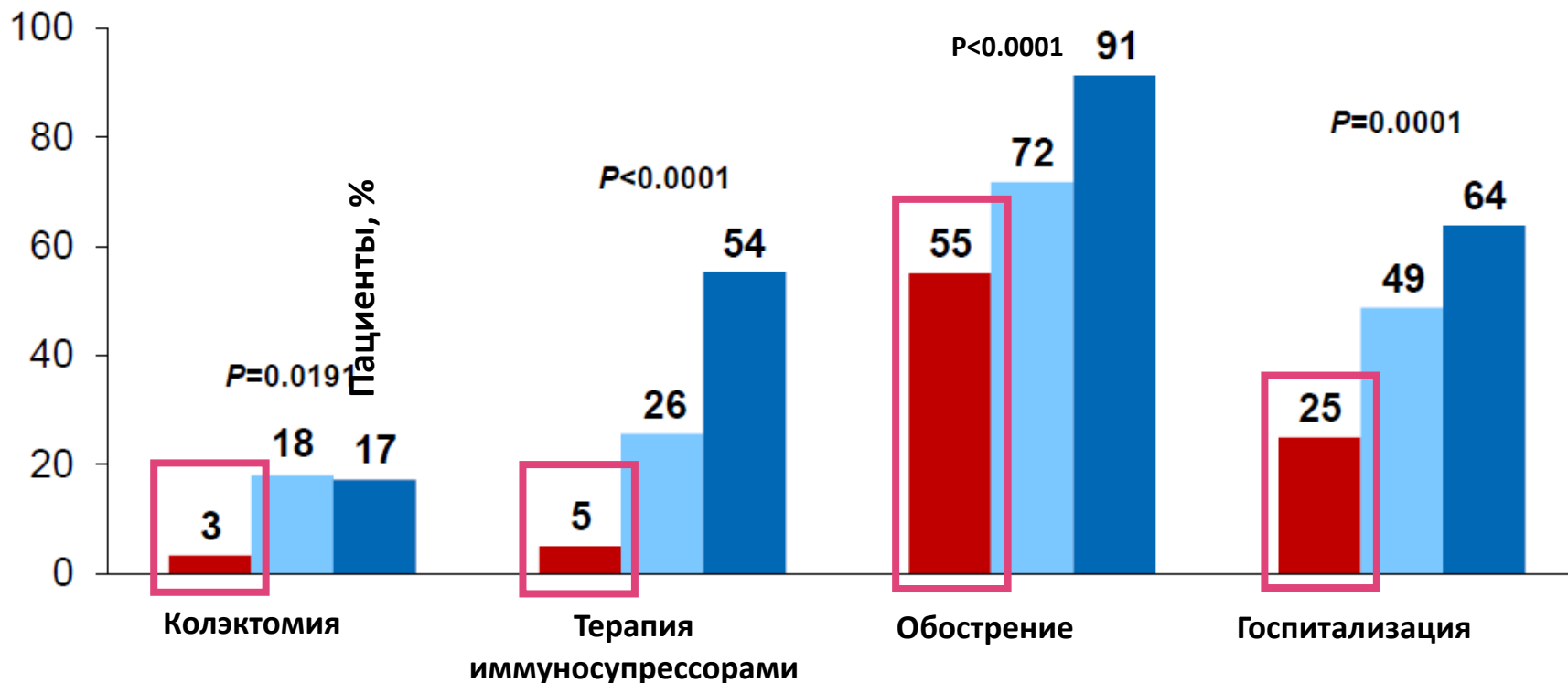
Раннее достижение клинической и эндоскопической ремиссии определяет более благоприятный прогноз при ЯК

Исход 5-летнего наблюдения в соответствии с ранним ответом на кортикостероиды

■ Наличие **клинической и эндоскопической ремиссии** на 3 мес. (n=60)

■ Наличие **клинической ремиссии** и отсутствие эндоскопической ремиссии на 3 мес. (n=39)

■ **Отсутствие** клинической и эндоскопической ремиссии на 3 мес. (n=58)



Рекомендации ACG 2019 при стероидозависимости у пациентов с язвенным колитом

- Необходимо избегать повторных курсов кортикостероидов, даже у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания.
- Следует рассматривать возможность эскалации терапии у тех пациентов, которые часто нуждаются в назначении ГКС для контроля симптомов.

Рекомендации ASG 2020

- У пациентов со среднетяжелым - тяжелым язвенным колитом рекомендовано раннее применение ГИБП вместе с иммуномодуляторами или без них, вместо последовательной step up терапии после неэффективности 5-аминосалицилатов. (Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)
- Комментарий: Пациенты, у которых менее тяжелое заболевание и кто придает большое значение безопасности 5-ASA терапии, чем эффективности ГИБП, могут выбрать последовательную терапию 5-ASA

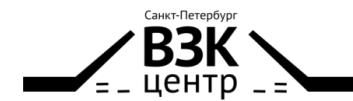
Какому амбулаторному пациенту с ЯК показана биологическая терапия?

КТО?^{1,2}

- **НАЛИЧИЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ СИМПТОМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАБОТУ И ЛИЧНУЮ ЖИЗНЬ**
- **НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОПУРИНОВ (АЗАТИОПРИНА, МЕРКАПТОПУРИНА) В КАЧЕСТВЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

КОГДА?^{1,2}

2 КУРСА СТЕРОИДОВ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 12 МЕС (СТЕРОИДОЗАВИСИМОСТЬ).



Благодарю за внимание!

