OP07: Абсолютный и относительный риск почечных и урологических заболеваний у пациентов с ВЗК

Yang, Y.;Ludviggson, J.F.;Olén, O.;Sjölander, A.;Carrero, J.J.

Включено 1 682 795 участников в возрасте 11 лет и старше, у которых не было ВЗК или хронической болезни почек (ХБП) и у которых была измерена СКФ в течение 2006-2018 гг. Проанализировали связь между развитием ВЗК и риском постановки диагноза ХБП, острого повреждения почек (ОПП), мочекаменной болезни или вторичного амилоидоза, а также снижением СКФ не менее чем на 30% от исходного уровня и почечной недостаточностью.

В среднем через 9 лет у 10 117 участников развилось ВЗК, средний возраст составлял 45 лет. Развитие ВЗК связано с более высокими относительными рисками: ОР для риска постановки диагноза ХБП составил 1,24 (1,10-1,40), 1,11 (1,00-1,24) для риска прогрессирования ХБП, и 1,25 (1,14-1,36) для этих двух событий. В течение 10 лет после постановки диагноза ВЗК 6,4% (5,8-7,0%) участников получили диагноз ХБП, но у 11,4% (10,4-12,4%) было клинически значимое снижение СКФ.

Риск ОПП (HR 1,97); мочекаменной болезни - (HR 1,69) и вторичного амилоидоза (HR 2,77) также были выше у лиц с ВЗК по сравнению с таковыми без ВЗК. В целом у пациентов с болезнью Крона абсолютный и относительный риск почечных заболеваний был выше, чем у пациентов с язвенным колитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: У каждого десятого пациента с ВЗК развивается хроническое заболевание почек в течение 10 лет после постановки диагноза, при этом многие из этих событий неидентифицируются с помощью обычных диагностических тестов. Это, наряду с более высоким риском ОПП, подчеркивает необходимость мониторинга функции почек и своевременного направления к нефрологу/урологу.

DOP59 Какова взаимосвязь между усталостью, болью и императивными позывами у пациентов с ВЗК? Результаты опроса IBD-BOOST среди 8486 участников(UK)

Hart, A.; Miller, L.; Hamborg, T.; Stagg, I.; McGuinness, S.; Wileman, V. etal.

Всего было проанализировано 8486 ответов пациентов. 4176 сообщили о болезни Крона, 4255 имели язвенный колит или другую форму ВЗК. Мужчин 3281, женщин 4883. Средний возраст составил 51 год (от 18 до 92 лет). 2550 (30%) сообщили об усталости, 1766 (21%) - о боли и 4565 (54%)- о недержании кала. 925 (10,9%) сообщили о наличии всех трех симптомов. Участники оценили тяжесть и воздействие в среднем от 3,3 до 4,8 с большим разбросом. 56% всех респондентов (не только с симптомами) «определенно» хотели получить помощь при усталости; 42% хотели облегчения боли; 53% нуждались в помощи при недержании. 29% сообщили, что «определенно» нуждаются в помощи по всем трем симптомам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Это исследование подтверждает, что утомляемость, боль и императивные позывы являются частыми явлениями при ВЗК, и впервые сообщает об их сосуществовании и неудовлетворенной потребности в помощи при этих симптомах.

DOP25 Использование метода контрацепции среди молодых женщин в ВЗК в США.

Brenner, E.;Zhang, X.;Long, M;Dubinsky, M.;Kappelman, M.

ВЗК и противозачаточные средства на основе эстрогенов повышают риск тромбоэмболии, что побуждает гастроэнтерологов рекомендовать обратимые контрацептивы длительного действия вместо методов на основе эстрогенов для женщин с ВЗК. Ни одно исследование не оценивало, следуют ли молодые женщины с ВЗК этому руководству, тем более, что многие пациенты не осведомлены о рисках, связанных с эстрогенами, а молодые женщины обычно предпочитают методы, основанные на эстрогенах. Авторы оценили модели использования противозачаточных средств для молодых женщин с ВЗК по сравнению с женщинами без ВЗК, включая вероятность использования противозачаточных средств на основе эстрогенов.

Используя базу данных IQVIA Pharmetrics Plus, базу данных заявлений о медицинском страховании вСША, проанализировали данные женщин в возрасте 15–25 лет из США с ≥1 противозачаточным средством, отпускаемым по рецепту. Выявили 802 932 молодых женщины, принимающих противозачаточные средства, из которых 1083 страдали ВЗК. Использование таблеток, пластырей и колец на основе эстрогена было аналогичным или незначительно ниже для женщин с ВЗК по сравнению с женщинами без ВЗК (67,6% против 68,8%, 2,7 против 3,1% и 1,5 против 1,4%). Женщины с ВЗК имели несколько более высокую долю использования имплантатов и ВМС по сравнению с женщинами без ВЗК (16,1% против 14,2%; 1,8% против 1,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Молодые женщины с ВЗК, принимающие противозачаточные средства, лишь немного реже используют методы на основе эстрогенов, чем женщины без ВЗК, несмотря на то, что при ВЗК предпочтительны контрацептивы длительного действия. Этот вывод свидетельствует о необходимости усилий по просвещению в области репродуктивного здоровья и исследований безопасности контрацепции, характерных для молодых женщин с ВЗК.

DOP22 Использование антибиотиковкак фактор риска ВЗК: популяционное когортное исследование

Faye, A.; Allin, K.; Iversen, A.; Agrawal, M.; Faith, J.;Colombel, J.F;Jess, T.

Антибиотики были связаны с развитием ВЗК в более ранних исследованиях, но их влияние на риск ВЗК в зависимости от возраста остается неопределенным. Авторы оценили изменяющееся влияние воздействия антибиотиков, включая реакцию на дозу, время и класс антибиотиков, на риск ВЗК у всех лиц в возрасте ≥10 лет.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего было проанализировано 6 104 245 человек, 87 112 328 человеко-лет наблюдения, выявлено 36 017 новых случаев ЯК и 16 881 - БК. Воздействие антибиотиков было связано с повышенным риском ВЗК по сравнению с отсутствием воздействия антибиотиков для всех возрастных групп, хотя был наибольшим среди лиц в возрасте 40–60 лет и ≥ 60 лет (10–40 лет, IRR 1,28, 95% ДИ 1,25–1,32; возраст 40–60 лет, IRR 1,48, 95% ДИ 1,43–1,54; возраст ≥ 60 лет, IRR 1,47, 95% ДИ 1,42–1,53). При оценке количества пройденных курсов антибиотиков каждый последующий курс добавлял дополнительный риск, что приводило к положительной зависимости доза-эффект для всех возрастных групп. Наибольший риск развития ВЗК наблюдался через 1-2 года после применения антибиотиков, а также после применения классов антибиотиков, часто назначаемых для лечения желудочно-кишечных патогенов. Нитрофурантоин, оказывающий минимальное влияние на микробиом кишечника, не был связан с риском ВЗК во всех возрастных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования демонстрируют положительную дозо-зависимую реакцию, подчеркивая тесную связь между воздействием антибиотиков и развитием ВЗК, особенно у взрослых 40 лет и старше. Этот риск был самым высоким в первые годы после применения антибиотиков, сохранялся во всех классах антибиотиков, влияя на микробиом желудочно-кишечного тракта, и был связан с развитием как ЯК, так и БК. Таким образом, рациональное использование антибиотиков может иметь важное значение не только для ограничения развития микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью, но и для снижения риска ВЗК, особенно среди пожилых людей.

P114 Повышение уровня биомаркера мигрени, кальцитонина-ген-связанного пептида в сыворотке у пациентов с впервые диагностированным ВЗК: новый медиатор оси кишечник-мозг

Известно, что кальцитонин-ген-связанныйпептидявляется наиболее мощным сосудорасширяющим средством в организме и способствует миграции воспалительных клеток. Изоформа CGRPβ расположена в периферической нервной системе, а CGRPα в основном присутствует в центральной нервной системе. GRPα является ключевой молекулой мигрени, способной вызывать симптомы со стороны ЖКТ. Было высказано предположение, что распространенность мигрени увеличивается при ВЗК.

Цель исследования состояла в том, чтобы оценить уровни CGRPα в сыворотке у пациентов с недавно диагностированным ВЗК, стратифицированных по диагнозу мигрени, чтобы раскрыть его потенциальную роль в заболевании.Концентрации CGRPα в сыворотке измеряли с помощью ELISA (CUSABIO, Китай) у пациентов с недавно диагностированным ВЗК. Пациентов опрашивали о предшествующем диагнозе мигрени, использовали утвержденный опросник ID-мигрень. Результаты сравнивали со здоровым контролем.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. 62 пациента с впервые диагностированным ВЗК (средний возраст 47,9±16,3 года, 62,5% женщины) были сопоставлены с 71 контролем (средний возраст 48,2±16,7 года, 64,8% женщины). Образцы были собраны между 0 и 249 днями после установления диагноза.Включили 27 пациентов с болезнью Крона, 31 с ЯК и 4 с ВЗК. Пятнадцать пациенток соответствовали критериям мигрени (22,7%).

Уровни CGRPα в сыворотке у пациентов с ВЗК были значительно повышены (59,7±26,3 пг/мл) по сравнению с ГХ (43,6±25,3 пг/мл, p<0,0001). CGRPα оставался значительно повышенным по сравнению с контролем как у пациентов с ВЗК с мигренью (74,8±27,3 пг/мл, p<0,001), так и без мигрени (58,6±24,4 пг/мл, p<0,05), хотя у пациентов с мигренью он был значительно повышен по сравнению с пациентами с ВЗК без мигрени (p<0,05).

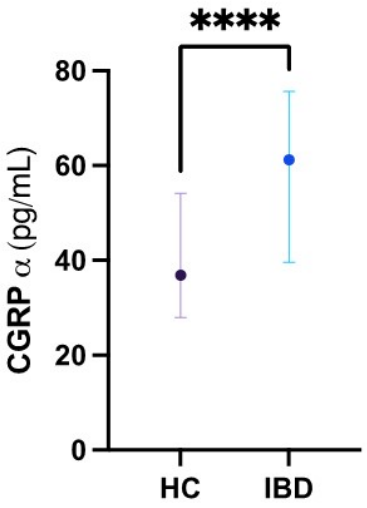


Figure 1. CGRPα concentrations in healthy controls (HC) versus IBD patients. ****p<0.0001

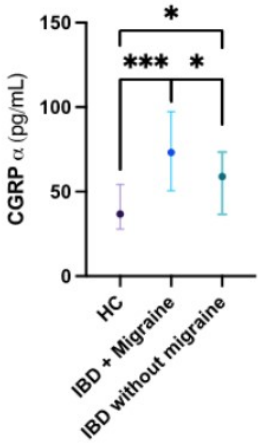


Figure 2. Comparison of CGRPα concentrations in patients with IBD stratified by migraine/without migraine diagnosis versus healthy controls. *p<0.05, ***p<0.001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровни CGRPα в сыворотке повышены у пациентов с ВЗК независимо от диагноза мигрени, что может указывать на роль этого пептида в патофизиологии ВЗК. Эти результаты, и особенно более высокие

уровни у пациентов с ВЗК и мигренью, предполагают двунаправленную общую патофизиологию между мигренью и ВЗК, что может быть еще одним примером клинической значимости оси кишечник-мозг.

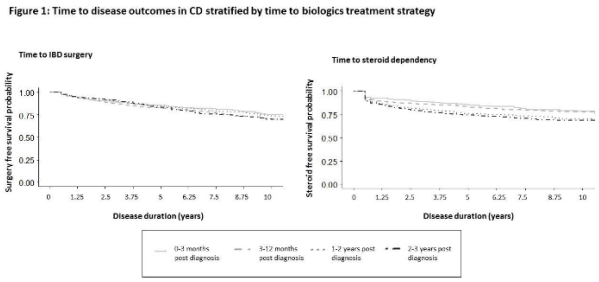
OP12:Изменяет ли раннее назначение биологических препаратов естественное течение ВЗК? Национальное исследование epi-IIRN(Израиль)

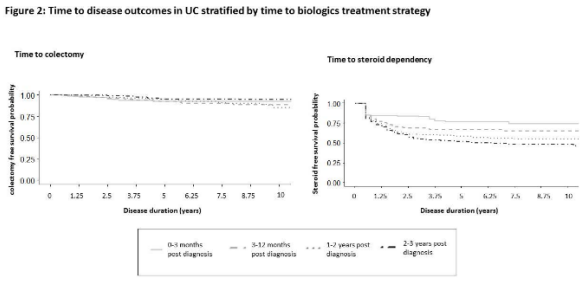
Focht, G. ;Lujan, R.;Atia, O.;Greenfeld, S.;Kariv, R.;LoewenbergWeisband, Y.;Lederman, N.;Matz, E.;Dotan, I.;Turner, D.

Данные о пациентах с диагнозом ВЗК в когорте epi-IIRN с 2005 по 2020 год были получены из 4 израильских организаций здравоохранения, охватывающих 98% населения. Первичный анализ проводился во время лечения стероидной зависимости и связанного с ВЗК хирургического вмешательства. Вероятности выживания (POS) оценивались и сравнивались через 10 лет после постановки диагноза для каждой стратегии с помощью взвешенных непараметрических оценок Каплана-Мейера. 95% ДИ для вероятности выживания были рассчитаны с использованием непараметрической начальной загрузки с 500 повторами.

Из 34 375 пациентов с диагнозом ВЗК 7 452 (39%) пациентов с БК и 2235 (15%) пациентов с ЯК получали биологические препараты и были включены в анализ. В общей сложности 1139 пациентов с БК и 206 пациентов с ЯК получали биопрепараты в течение первых трех месяцев после постановки диагноза, 2108 пациентов с БК и 450 пациентов с ЯК в течение периода 3-12 месяцев, 1161 человек с БК и 396 пациентов с ЯК - в течение периода 1-2 лет и 719 пациентов с БК и 271 человек с ЯК - в течение 2-3 лет после установления диагноза.

При ЯК не наблюдалось существенных различий в частоте колэктомий через 10 лет между периодами лечения. С другой стороны, значительное снижениечастоты было очевидно для развития стероидной зависимости.





ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследование показало небольшое преимуществораннего назначения биопрепаратов, что отражалось в более длительном времени до операциии развитиястероидозависимостипри БК. При ЯК эффект раннего назначения биопрепаратов был незначительным и проявлялся только в отношении скорости развития стероидной зависимости.

DOP54 Время до достижения эффекта биопрепаратов и малых молекул у пациентов с активной болезнью Крона — систематический обзор и сетевой метаанализ.

Attauabi, M., Steenholdt, C.;Burisch, J.;Gubatan, J.;Nielsen, O.H.;Seidelin, J.B.

В анализ включено 61 исследование,17 436 пациентов. Адалимумаб 160/80 мг, адалимумаб 80/40 мг и цертолизумаб 400 мг оценивали в отношении индукции ответа CDAI-70 и CDAI-100 на 2-й неделе, и все они превосходили плацебо. Кроме того, данные по упадацитинибу в дозе 45 мг один раз в сутки, ведолизумабу в дозе 300 мг и устекинумабу в дозе 6 мг/кг были представлены для ответа CDAI-100 на 2-й неделе, причем первый из них получил наивысшую оценку, а второй — самую низкую. Следует отметить, что ведолизумаб в дозе 300 мг не достиг статистического превосходства по сравнению с плацебо. Однако статистически значимой разницы между препаратами обнаружено не было.

Figure 2: Indirect comparison of biologics and small molecule drugs for the induction of a CDAI remission at week 2 in patients with moderately to severely active luminal Crohn's disease

Comparator \ Treatment	BI 69550 160/80 mg	Adalimumab 160/160 mg	Adalimumab 160/80 mg	Ustekinumab 6 mg/kg	Adalimumab 80/40 mg	Certolizumab 400 mg	Vedolizumab 300 mg	Filgotinib 200 mg	Placebo
BI 69550 160/80 mg		0.91 (0.62, 1.36)	0.89 (0.69, 1.14)	0.69 (0.45, 1.05)	0.63 (0.37, 1.03)	**0.55** (0.30, 0.98)	0.37 (0.09, 1.44)	**0.38** (0.17, 0.88)	**0.37** (0.22, 0.60)
Adalimumab 160/160 mg	1.10 (0.74, 1.62)		0.98 (0.71, 1.32)	0.76 (0.48, 1.20)	0.69 (0.39, 1.17)	0.60 (0.32, 1.10)	0.40 (0.10, 1.60)	**0.41** (0.18, 0.99)	**0.40** (0.23, 0.68)
Adalimumab 160/80 mg	1.12 (0.88, 1.44)	1.02 (0.76, 1.40)		0.78 (0.55, 1.09)	0.70 (0.44, 1.08)	0.62 (0.36, 1.04)	0.41 (0.11, 1.57)	**0.42** (0.20, 0.96)	**0.41** (0.26, 0.63)
Ustekinumab 6 mg/kg	1.44 (0.95, 2.21)	1.32 (0.84, 2.10)	1.29 (0.92, 1.82)		0.90 (0.51, 1.57)	0.79 (0.42, 1.48)	0.53 (0.13, 2.12)	0.55 (0.24, 1.32)	**0.53** (0.30, 0.92)
Adalimumab 80/40 mg	1.60 (0.97, 2.69)	1.46 (0.86, 2.54)	1.42 (0.92, 2.26)	1.11 (0.64, 1.95)		0.88 (0.46, 1.67)	0.58 (0.15, 2.38)	0.61 (0.26, 1.48)	0.59 (0.33, 1.03)
Certolizumab 400 mg	**1.82** (1.02, 3.30)	1.66 (0.91, 3.10)	1.62 (0.96, 2.79)	1.26 (0.67, 2.39)	1.14 (0.60, 2.17)		0.67 (0.18, 2.47)	0.69 (0.35, 1.47)	**0.67** (0.49, 0.90)
Vedolizumab 300 mg	2.74 (0.70, 10.79)	2.50 (0.63, 9.96)	2.44 (0.64, 9.39)	1.90 (0.47, 7.59)	1.71 (0.42, 6.88)	1.50 (0.40, 5.55)		1.04 (0.25, 4.41)	1.00 (0.28, 3.57)
Filgotinib 200 mg	**2.65** (1.14, 5.87)	**2.41** (1.01, 5.49)	**2.36** (1.05, 5.04)	1.83 (0.76, 4.20)	1.65 (0.68, 3.81)	1.45 (0.68, 2.87)	0.96 (0.23, 4.01)		0.97 (0.48, 1.77)
Placebo	**2.73** (1.67, 4.58)	**2.49** (1.47, 4.32)	**2.43** (1.59, 3.85)	**1.89** (1.09, 3.34)	1.71 (0.97, 3.03)	**1.50** (1.12, 2.02)	1.00 (0.28, 3.59)	1.03 (0.56, 2.07)	

The values in each cell represent the relative treatment effect (relative risk and 95% credible intervals) of the treatment on the top compared to the treatment on the left. A double asterisk indicates statistical significance.

Кроме того, биоаналог в дозе 160/80 мг и адалимумаб в дозе 160/80 мг получили наивысшие оценки и превосходили филготиниб в дозе 200 мг в отношении достижения ремиссии CDAI на 2-й неделе (рис. 2). Последний занимал самое низкое место и вместе с ведолизумабом в дозе 300 мг не превосходил плацебо по достижению ремиссии CDAI на 2-й неделе (рис. 2). Результаты анализа для бионаивных пациентов и пациентов с ГИБП в анамнезе были одинаковыми. Тем не менее, в анализе чувствительности эффективности на 4-й неделе у пациентов, подвергшихся биологическому воздействию, устекинумаб в дозе 6 мг/кг показал самый высокий ответ по CDAI-70 и CDAI-100.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.В этом сетевом мета-анализе продемонстрировано, что адалимумаб 160/80 мг и упадацитиниб 45 мг являются предпочтительными препаратами для быстрой индукции клинического ответа и клинической ремиссии на 2-й неделе, в то время как ведолизумаб 300 мг, филготиниб 200 мг и устекинумаб 6 мг/кг могут иметь относительно более медленное начало действия в этой популяции пациентов.

DOP15 Ультразвуковое исследование кишечника коррелирует с колоноскопией и биомаркерами и может использоваться в рамках мониторинга для оценки ответа на терапию при болезни Крона.

Morão, B.; Revés, J.; Nascimento, C.); Frias Gomes, C.; Cúrdia Gonçalves, T.et al.

Проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов с активной БК, начавших терапию ИНФ. Индекс Харви-Брэдшоу (HBI), С-реактивный белок (CRP), фекальный кальпротектин (FC) и толщину кишечной стенки (BWT) определяли на 0, 14, 30 и 54 неделе. Илеоколоноскопию выполняли на неделях 0 и 54. Уровни ИНФ измеряли на неделях14, 30 и 54. Клиническая ремиссия определялась как HBI<5, а лабораторная ремиссия – как CRP <0,5 мг/дл и FC <150 мкг/г. Ответ по BWT определялась как уменьшение >25% толщины стенки кишечника, а ремиссия по BWT – как нормализация толщины (≤3 мм), цветового допплеровского признака (CDS≤1), расслоения стенки и воспалительного жира. Шкала IBUS-SAS использовалась для оценки активности заболевания и

включала BWT, допплеровский признак, стратификацию и воспалительный жир. Эндоскопический ответ определяли как 50% снижение SES-CD в наиболее пораженном сегменте, а эндоскопическое заживление - как общее SES-CD <3.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 62 пациента с БК (50% мужчины; средний возраст 36±15 лет). После начала терапии наблюдалась положительная динамика всех оцениваемых параметров; Ответ по BWT и ремиссия постепенно увеличивались от исходного уровня до 54-й недели. Была выявлена корреляция между BWT и колоноскопией для оценки наиболее пораженного сегмента на исходном уровне (каппа 0,788, p<0,001). Во всех временных точках корреляция между ультразвуковыми параметрами (BWT, CDS и IBUS-SAS) и лабораторными биомаркерами (особенно фекальным кальпротектином) была достоверной или умеренной. После индукции (неделя 14) также наблюдалась четкая корреляция между IBUS-SAS и уровнем ИНФ (r = -0,277, p = 0,034).

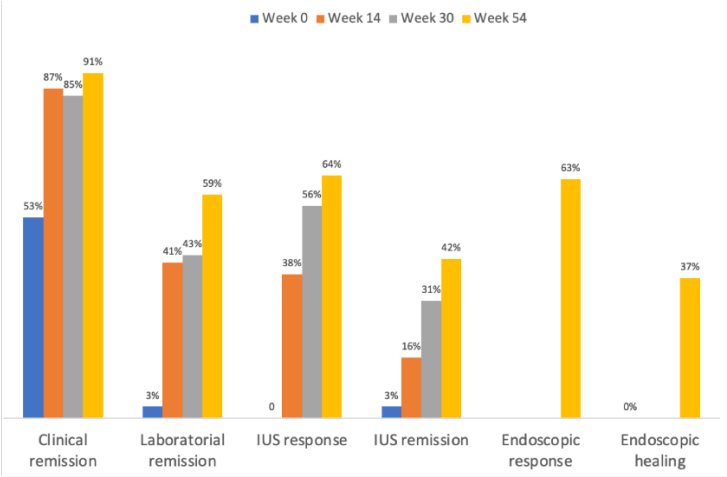


Figure 1: Evolution of clinical, laboratorial, ultrasonographic (IUS) and endoscopic remission or response throughout one year of infliximab therapy.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Обнаружена значительная или умеренная корреляцию между параметрами BWT и лабораторными и эндоскопическими параметрами в течение первого года терапии инфликсимабом. Динамику изменения толщины кишечной стенки можно надежно использовать для долгосрочного мониторинга активности заболевания в рамках стратегии тщательного мониторинга.

OP13 Послеоперационный рецидив(ПОР) болезни Крона: вопросы без ответов и будущие направления в диагностике, патофизиологии, профилактике и лечении. Выводы 8-го научного семинара ECCO.

Riviere, P;Dragoni, G;Allez, M;Allocca, M;Arebi, N;Bemelman, W;Bislenghi, G;Brown, S;Carvello, M;DeVries, A.;Domenech, E;Hammoudi, N;Kapizioni, C;Kotze, P.G;Mañosa, M;Myrelid, P;Oliveira-Cunha, M;Noor, N.N;Pellino, G;Pouillon, L;Savarino, E; Verstockt, B;Panis, Y;Ferrante, M.

В последние годы используются инновационные хирургические методы для уменьшения ПОР. Илеоколоноскопия от шести до двенадцати месяцев после операции остается золотым стандартом диагностики ПОР. Тем не менее, требуется попытка адаптировать шкалу Rutgeerts к хирургическим методам, отличным от анастомоза конец в конец. Значение изолированных язв линии анастомоза до сих пор обсуждается. В ближайшие годы ультразвуковое исследование кишечника в сочетании с фекальным кальпротектином может уменьшить зависимость от илеоколоноскопии.

Исследования микробиома и генетического фона пациентов с ПОР являются многообещающими, хотя пока не применимыми в повседневной клинической практике. Курение является единственным фактором риска, четко идентифицированным при ПОР, в то время как предшествующая резекция подвздошной кишки или пенетрирующая форма заболевания не были подтверждены в проспективных исследованиях. Более сильный акцент на прекращении курения для всех пациентов должен включать конкретные активные меры, чтобы сделать его успешным.

Существующий пробел в точных предикторах ПОР лишает клиницистов возможности проводить стратификацию между систематической профилактикой и подходом, основанным на эндоскопии. Немедленная профилактическая терапия может привести к избыточному лечению. Результаты текущих рандомизированных исследований, сравнивающих систематическую профилактику и введение биологической терапии под контролем эндоскопии(NCT05169593) и эскалацию терапии у пациентов с умеренным эндоскопическим ПОР (NCT05072782), должны быть информативными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на значительный прогресс за последние 30 лет, управление ПОР остается сложной задачей. Сообщество ВЗК должно стремиться оптимизировать диагностические процедуры, включая илеоколоноскопию и неинвазивные методы, определять пациентов с высоким риском ПОР с помощью микробиомного и/или генетического профилирования и уточнять оптимальную стратегию лечения после операции.

DOP89 Влияние биопрепаратов на риск ранних послеоперационных осложнений при болезни Крона:национальное исследование (Франция)

Fumery, M.;Nancey, S.;Nachury, M.;Allez, M.;Rouillon, C.;Boureille, A. et al.

Все последовательные пациенты, перенесшие резекцию кишечника по поводу БК в период с июля 2014 г. по апрель 2022 г. в 22центрахФранции, были включены в ретроспективную когорту.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди 1201 включенного пациента491 (41%), 76 (6,3%) и 57 (4,7%) получали анти-ФНО, устекинумаб или ведолизумаб соответственно в течение шести месяцев до операции. В общей сложности у 317 (26,4%) пациентов было по крайней мере одно осложнение, из которых 123 (38%) были расценены как тяжелые (DINDOIII/IV). Новая операция потребовалась у 69 (5,7%) пациентов и вторичная стома у 23 (1,9%). Наблюдались три смерти (0,25%). Частота общих осложнений у био-наивных пациентов, получавших анти-ФНО, устекинумаб или ведолизумаб, составила соответственно 26,1%, 25,1%, 34,7% и 29,8%. Риск интраабдоминальных инфекционных осложнений в этих четырех группах составил соответственно 13,5%, 11,1%, 13,3% и 8,8%. При многофакторном анализе возраст [ОШ 1,02 (1,01-1,04); p=0,004], активность заболевания [OR, 8,36 (1,79 – 149); p=0,037], наличие абсцесса [ОШ 2,01 (1,25-3,20); p=0,004] и исходная стома [OR, 1,70 (1,10 -2,61); p=0,016] достоверно ассоциировались с интраабдоминальными инфекционными осложнениями. Наоборот, предоперационное энтеральное питание [ОШ, 0,12 (0,01 -0,59); p=0,040] было связано со снижением этого риска. Воздействие анти-ФНО [ОШ, 0,80 (0,51-1,24); p=0,31], устекинумаба [ОШ 1,17 (0,39-3,51); p=0,78] и ведолизумаба [ОШ 1,28 (0,32-5,17); p=0,72] в течение 3 мес до операции не были связаны с риском интраабдоминальных инфекционных осложнений.

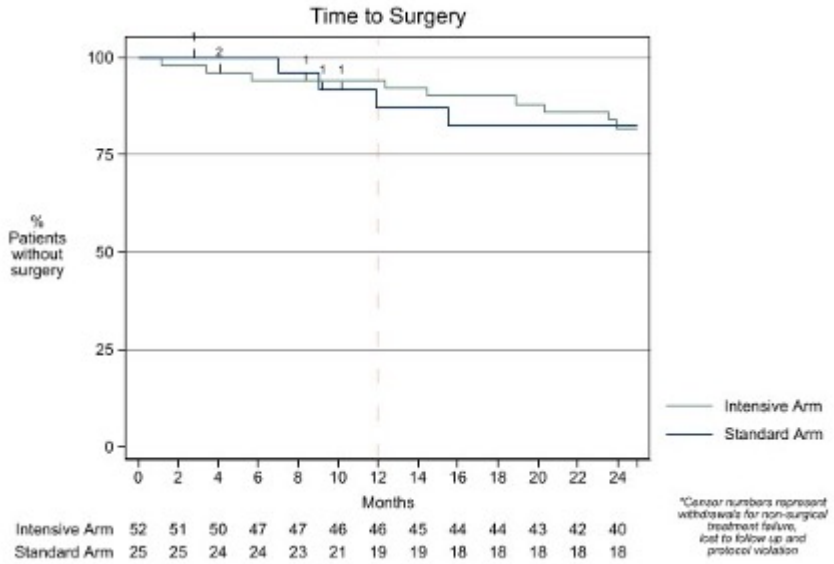
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В данной большой когорте у четверти пациентов, оперированных по поводу БК, возникло раннее послеоперационное осложнение, а у 10% — тяжелое осложнение. Предоперационное применение анти-ФНО, ведолизумаба или устекинумаба не было связано с повышенным риском ранних послеоперационных осложнений. Предоперационное энтеральное питание ассоциировалось со сниженным риском интраабдоминальных инфекционных осложнений.

DOP85 Два режима биологической терапии стриктурирующей болезни Крона:результаты рандомизированного контролируемого исследования STRIDENT.

Schulberg, J.; Hamilton, A.; Wright, E.K.; Holt, B.; Lovett, G. et al.

Пациентов с симптоматическими стриктурами болезни Крона и сопутствующим воспалением (повышенный уровень ФК и СРБ) оценивали с помощью визуализации (УЗИ кишечника и МРТ) и илеоколоноскопии. Для клинической оценки использовали шкалу обструктивных симптомов (OSS). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для индукции высокой дозы адалимумаба (160 мг еженедельно в течение 4 недель) с последующей дозой 40 мг два раза в неделю плюс тиопурин с увеличением дозы адалимумаба через 4 и/или 8 месяцев при наличии признаков продолжающегося воспаления по сравнению со стандартной дозой монотерапииадалимумабом. Первичной конечной точкой было улучшение OSS через 12 месяцев.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. 52 пациента были рандомизированы в группу интенсивного и 25 пациентов в группу стандартного лечения. 64/77 (83%) пациентов прошли оценку через 12 месяцев.Из них 59 (79,7%) продолжали принимать адалимумаб, 10 (13,5%) перешли на другой ГИБП и 5 (6,7%) прекратили биологическую терапию. Для пациентов, получавших адалимумаб через 12 месяцев, риск операции через 24 месяца составил 15%. Из пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг один раз в две недели в течение 12 месяцев, у 12 из 48 (25%) дозу повышали к 24 месяцам. Эндоскопическая баллонная дилатация, госпитализация или хирургическое вмешательство потребовались у 6 (8,1%), 14 (18,9%) и 13 (17,5%) соответственно; показатели не отличались между группами стандартного и интенсивного лечения (P = 0,982). Медиана времени до резекции кишечника составила 12,2 месяцев. У пациентов с клиническим ответом через 12 месяцев по сравнению с не ответившими на лечение вероятность операции через 24 месяца была ниже (9% против 42%, P = 0,003).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Клинический ответ на адалимумаб для структурирующей болезни Крона устойчив, при этом большинство пациентов продолжают принимать адалимумаб и избегают хирургического вмешательства в течение двух лет. Частота хирургических вмешательств не отличалась между

группами стандартной и интенсивной терапии. Клинический ответ на адалимумаб через 12 месяцев является важным предиктором хирургического вмешательства в будущем.

DOP82 Циклы биологического лечения болезни Крона

Noor, N.; Sousa, P.; Bettenworth, D.; Gomollon, F.; Lobaton, T

В настоящее время растет число лицензированных биологических препаратов для пациентов с болезнью Крона, но, учитывая стоимость долгосрочного поддерживающего лечения, а также некоторые опасения по поводу потенциальных побочных эффектов, возрастает интерес к факультативному прекращению биологической терапии у отдельных пациентов после периода устойчивой ремиссии. После отмены, в случаях рецидива, ограниченные, но обнадеживающие данные свидетельствуют о том, что ремиссия часто может быть восстановлена путем повторного лечения тем же биологическим агентом. Поэтому возникла концепция, в которой можно использовать циклы биологической терапии. Если бы эта стратегия лечения применялась в подгруппе пациентов с низким риском рецидива, циклическое лечение могло бы позволить снизить общую экспозицию препарата, но при этом обеспечить надлежащий контроль над заболеванием. Однако в настоящее время остается неопределенность в отношении баланса пользы и риска при использовании циклов биологической терапии у пациентов с болезнью Крона.

Группа экспертов ECCO разработала 14 консенсусных заявлений по теме циклов биологической терапии (биоциклирование), в которых оценивались различные аспекты прекращения и циклирования биологического лечения, включая риск рецидива после планового прекращения лечения, предикторы вероятного рецидива или ремиссии, безопасность, предпочтения пациентов и фармакоэкономические аспекты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При все большем внимании к предпочтениям пациентов, долгосрочной безопасности и затратам для некоторых пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии может быть рассмотрено прекращениебиологического лечения. В случае рецидива были получены обнадеживающие результаты при последующем повторном лечении тем же биологическим агентом. Тем не менее, существует потребность в дополнительных данных, подтверждающих возможность прекращения рутинного планового лечения и циклической терапии, особенно для новых биологических агентов.

OP08 Заживление слизистой оболочки с помощью ведолизумаба у пациентов с хроническим резервуаритом: данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EARNEST

Jairath, V.;Feagan, B.G;Silverberg, M.S;Danese, S;Gionchetti, P;Löwenberg, M;Bressler, B;Ferrante, M;Hart, A;Lindner, D;Escher, A;Jones, S;Shen, B;Travis, S.

Всего 98 пациентов прошли эндоскопическое обследование (VDZ n=48; PBO n=50). Наличие язв/эрозийна исходном уровне было выше у пациентов на VDZ с большим снижением к 14 и 34 неделям по сравнению с PBO. У большего количества пациентов, получавших VDZ, по сравнению с PBO, было достигнуто уменьшение площади изъязвленной поверхности, полное отсутствие изъязвлений/эрозий и ремиссии. На 14 неделе 16,7% пациентов имели заживление слизистой на VDZ по сравнению с 2,5%на PBO.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: терапия ведолизумабом была связана с лучшим контролем маркеров воспаления по сравнению с PBO, улучшением эндоскопических и гистологических результатов в слизистой оболочке резервуара, а также улучшенных результатах, о которых сообщили пациенты.

OP09 Частота долгосрочных колэктомий за 40 лет различных терапевтических эпох — результаты исследования когорты пациентов с ЯК в Западной Венгрии в период с 1977 по 2020 гг.

Lakatos, P.L.;Gonczi, L.;Lakatos, L.;Golovics, P.A.;Pandur, T.;David, G.;Erdelyi, Z.;Szita , I..

Были проанализированы данные 1370 пациентов с ЯК со средним периодом наблюдения 17 лет. Общая частота колэктомий составила 76/1370 пациентов за все время наблюдения.Частота колэктомий и течение заболевания изучались в трех разныхвременных периодах в зависимости от времени постановки диагноза ЯК; когорта A (1977–1995 гг.), когорта B (1996–2008 гг.) и когорта C (2009–2018 гг.).

Доля распространенного колита на момент постановки диагноза увеличивалась со временем (24,2%/24,3%/34,9% в когортах A/B/C; p=0,001), так же, как и частотаиммуносупрессивной терапии - (11,3%/20,9%/34,4%; p<0,001), и вероятность начала биологической терапии в течение 5 лет после постановки диагноза. Не было существенной разницы в кумулятивной вероятности прогрессирования заболевания от проктита до левостороннего колита/панколита или от левостороннего колита до панколита.

Кумулятивная вероятность колэктомии в общей популяции составила 4,1±0,6% через 10 лет, 6,3±0,8% через 20 лет и 8,8±1,2% через 30 лет. Статистически значимых различий в кумулятивной вероятности колэктомий между когортами A/B/C не было: 1,7±0,7%/2,2±0,6%/3,7±1,0% через 5 лет; 3,5±1,0%/3,9±0,8%/4,5±1,2% через 10 лет; и 6,9±1,4%/5,3±1,0% (группы A/B) через 20 лет.

Figure 1.

Biological therapy initiation after diagnosis
(N=1,370)

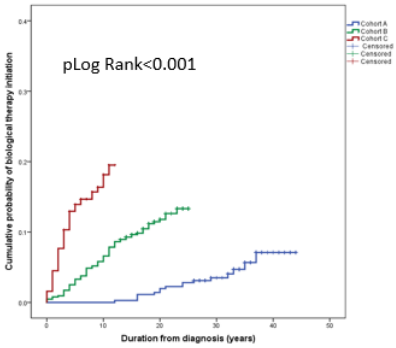


Figure 2.

Proximal disease progression (E1>E2/3 or E2>E3)
(N=997)

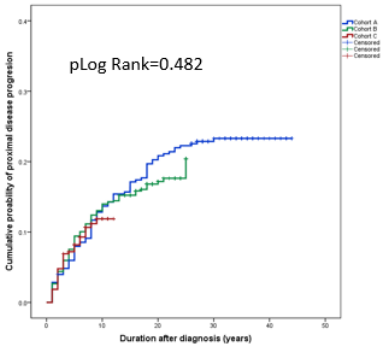
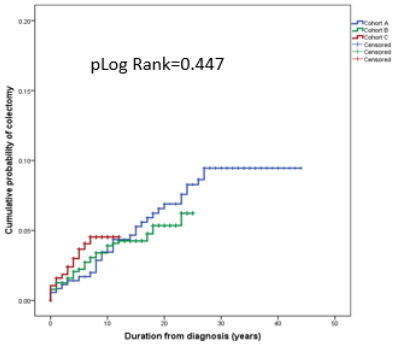


Figure 3.

Colectomy (N=1,370)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Никаких различий в прогрессировании заболевания и частоте колэктомии не наблюдалось у пациентов с ЯК в течение 40 лет, несмотря на более широкое использование иммуномодуляторов и биологической терапии.

OP22 Риск развития рака при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, начавшихся до 18 лет — общенациональное датское исследование 1980–2018 гг.

Ehrström, A.; Jansson, S.; Malham, M.; Wewer, V.

Изучена когорта пациентов, зарегистрированных в Датском национальном реестре с одним или несколькими из следующих диагнозов: ВЗК, ревматическое заболевание (РЗ) или аутоиммунное идиопатическое заболевание печени (АИЗП), диагностированных до достижения ими 18-летнего возраста. Каждый случай был сопоставлен с 10 контролями из фоновой популяции.

Выявлено 13 216 случаев:ВЗК- 44%, РЗ -55% и АИЗП - 2%, и 114 502 контроля. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 12,5 лет. Время наблюдения составило 11,1 и 10,5 лет для случаев и контроля соответственно. В целом риск развития рака в группе пациентов с ИВЗ по сравнению с фоновой популяцией составил **HR 2,1** (95% ДИ: 1,8-2,4), p<0,001, в том числе **для ВЗК - HR 2,4** (95% ДИ: 2,0–3,0), p<0,001 (колоректальный рак, рак печени, кожи и лимфома), **для РЗ - HR 1,6** (95% ДИ: 1,2–2,1), p= 0,002 (лимфопролиферативные рак), и **для АИЗП - HR 5,7** (95% ДИ: 2,5-13,1), p<0,001 (рак печени и кожи). Пациенты с множественными ИВЗ имели повышенный риск рака по сравнению с пациентами только с одним диагнозом (ОР 2,8 [95% ДИ: 1,9-4,1], p<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие ИВЗ было связан с двукратным увеличением риска рака, в частностиколоректального рака при ВЗК, рака печени и кожи при ВЗК и АИЗП и лимфопролиферативного рака при ВЗК и РЗ.

OP33 Результаты рандомизированного контролируемого исследования по оценке блокады интерлейкина-1 анакинрой у пациентов с острым тяжелым язвенным колитом (IASO)

Raine, T.; Vaja, S.; Subramanian, S.; Brezina, B.; Probert et al, (UK)

Проведено многоцентровое рандомизированное (1:1) плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы II блокады ИЛ-1 анакинрой, назначаемой вместе с внутривенными кортикостероидами взрослым пациентам, госпитализированным с подозрением или подтвержденным ASUC. Первичной конечной точкой была частота проведения медикаментозной (т.е.инфликсимаб/циклоспорин)«терапии спасения» или колэктомии в течение 10 дней после начала внутривенной терапии кортикостероидами. Вторичные исходы включали активность заболевания, время до клинического ответа, время до «терапии спасения», частоту колэктомий на 98-й день после внутривенного введения кортикостероидов и безопасность.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: 113 пациентов были рандомизированы, 55 — в группу плацебо и 58 — в группу анакинры. Частота медикаментозной или хирургической «терапии спасения» к 10-му дню была выше в группе анакинры, чем в группе плацебо (43% против 26%). Частота колэктомии к 98 дню была выше в группе анакинры (11% против 4%). Эти различия не были статистически значимыми, однако по рекомендации независимого комитета по мониторингу данных исследование было прекращено досрочно. В группе плацебо частота нежелательных явлений была выше, наиболее частым было обострение язвенного колита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследование показало, что добавление анакинры к текущему стандартному лечению кортикостероидами внутривенно у пациентов с ASUC не уменьшило потребность в неотложной терапии или колэктомии. Это говорит о том, что блокада ИЛ-1 не является терапевтической мишенью при ASUC. При лечении анакинрой проблем с безопасностью не возникало.

OP40 PRA023 продемонстрировал эффективность и безопасность в качестве индукционной терапии умеренного и тяжелого активного язвенного колита: результаты исследования фазы 2 ARTEMIS-UC

B. Sands, L. Peyrin-Biroulet, S. Danese, D.T. Rubin, S. Vermeire et al.

ФНО-подобный цитокин 1A (TL1A)является вышестоящим регулятором провоспалительных цитокинов и факторов фиброза. PRA023 представляет собой моноклональное антитело против TL1A, разработанное для лечения множественных воспалительных/фиброзных заболеваний с использованием подхода прецизионной медицины с сопутствующей диагностикой (CDx). Это плацебо-контролируемое, многоцентровое, двойное слепое исследование фазы 2 было направлено на оценку эффективности и безопасности PRA023 для индукционной терапии у взрослых с активным язвенным колитом (ЯК) средней и тяжелой степени.

МЕТОДЫ. Пациенты были стратифицированы по статусу предшествующего биологического воздействия (да/нет) и статусу CDx (да/нет) и рандомизированы 1:1 для получения плацебо или внутривенного введения PRA023 (1000 мг в 1-й день, 500 мг на 2-й, 6-й и 10-й неделях). Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на 12-й неделе.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 135 пациентов 60/67 (89,6%) в группе плацебо и 68/68 (100%) в группе PRA023 завершили 12-недельный индукционный период. Исходные характеристики пациентов были схожими. Значительно большая доля пациентов, получавших PRA023, достигла первичной конечной точки клинической ремиссии (26,5% PRA023 по сравнению с 1,5% плацебо, Δ 25,0%, p<0,0001) на 12-й неделе. Кроме того, значительно больше пациентов, получавших PRA023, достигли ключевой вторичной конечной точки -эндоскопического улучшения (36,8% PRA023 против 6,0% плацебо, Δ 30,8%, p<0,0001). Все остальные вторичные конечные точки также были достигнуты. Частота нежелательных явлений (НЯ), возникших на фоне лечения, была одинаковой в двух группах, при этом в группе PRA023 не было серьезных НЯ или НЯ, приведших к отмене исследуемого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. PRA023 был эффективен с благоприятной переносимостью для индукции клинической ремиссии и эндоскопического улучшения при ЯК средней и тяжелой степени активности. Для подтверждения этих результатов будет проведено исследование фазы 3.

OP37 Возможна ли отмена ингибитора ФНО-а у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии без увеличения риска рецидива? Результаты рандомизированного клинического исследования GETECCU (EXIT)

Chaparro, M.; GarcíaDonday, M.; Riestra, S.; Lucendo, A.J.; Benítez, J.M.;Navarro-Llavat, Metal.

Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование. Пациенты с язвенным колитом (ЯК) или болезнью Крона (БК) в стадии клинической ремиссии в течение > 6 месяцев были рандомизированы для продолжения терапии анти-ФНО (ИНФ, АДА)- группа продолжения (ГП) или для ее отмены- группа отмены (ГО).Пациентов наблюдали до 12 месяцев или до момента клинического рецидива, в зависимости от того, что наступило раньше.

Цели: Первичная: сравнить частоту клинической ремиссии через 1 год у пациентов, прекративших лечение анти-ФНО, и у тех, кто продолжает лечение. Вторичные цели: влияние отмены анти-ФНО на безрецидивное время, заживление слизистой оболочки и безопасность; выявить прогностические факторы рецидива.

140 пациентов были рандомизированы и составили когорту ITT: 70 были распределены в ГП и 70 - в ГО. Доли пациентов, у которых сохранялась клиническая ремиссия -84%в ГП по сравнению с 76% в ГО. Пропорции пациентов, у которых не было значительных эндоскопических ухудшений в конце наблюдения, были одинаковыми между группами. Только доля пациентов с ФК >250 мг/г была выше в группе отмены к концу наблюдения. У одного и того же процента пациентов в обеих группах было хотя бы одно нежелательное явление (69%). Доли пациентов с серьезными нежелательными явлениями также былисопоставимыми между группами (4% в ГП против 7% в ГО).

Figure 3.a. Clinical remission at the end of follow-up.

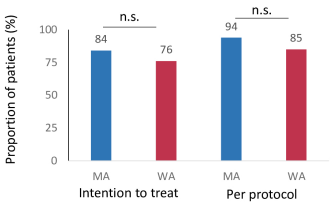


Figure 3.b. Relapse during follow-up.

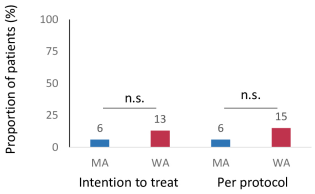


Figure 3.c. Significant endoscopic lesions at the end of follow-up.

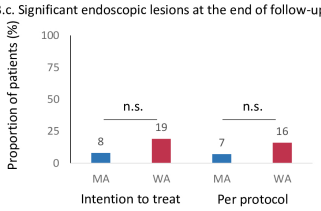
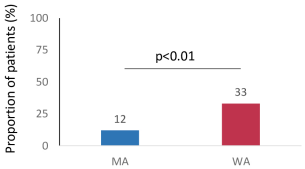


Figure 3.d. Faecal calprotectin >250 µg/g at the end of follow-up (per protocol análisis).



n.s.: p>0.05; MA, maintenance arm; WA, withdrawal arm.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отмена анти-ФНО у отдельных пациентов с ВЗК в клинической, эндоскопической и рентгенологической ремиссии может быть осуществима без увеличения риска клинического рецидива. Необходимо длительное наблюдение за такими пациентами.

OP36 Сравнительная эффективность устекинумаба и анти-ФНО при болезни Крона с корректировкой шкалы предрасположенности: результаты исследования RUN-CD

Bokemeyer, B.;Plachta-Danielzik, S.;Deppe, H.;Mohl, W.;Teich, N.;Hoffstadt, M.;Schweitzer, A. et al.

В рамках регистра RUN-CD в 44 центрах с опытом лечения ВЗК по всей Германии в период с 2017 по 2020 г. был зарегистрирован 901 пациент с болезнью Крона, проходящих недавно начатую терапию биологическими препаратами, с последующим наблюдением в течение 3 лет.

Выборка состояла из 550 пациентов с болезнью Крона. Клиническая ремиссия (HBI ≤ 4) была предопределенной конечной точкой на 24-м месяце, и, кроме того, смена биопрепаратов рассматривалась как неблагоприятный исход.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Было включено 308 УСТ (наивные: 27) и 242 анти-ФНО (наивные: 162) пациентов -АДА: 61,2%, ИНФ: 38,8%. Количество переключений в течение 24 месяцев было значительно ниже на УСТ, чем на анти-ФНО (27,6% против 37,1%; p=0,038) и особенно на ИНФ(27,6% против 46,7%; p=0,003). Клиническая ремиссия через два года статистически не отличалась для обеих групп (51,2% против 54,4) (численно выше у пациентов, ранее не получавших УСТ, по сравнению с пациентами, получавшими анти-ФНО, без статистической значимости).

Показатели ремиссии были одинаковыми для УСТ и АДА, в то время как они были значительно выше для УСТ по сравнению с ИНФ (54,4% против 37,9%; p = 0,008), а также значительно выше для АДА по сравнению с ИНФ (58,2% против 37,9%, p = 0,003). В качестве признака улучшения качества жизнинаблюдалось значительное увеличение EQ-VAS в обеих группах лечения(+14,2 против +12,3; p=0,147).

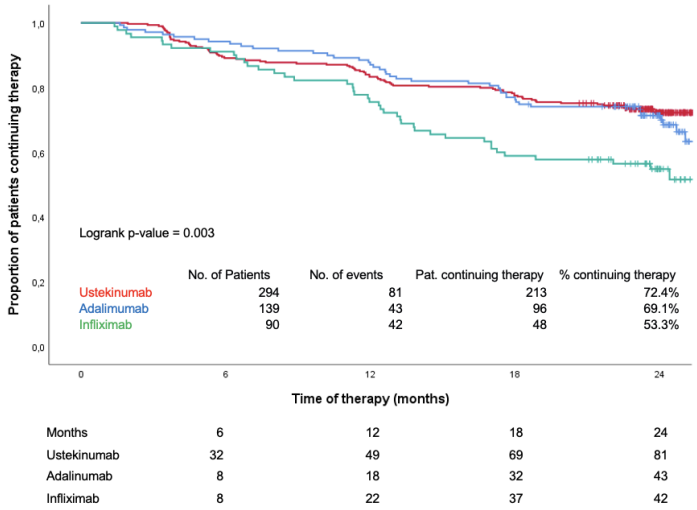


Figure 1. Kaplan-Meier curve with CD patients showing the two-year maintenance-phase percentage of continued ustekinumab, adalimumab, and infliximab users over time

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В этом проспективном двухлетнем сравнении данных реальной клинической практики клиническая ремиссия была значительно выше на терапииУСТ по сравнению с ИНФ, и выше на АДА, чем на ИНФиз-за более частых переключений в группе ИНФ. Учитывая результаты эффективности УСТ и доказанный благоприятный профиль безопасности, УСТ можно считать таргетной терапией первой линии при БК.

OP15 Эффективность устекинумаба при язвенном колите в течение 4 лет: окончательные клинические и эндоскопические результаты долгосрочной фазы программыUNIFI

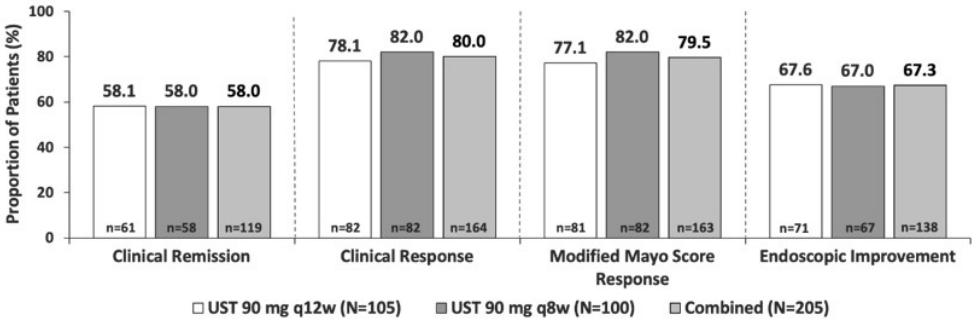
Danese, S.;Afif, W.;Abreu, M.;Sandborn, W.;Miao, Y.;Zhang, H.;Panaccione, R.

523 пациента, ответивших на внутривенную индукцию УСТ, были рандомизированы для подкожной поддерживающей терапии: 175 плацебо (ПВО); 172 УСТ 90 мг каждые 12 недель; 176 УСТ 90 мг каждые 8 недель. В общей сложности 284 пациента завершили неделю 44 и продолжили лечение в LTE. Начиная с 56-й недели, рандомизированные пациенты с ухудшением ЯК могли получить корректировку дозы.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди 205 пациентов, которые были рандомизированы для УСТ на исходном уровне и продолжали лечение в LTE, у которых либо были данные по шкале Мейо (включая эндоскопию) на 200 неделе, либо у которых была неудача лечения, 58,0% находились в клинической ремиссии, 80,0% имели в клинический ответ, 79,5% имели ответ по модифицированной шкале Мейо и 67,3% показали эндоскопическое улучшение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Среди пациентов с умеренным или тяжелым ЯК, которые продолжали лечение УСТ, примерно 2/3 или более находились в клинической ремиссии, имели клинический ответ и/или продемонстрировали эндоскопическое улучшение через 4 года.

Figure 1. Clinical and endoscopic outcomes after 4 years of UST treatment in the UNIFI LTE study[a,b,c,d]



Abbreviations: AE=adverse event; LTE=long-term extension; q8w=every 8 weeks; q12w=every 12 weeks; UC=Ulcerative Colitis; UST=ustekinumab; wk=week.

[a] Patients were included in their randomised group at maintenance wk0 regardless of whether they had a dose adjustment during the LTE.

[b] Only includes patients who had observed endoscopy subscore at wk200 and patients who had treatment failure (i.e., an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of therapeutic effect or due to an AE of worsening of UC) prior to wk200.

[c] Based on local endoscopy subscore.

[d] Patients who had treatment failure prior to wk200 were not considered to have achieved the endpoint.

OP16 Эндоскопические и клинические результаты применения упадацитиниба у пациентов с активной болезнью Крона в зависимости от количества и типа предшествующих биологических препаратов

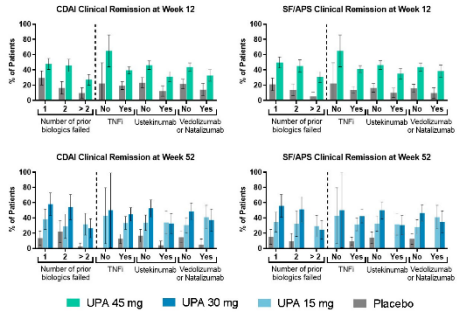
Peyrin-Biroulet, L.; Parkes, G.;Rodríguez, C.;Siffledeen, J.;Wright, J.;Broide, E.;Ford, S.;Lacerda, A.P.;Oomen, J.;Garrison, A.;Berg, S.;Rubin, D.T.

В 2-х индукционных исследованиях, U-EXCEL (NCT03345849) и U-EXCEED (NCT03345836), пациенты с БК средней и тяжелой степени получали пероральную терапию УПА в дозе 45 мг один раз в день или плацебо (ПБО) в течение 12 недель. Пациенты, достигшие клинического ответа на индукцию УПА, были повторно рандомизированы в поддерживающем исследовании U-ENDURE (NCT03345823) для получения УПА 15 мг один раз в день, УПА 30 мг один раз в день или ПБО в течение 52 недель. В этом анализе оценивались клинические, эндоскопические исходы и безопасность у пациентов с предшествующей биологической терапией по количеству и типу неэффективных ГИБП. Данные исследований U-EXCEL и U-EXCEED были объединены.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Исходно характеристики пациентов (n = 733) были сходными для УПА и ПЦБ в каждой подгруппе по количеству предшествующих ГИБП (1, n = 279; 2, n = 223; >2, n = 231); пациенты, которые ранее получали ≥ 2 ГИБП, имели большую продолжительность заболевания (медиана, годы: 1, 6,2; 2, 9,4; >2, 12,9) и чаще использовали стероиды (1, 27,7%; 2, 40,4%; >2, 45,0%).

Частота ответабыла выше у пациентов, у которых меньшее количество ГИБП оказалось неэффективным. При анализе по типу предшествующего ГИБП (иФНО; устекинумаб; ведолизумаб или натализумаб), доля пациентов, у которых были достигнуты клинические и эндоскопические результаты, была несколько выше среди тех, кто не подвергался предварительному воздействию каждого биологического препарата. НЯ возникали с более высокой частотой у пациентовс несколькимиГИБПв анамнезе - как в группах лечения ПБО, так и в группах лечения УПА. НЯ, представляющие особый интерес, возникали с одинаковой частотой в подгруппах. Сообщений о немеланомном раке кожи, тяжелых сердечно-сосудистых событиях или венозных тромбоэмболических явлениях не было.

Figure 1. Clinical Remission at Week 12 and Week 52 by Number and Type of Biologic Therapies Failed



APS, abdominal pain score; CD, Crohn's disease; CDAI, CD Activity Index; SF, very soft or liquid stool frequency; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor; UPA, upadacitinib.
CDAI clinical remission: CDAI < 150.
SF/APS clinical remission: average daily very soft or liquid SF ≤ 2.8 and average daily APS ≤ 1.0 and both not greater than baseline.
Most patients (n = 704) had inadequate response or intolerance to a TNFi; efficacy rates for patients with no prior TNFi (n = 29) should be interpreted cautiously due to small sample sizes.
At baseline of induction, prior ustekinumab was reported for 272 patients; prior vedolizumab/natalizumab was reported for 220 patients.
Patients exposed to ustekinumab, vedolizumab, or natalizumab may have also had inadequate response or intolerance to TNFi.
Error bars represent 95% confidence intervals.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Клинические и эндоскопические улучшения наблюдались при индукции и поддерживающей терапии УПА у пациентов с БК средней и тяжелой степени, независимо от

количества и типа предшествующих неэффективных биологических препаратов; большая эффективность и меньше НЯ наблюдались у пациентов с меньшим количеством ГИБП в анамнезе.

DOP44 Тофацитиниб в сравнении с кортикостероидами для индукции ремиссии при умеренно активном язвенном колите (ORCHID)

SinghD.M., A.;Midha, V.;Mahajan, R.;Kaur, K.;Singh, D.;Sood, A.

Рандомизированное пилотное исследование с активным контролем в параллельных группах, в котором сравнивалась эффективность и безопасность кортикостероидов и тофацитиниба в индукции ремиссии у взрослых с умеренно активным ЯК (общая оценка по шкале Мейо 6–9). Пациенты были рандомизированы для получения КС (преднизолон, начальная доза 40 мг в день с постепенным снижением дозы на 5 мг каждую неделю в течение 8 недель) или тофацитиниба (10 мг два раза в день) в течение 8 недель. Первичной конечной точкой была комбинированная ремиссия (определяемая как общий балл Мейо ≤2, с эндоскопической субоценкой 0 и фекальным кальпротектином<100 мкг/г) через 8 недель. Также оценивали клиническую ремиссию (определяемую как клиническая оценка Мейо ≤2) и клинический ответ (определяемый как снижение на 30% клинической оценки Мейо по сравнению с исходным уровнем или более и на 3 или более баллов, наряду с подшкалой ректального кровотечения 0 или 1 или снижением подшкалы ректального кровотечения на 1 балл или более) на 8-й неделе. Последующие оценки эффективности и безопасности проводились через 2, 4 и 8 недель.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 78 пациентов (средний возраст 37,78 ± 13,94 года, 42 [53,84%] мужчины; 43 — в группу тофацитиниба и 35 — в группу кортикостероидов). На 8-й неделе значимой разницы в доле пациентов, достигших комбинированной ремиссии в двух группах лечения, не было (7 из 43, 16,28% в группе тофацитиниба по сравнению с 3 из 35, 8,57% в группе КС; p = 0,31). Клиническая ремиссия на 8-й неделе была достигнута у 18 из 43 (41,86%) пациентов, получавших тофацитиниб, и у 13 из 35 (37,14%) пациентов, получавших КС (p=0,67). Клинический ответ наблюдался у 28 из 43 (65,12%) и 25 из 35 (71,42%) пациентов в группах тофацитиниба и КС соответственно (p=0,55). Не наблюдалось различий в среднем количестве дней, необходимых для достижения симптоматической ремиссии между двумя группами (10[IQR7-18,75] и 10[IQR 5-12,5] дней для тофацитиниба и КС соответственно; p=0,25). По одному пациенту в группахтофацитиниба и КС прекратили лечение из-за развития туберкулеза легких и пустулезного акне соответственно. У одного пациента, получавшего тофацитиниб, развился опоясывающий герпес. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с умеренно активным язвенным колитом невыявлено различий между эффективностью и безопасностью тофацитиниба и кортикостероидов для индукции ремиссии. Тофацитиниб можно использовать в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии при умеренно активном ЯК.

DOP43 Расширенная индукция в исследовании TrueNorthOLE: эффективность озанимода у био-наивных пациентов и у пациентов, ранее получавших ГИБП.

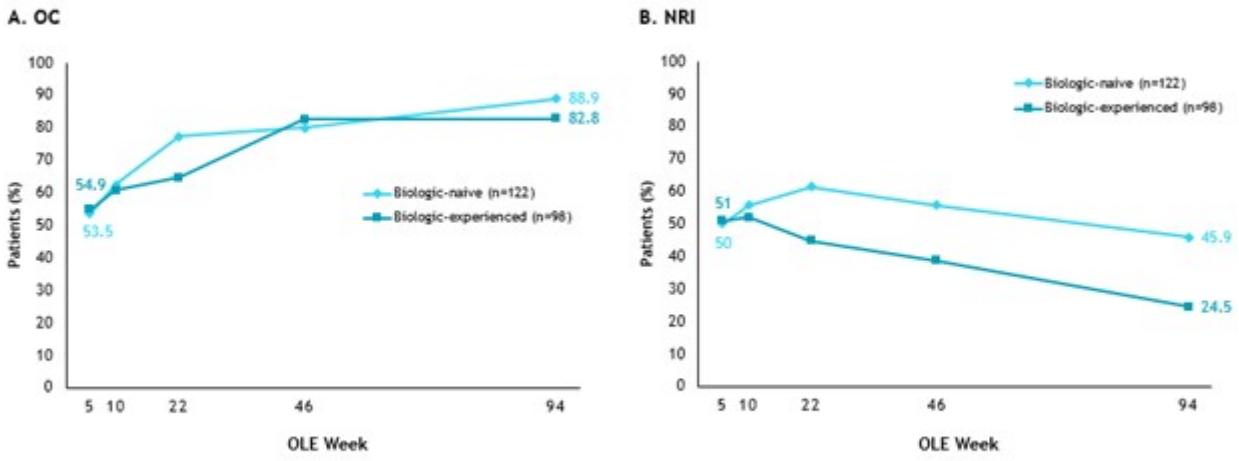
Dignass, A.;Regueiro, M.;Colombel, J.F.;Jain, A.;Canavan, J.B.;Wu, H.;Lawlor, G.;Osterman, M.T.;Vermeire, S.;Rubin, D.T.

Пациенты, не ответившие на озанимодна 10-й неделе, вошли в открытую фазу. Данные были проанализированы у пациентов с предшествующим биологическим воздействием и без него на исходном уровне.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Проанализировано 220 пациентов(биологически наивные, n = 122; после ГИБП, n = 98). Активность заболевания на исходном уровнебыла одинаковой.

Около половины пациентов в обеих группах достигли симптоматического клинического ответа на 5 неделе, при этом более высокая доля пациентов, ранее не получавших ГИБП, сохраняла ответ до 94 недели.

Figure 1. Symptomatic clinical response[a] by prior biologic exposure in delayed responders to ozanimod by (A) OC and (B) NRI analyses



Note: Denominators for the observed cases were based on the numbers of patients who completed OLE Weeks 46 or 94 and had data available for the endpoints in question. Denominators for the NRI analysis were based on the number of patients with and without endpoint assessments at OLE Weeks 46 and 94. [a]Symptomatic clinical response was defined as a reduction from baseline in the partial Mayo score of ≥1 point and ≥30% and a ≥1-point decrease in RBS or absolute RBS ≤1.
NRI, nonresponder imputation; OC, observed case; OLE, open-label extension; RBS, rectal bleeding subscore.

Более высокая доля био-наивных пациентовсохраняла симптоматическую клиническую ремиссию 94 недели, а также достигли всех клинических, эндоскопических и гистологических конечных точек на46 неделе по сравнению с пациентами, ранее проходившими ГИБТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Как биологически наивные, так и опытные клинические пациенты, не ответившие на озанимод в конце индукции, продемонстрировали ответ на расширенную индукцию озанимодом. Отсроченный ответ сохранялся до 2 лет при непрерывном лечении озанимодом в обеих группах, при этом более высокая доля была достигнута у пациентов, ранее не получавших лечения.

DOP39 Эндоскопические, гистологические и комбинированные исходы при повторном назначении озанимода после временного прекращения: 2-летний промежуточный анализ открытого расширенного исследования True North

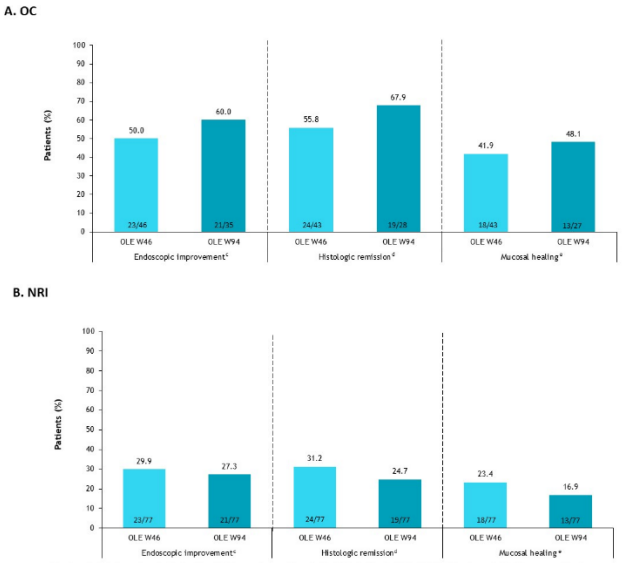
Vermeire, S.;Dignass, A.;Colombel, J.F.;Jain, A.;Canavan, J.B.;Wu, H.

Пациенты, ответившие на 10-недельную индукционную терапию озанимодом, были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 в группу озанимода (n=230) или плацебо (n=227); этот промежуточный анализ OLE включал всех пациентов, у которых случился рецидив, принимавший плацебо во время поддерживающей фазе, и повторно начавший озанимод в OLE. Конечные точки включали процент пациентов с эндоскопическим улучшением (эндоскопическая подшкала ≤1 балла), гистологической ремиссией (оценка по индексу Гебо<2) и заживлением слизистой оболочки (эндоскопическая подшкала ≤1 балл и оценка по индексу Гебо<2) на 46-й и 94-й неделях OLE.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. У 34% пациентов, рандомизированных в группу плацебо, наблюдался рецидив заболевания в поддерживающей фазе. Среднее время до рецидива составило 12,7 недели. На 46-й неделе OLE эндоскопическое улучшение, гистологическая ремиссия и заживление слизистой были достигнуты у 50%, 56% и 42% пациентов соответственно. Доли пациентов, достигших этих конечныхточек увеличились до 60%, 68% и 48%, соответственно, к 94-й неделе OLE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов, перенесших рецидив заболевания после повторной рандомизации в группу плацебо, повторное назначение озанимода было связано с восстановлением ответа и долгосрочными эндоскопическими и гистологическими улучшением, включая гистологическую ремиссию и заживление слизистой оболочки. Эти данные свидетельствуют о том, что пациентам, у которых наблюдается рецидив заболевания при временном прекращении приема озанимода,возобновление лечения возможно.

Figure. Proportions of patients with improvement in endoscopic and histologic endpoints at 46 and 94 weeks after reinitiating treatment with ozanimod following disease relapse while on placebo during the True North OLE maintenance period by (A) OC[a] and (B) NRI analyses[b]



[a]The denominator is the number of patients with endpoint assessed at specific endpoint. [b]Patients without sufficient data to determine endpoint status were considered nonresponders and were included in the denominator. [c]Mayo endoscopy score ≤1. [d]Geboes Index score <2.0 and absence of neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria and no increase in eosinophils, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue in the same patient. [e]Endoscopic improvement + histologic remission.
NRI, nonresponder imputation; OLE, open-label extension; W, Week.

DOP42 Эффективность этразимода в отношении облегчения симптомов у пациентов с язвенным колитом: анализ исследований 3 фазы ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12

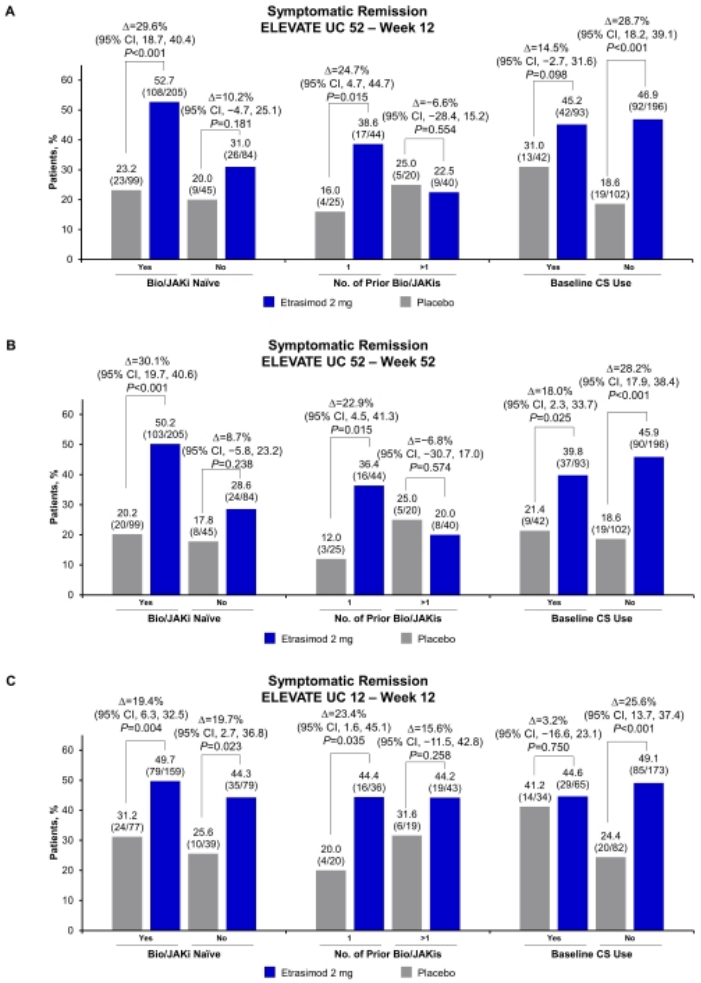
Chaparro, M.;Armuzzi, A.;Irving, P.M.;Allez, M.;Dubinsky, M.C.;Sands, B.E.;Goetsch, M. Et al.

Этразимод представляет собой пероральный селективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1,4,5 (S1P1,4,5) для приема один раз в день, разработанный для лечения ЯК средней и тяжелой степени активности. В исследованиях ELEVATEUC 52 (NCT03945188) и ELEVATEUC 12 (NCT03996369) пациенты (16–80 лет) были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема этразимода 2 мг один раз в сутки или плацебо (PBO). В ELEVATEUC 52 использовалась сквозная схема лечения, включающая 12-недельный индукционный период, за которым следовал 40-недельный поддерживающий период. ELEVATEUC 12 включал 12-недельный индукционный период. Ключевой вторичной конечной точкой была доля пациентов с симптоматической ремиссией (SF = 0 [или = 1 со снижением на ≥ 1 балла по сравнению с исходным уровнем] и RB = 0) на 12-й и 52-й неделе. ПодшкалыRB и SF, достижение симптоматической ремиссии, полная симптоматическая ремиссия (SF = 0 и RB = 0) и симптоматический ответ (снижение ≥30% от исходного уровня в комбинированных подшкалахRB/SF) оценивались при каждом посещении.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Большее количество пациентов, получавших этразимод, по сравнению с пациентами, получавшими ПВО, достигли симптоматической ремиссии к 2-й неделе в ELEVATEUC 52 (15,3% против 8,9%; P = 0,049) и к 4-й неделе в ELEVATEUC 12 (27,5% против 16,1%; P = 0,007). Симптоматическая ремиссия увеличивалась у пациентов, получавших этразимод, по сравнению с пациентами, получавшими ПВО, в каждый момент времени на протяжении 12-й недели как в ELEVATEUC 52 (46,0% против 21,5%; P<0,001), так и в ELEVATEUC 12 (46,8% против 29,5%; P=0,001) и сохранялась до 52-й недели в ELEVATEUC 52 (43,4% против 18,5). %; P<0,001). Достижение симптоматического ответа и значительное улучшение подшкалRB и SF началось уже на 2-й или 4-й неделе для этразимода по сравнению с ПВО в ELEVATEUC 12 и ELEVATEUC 52 соответственно. Значительная разница в полной симптоматической ремиссии была достигнута на 4-й неделе в обоих исследованиях. Анализ симптоматической ремиссии в подгруппах показал тенденцию к большей пользе у пациентов, ранее не получавших ГИБП/JAKi, и у пациентов с 1 предшествующимГИБП/JAKi (по сравнению с >1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В этом анализе симптоматическое улучшение было достигнуто у большей части пациентов, получавших этразимод по сравнению с ПВО, уже на 2-й неделе и сохранялось до 52-й недели. На 2-й неделе наблюдался симптоматический ответ и улучшения по подшкалам RB и SF. Наибольшие преимущества были отмечены у пациентов, которые ранее не получалиГИБП/JAKi или получали 1 ГИБП/JAKi.

Figure 2. Symptomatic Remission by Subgroup at **(A)** Week 12 and **(B)** Week 52 in ELEVATE UC 52 and at **(C)** Week 12 in ELEVATE UC 12[a]



Bio/JAKi, biologic/Janus kinase inhibitor; CS, corticosteroid; UC, ulcerative colitis.

[a] Full Analysis Set (MMS 4-9). Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders. Estimates are from a Cochran-Mantel-Haenszel test within each subgroup, stratified by study stratification factors. Difference (Δ in %) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. The 2-sided *P* value is to test the hypothesis of the risk difference being 0. *P* values are nominal.

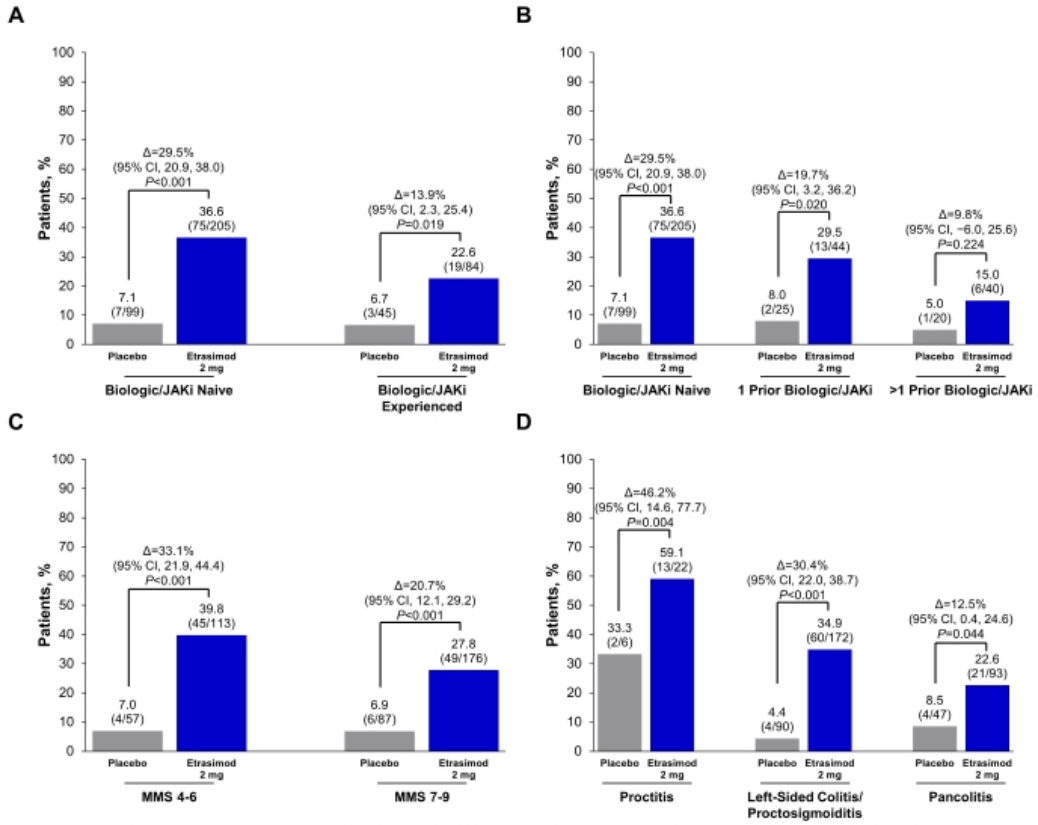
DOP41 Достижение клинических конечных точек без кортикостероидов на терапии этразимодом у пациентов с язвенным колитом: анализ фазы 3 исследования ELEVATE UC 52

Sands, B.E.; Rubin, D.T.; Panés, J.; Gecse, K.B.; Leung, Y.; Goetsch, M.

Достижение ремиссии без кортикостероидов (КС) является важным долгосрочным исходом при язвенном колите.В исследовании ELEVATE UC 52 (NCT03945188) субъекты (16–80 лет) с активным ЯК средней и тяжелой степени были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема этразимода 2 мг один раз в сутки или плацебо (PBO). В ELEVATE UC 52 использовалась сквозная схема лечения, включающая 12-недельный индукционный период, за которым следовал 40-недельный поддерживающий период. При включении в исследование субъектам разрешалось одновременное лечение кортикостероидами (преднизон [≤20 мг/день], будесонид [≤9 мг/день] или эквивалент]) при условии, что они получали стабильную дозу за 4 недели до скрининговой эндоскопии. Снижение дозы КС началось после индукционного периода. В этом суб-анализе сообщается о достижении клинической ремиссии без КС (определяемой как отсутствие воздействия КС в течение 12 недель непосредственно перед неделей 52), эндоскопическом улучшении без КС и симптоматической ремиссии без КС на 52 неделе в популяции ELEVATE UC 52, а также о клинической ремиссии без КС в заранее определенных подгруппах.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Значительно большая часть пациентов, получавших этразимод, имели клиническую ремиссию без КС (32,1% [88/274] против 6,7% [9/135]; P<0,001), эндоскопическое улучшение без КС (36,9% [101/274] против 10,4% [14/135]; P<0,001) и симптоматическую ремиссию без КС(43,4% [119/274] против 18,5% [25/135]; P<0,001) на 52-й неделе по сравнению с ПВО. Подгрупповой анализ клинической ремиссии без КС продемонстрировал эффективность в подгруппах, включая предыдущее воздействие ГИБП/JAKi, количество предшествующих ГИБП/JAKi (0, 1 или >1), тяжесть заболевания на исходном уровне (MMS 4-6 или 7-9) и распространенность заболевания (проктит, левосторонний колит/проктосигмоидит или панколит). Наблюдалась тенденция к большей пользе у пациентов, которые ранее не принимали ГИБП/JAKi или получали 1 ГИБП/JAKi по сравнению с >1.

Figure 2. Achievement of CS-Free Clinical Remission[a,b] at Week 52 Across Subgroups of **(A)** Previous Exposure to Biologic/JAKi Therapy (no/yes), **(B)** 0, 1, and >1 Previous Biologic/JAKi, **(C)** Baseline Disease Activity (MMS 4-6 or 7-9), and **(D)** Extent of Disease



CS, corticosteroid; ES, endoscopic subscore; JAKi, Janus kinase inhibitor; MMS, modified Mayo score; RB, rectal bleeding; SF, stool frequency; UC, ulcerative colitis.
[a] Full Analysis set (MMS 4-9). Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders. Estimates are from a Cochran-Mantel-Haenszel test within each subgroup, stratified by study stratification factors. Difference (Δ in %) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. The 2-sided *P* value is to test the hypothesis of the risk difference being 0. *P* values are nominal.
[b] CS-free clinical remission is defined as subjects in remission at week 52 with no use of CS for at least the last 12 study weeks immediately before week 52. Clinical remission is defined as an SF subscore =0 (or =1 with a ≥1-point decrease from baseline), RB subscore =0, and ES ≤1 (excluding friability).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В исследовании ELEVATE UC 52 большая часть пациентов, получавших этразимод, достигла клинической ремиссии без КС, эндоскопического улучшения без КС и симптоматической ремиссии без КС на 52-й неделе по сравнению с ПВО. Примечательно, что все пациенты ELEVATE UC 52, которые находились в клинической и симптоматической ремиссии на 52-й неделе, не получали КС.