



Falk Gastro-Info

08-09/2017



Редакторы: PD Dr. Peter Hasselblatt, Head of the Freiburg Outpatient Clinic for Ileal Diseases, D Dr. Christoph Neumann-Haefelin, Head of the Freiburg Liver Center, Medical University Clinic of Freiburg, D-79106 Freiburg i. Br. (Germany)

Перевод: к.м.н А.Ю. Соколов, кафедра фармакологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Видео

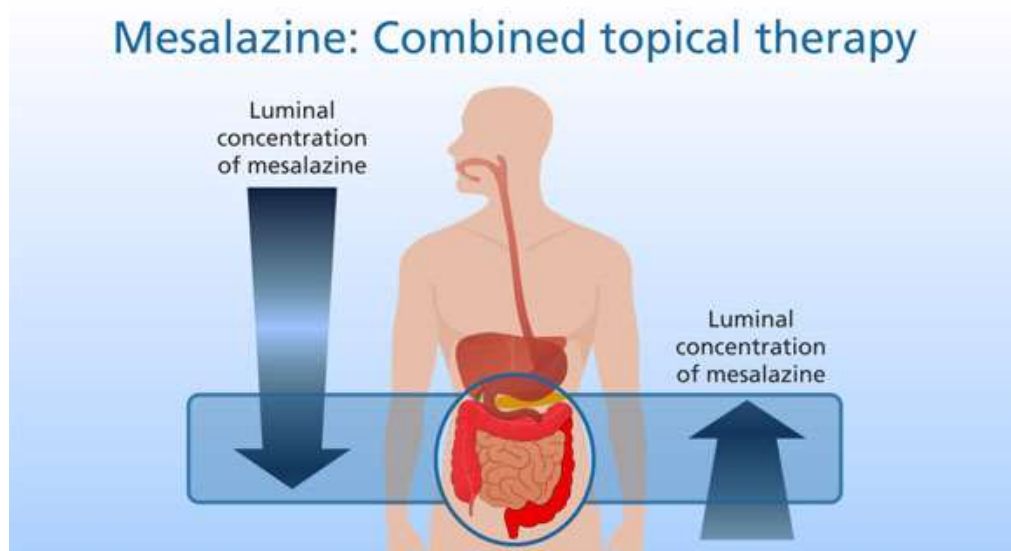
Месалазин: перорально, ректально или оба способа введения?

Video report presented by Professor Dr. Wolfgang Kruis, Ev. Krankenhaus Kalk, Cologne, Germany, at the Symposium 205 “New Treatment Targets in Gut and Liver Diseases”, October 21 – 22, 2016 in Lucerne, Switzerland.

© Falk Foundation e.V., Freiburg. All rights reserved.

Резюме

В октябре 2016 г при финансовой поддержке Falk Foundation прошел симпозиум под названием «Новые терапевтические мишени при заболеваниях кишечника и печени». Основной темой было обсуждение оптимизации использования доказанных терапевтических опций при лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника. Профессор Wolfgang Kruis из Кельна рассказывал о важности месалазина при лечении язвенного колита (ЯК). В течение десятилетий использование этого препарата являлось стандартом терапии ЯК. Активное вещество проявляет местный противовоспалительный эффект. Однако возможности лечения, предоставляемые комбинированием перорального приема и ректального введения месалазина, до сих пор оптимально не реализуются. В частности, при дистальной локализации очагов поражения ректальное назначение в сочетании с пероральным введением месалазина показано для обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Ректальные формы обеспечивают достаточно высокую концентрацию активного вещества в различных сегментах нисходящей ободочной кишки. Клиническая симптоматика ЯК является главным образом результатом воспаления в этих участках кишечника. С помощью комбинации перорального и ректального месалазина можно воздействовать на все отделы толстой кишки, поэтому даже при обширном ЯК эффективная противовоспалительная терапия месалазином легко достижима. Результаты клинических исследований подтверждают, что комбинирование перорального приема и ректального введения месалазина демонстрирует повышение эффективности лечения распространенного ЯК. Частота ремиссии становилась выше и отмечалось существенное клиническое улучшение после 4 и 8 недель с дополнительным применением ректального месалазина. Стандартная терапия ЯК месалазином может быть в дальнейшем оптимизирована. Дополнительная эффективность от комбинированного назначения перорального и ректального месалазина до сих пор не полностью используются в клинической практике. Пациенты могут выиграть от применения указанной комбинации. Клинические исследования демонстрируют увеличение частоты ремиссии и существенное клиническое улучшение при назначении комбинированного лечения.



Нажмите ссылку для перехода на просмотр видео (видео на английском языке)

http://media.falkfoundation.de/fileadmin/media/Luzern_ENG_V6_mittel.mp4



Gastroenterology. 2017;152(5):1031–41.e2

Blixt T, Gradel KO, Homann C, Seidelin JB, Schønning K, Lester A, Houlind J, Stangerup M, Gottlieb M, Knudsen JD

Бессимптомные носители способствуют распространению нозокомиальной инфекции *Clostridium difficile*: когортное исследование 4508 пациентов [Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: A cohort study of 4508 patients]

Введение и цели: несмотря на многочисленные попытки работников здравоохранения снизить риск передачи, нозокомиальные инфекции *Clostridium difficile* продолжают представлять большую проблему. Бессимптомные носители *C. difficile* могут распространять эту инфекцию другим пациентам. Авторы исследовали вклад бессимптомного носительства в развитие нозокомиальной клостридиальной инфекции.

Методы: было проведено популяционное проспективное когортное исследование в 2 университетских клиниках Дании. С 1 октября 2012 г по 31 января 2013 г все пациенты при поступлении подвергались скринингу на наличие в кишечнике токсигенной *C. difficile*. Результаты обследования были неизвестны пациентам, персоналу и исследователям. Во время госпитализации участники находились под ежедневным наблюдением: отслеживались их контакты в палатах и комнатах пациентов. Первичными исходами были частота клостридиальной инфекции у пациентов, контактировавших и не контактировавших с носителями, а также факторы, ассоциированные с передачей инфекции.

Результаты: инфекция *C. difficile* была выявлена у 2.6% пациентов, не контактировавших с носителями, и у 4.6% пациентов, находившихся с ними в одной больничной палате (отношение шансов для инфицирования в случае контакта с носителем, 1.79; 95% доверительный интервал: 1.16–2.76). Длительность нахождения в контакте коррелировала с риском клостридиальной инфекции, от 2.2% в самом нижнем квартиле до 4.2% в наиболее высоком квартиле контактировавших пациентов ($p = 0.026$). Сочетание интенсивности контакта с носителями и длительности госпитализации, по-видимому, оказывает аддитивный эффект на риск заражения *C. difficile*.

Заключение: в популяционном проспективном когортном исследовании в Дании авторы обнаружили, что нахождение в стационарах бессимптомных носителей токсигенной *Clostridium difficile* повышает риск инфицирования других пациентов.

Dr. T. Blixt, Department of Gastroenterology, Frederiksberg Hospital, Nordre Fasanvej 57, 2000 Frederiksberg, Denmark, E-Mail: tns@regionsjaelland.dk

Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH Study Group

Переход с оригинального инфликсимаба на биосимиляр СТ-Р13 по сравнению с продолжением терапии оригинальным инфликсимабом (NOR-SWITCH): 52-недельное рандомизированное, двойное слепое исследование «не меньшей эффективности» [Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomized, double-blind, non-inferiority trial]

Введение: использование ингибиторов ФНО помогает улучшить результаты лечения болезни Крона, язвенного колита, спондилоартрита, ревматоидного и псориатического артритов, а также хронического псориаза, однако такое лечение весьма дорогостоящее. Целью исследования NOR-SWITCH была оценка перехода с оригинального инфликсимаба на менее дорогой биосимиляр СТ-Р13 с точки зрения эффективности, безопасности и иммуногенности.

Методы: была проведена 4 фаза рандомизированного, двойного слепого исследования не меньшей эффективности с длительностью наблюдения 52 недели. Для участия подходили взрослые пациенты, находящиеся на стабильном лечении оригинальным инфликсимабом в условиях стационара в течение как минимум 6 месяцев. Давшие информированное согласие пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 либо для продолжения терапии оригинальным инфликсимабом, либо для перехода на СТ-Р13 с неизменным режимом дозирования. Данные собирались при визитах на инфузии в 40 исследовательских центрах Норвегии. Пациенты, эксперты и провайдеры медицинских услуг не обладали информацией о распределении препаратов. Первичной конечной точкой было ухудшение состояния пациентов в течение 52-недельного периода наблюдения. 394 пациентам в первичном сете «рег-protocol» было необходимо показать порог не меньшей эффективности в 15%, что предполагает 30% ухудшение течения заболеваний в каждой группе.

Результаты: за период между 24 октября 2014 г и 8 июля 2015 г, 482 пациента были включены и рандомизированы (241 в группу оригинального инфликсимаба, 241 - в группу СТ-Р13; один пациент был исключен из полного анализа и сета безопасности для СТ-Р13); 408 человек были включены в сет «рег-protocol» (202 в группе инфликсимаба и 206 - в группе СТ-Р13). 155 пациентов (32%) в сете полного анализа страдали болезнью Крона, у 93 (19%) участников был язвенный колит, у 91 (19%) - спондилоартрит, у 77 (16%) - ревматоидный артрит, у 30 (6%) - псориатический артрит, и у 35 (7%) - хронический псориаз. Ухудшение течения заболевания произошло у 53 пациентов (26%) группы инфликсимаба и 61 пациента (30%) группы СТ-Р13 (анализ «рег-protocol»); скорректированное различие лечения -4.4%, 95% ДИ: -12.7–3.9). Частота побочных эффектов была схожа между группами (для серьезных нежелательных событий, 24 [10%] для инфликсимаба против 21 [9%] для СТ-Р13; для всех побочных эффектов, 168 [70%] против 164 [68%]; и для побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения, 9 [4%] против 8 [3%], соответственно).

Интерпретация: исследование NOR-SWITCH показало, что в соответствии с заранее заданным порогом «не меньшей эффективности» в 15%, переход на СТ-Р13 не сопровождается ухудшением качества лечения по сравнению с режимом продолжения терапии оригинальным инфликсимабом. Мощность исследования не позволила продемонстрировать «не меньшую эффективность» для отдельных заболеваний.

Prof. Dr. T.K. Kvien, Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Box 23 Vinderen, 0319 Oslo, Norway, E-Mail: t.k.kvien@medisin.uio.no

Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, Rovira M, Satsangi J, Farge D, Hawkey CJ; ASTIC Trial Group, European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party, European Crohn's and Colitis Organisation

Трансплантация аутологичных стволовых клеток при рефрактерной к лечению болезни Крона: анализ объединенных данных исследования ASTIC [Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: An analysis of pooled data from the ASTIC trial]

Введение: рандомизированное контролируемое исследование ASTIC показало отсутствие преимущества мобилизации и трансплантации аутологичных гемапоэтических стволовых клеток (ТГСК) по сравнению с мобилизацией и последующей традиционной терапией с использованием конкретной конечной точки (безстероидная клиническая ремиссия в течение 3 месяцев с отсутствием эндоскопического или радиологического подтверждений воспаления в кишечнике) у пациентов с рефрактерной к лечению болезнью Крона (БК). Теперь авторы оценили ТГСК у вовлеченных в исследование ASTIC пациентов, используя традиционные для клинических исследований при БК конечные точки, и идентифицировали прогнозирующие пользу или вред факторы.

Методы: пациентам, подвергнутым мобилизации и рандомизированным в исследовании ASTIC в группу традиционной терапии, предлагалась в первый год ТГСК с полной диагностикой в последующем году. Авторы сообщали о результатах анализа комбинированной когорты пациентов, подвергнутых ТГСК в любое время в течение программы исследования ASTIC. Первичным исходом для этого анализа была 3-месячная безстероидная клиническая ремиссия на 1-ом году после ТГСК (индекс активности БК [СДАИ] < 150). Также на 1-ом году авторы эндоскопически оценивали степень заживления слизистой. Для идентификации факторов, ассоциированных с достижением первичной конечной точки, проводился многомерный анализ с использованием логистической регрессии, а факторов, ассоциированных с проявлением серьезных побочных эффектов – регрессии Пуассона. Участники знали о проводимом лечении, но комиссия по рассмотрению результатов радиологического и эндоскопического исследований не знала о проводимом лечении. Все подвергнутые ТГСК пациенты, по которым имелись данные их исходного статуса и состояния за период одногодичного наблюдения, включались в анализ достижения первичных точек и оценку безопасности.

Результаты: за период между 28 июня 2007 г и 1 сентября 2011 г 45 пациентов из 11 трансплантационных центров были включены в исследование ASTIC. 23 участника были рандомизированы для немедленного получения ТГСК, а 22 пациента – для мобилизации с последующим традиционным лечением. После завершения исследования ASTIC, 17 пациентов из группы традиционного лечения получили ТГСК. В комбинированной когорте были доступны данные по исходному статусу 40 пациентов и состоянию 38 участников через 1 год после ТГСК (1 человек умер, 1 – вышел из исследования). Спустя 1 год после ТГСК, 3-месячная безстероидная клиническая ремиссия наблюдалась у 13 (38%; 95% ДИ: 22–55) из 34 пациентов с доступными за весь год данными. Эндоскопически подтвержденное полное заживление отмечалось у 19 (50%; 34–66) из 38 пациентов. При многомерном анализе удалось выявить, что ассоциированными с первичными исходами факторами были короткая продолжительность заболевания (отношение шансов [ОШ] = 0.64; 95% ДИ: 0.41–0.997 за год; $p = 0.048$) и низкий исходный СДАИ (0.82; 0.74–0.98 на 10 единиц; $p = 0.031$). У 23 из 40 пациентов с доступными данными было зафиксировано 76 серьезных побочных эффектов, из них наиболее частыми были инфекции, большинство из которых было связано с лечением. По итогам многомерного анализа, предшествующие лечению курение и заболевания перианальной области были независимыми факторами, ассоциированными с количеством серьезных побочных эффектов (ОШ = 3.07; 95% ДИ: 1.75–5.38; $p = 0.0001$ для курения и ОШ = 3.97; 95% ДИ: 2.17–7.25; $p < 0.0001$ для заболеваний перианальной области).

Интерпретация: при оценке конечных точек, традиционно используемых в клинических исследованиях стандартной терапии болезни Крона, трансплантация гемапоэтических стволовых клеток сопровождалась клиническим и эндоскопическим улучшением, хотя и ассоциировалась с большим количеством побочных эффектов. Определение прогностических факторов может позволить проводить

индивидуализированную терапию пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу и не испытывают серьезных побочных эффектов.

Dr. J.O. Lindsay, Center for Immunobiology, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London E1 2AT, UK, E-Mail: james.lindsay@barsthealth.nhs.uk



Hepatology. 2017;66(1):13–26

Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, Karlberg J, Lau G

Реактивация гепатита В у ко-инфицированных вирусами гепатитов В и С пациентов, получавших лечение противовирусными препаратами: систематический обзор и мета-анализ [Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C-coinfected patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis]

Растет осведомленность о фактах реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов с хроническим гепатитом С (СНС), ко-инфицированных HBV, получающих лечение пероральными противовирусными препаратами прямого действия (ПППД). Мы провели систематический обзор и мета-анализ с целью сравнения частоты реактивации HBV у пациентов с СНС, ко-инфицированных HBV либо явно (определяется поверхностный антиген гепатита В, [HBsAg]-позитивные), либо скрыто (HBsAg-негативные, но позитивные по ДНК HBV), находившихся на интерферон-содержащей терапии, с лицами, получавшими ПППД. Первичным исходом была реактивация HBV; вторичные включали гепатит вследствие реактивации HBV, устойчивый вирусологический ответ (УВО) для СНС, отсутствие ДНК HBV и серонегативизм по HBsAg. Хотя объединенная частота реактивации HBV среди пациентов с СНС и явной ко-инфекцией HBV (n = 779) была схожа между лицами, получавшими интерферон-содержащую терапию (14.5%, $p < 0.001$), и участниками, получавшими ПППД (12.2%, $p = 0.03$; $p = 0.91$ для гетерогенности между подгруппами), у пациентов «группы ПППД» реактивация возникала раньше (4-12-я неделя лечения) по сравнению с пациентами «группы интерферона» (в большинстве случаев в конце лечения и некоторое количество во время периода наблюдения). Также в исследованиях, где фигурировала терапия ПППД, чаще сообщалось о развитии гепатитов вследствие реактивации HBV (12.2% в «группе ПППД» против 0% в «группе интерферона»; $p = 0.009$ для гетерогенности между подгруппами). У пациентов с СНС и скрытой ко-инфекцией HBV, реактивация вируса и, как её следствие, гепатиты, также случались, но реже. Реактивация HBV не влияла на УВО для СНС ($p = 0.27$).

Заключение: реактивация вируса гепатита В (HBV) происходит раньше и клинически более значима у пациентов с хроническим гепатитом С, явно или скрыто ко-инфицированных HBV, получавших исключительно пероральные противовирусные препараты прямого действия (ПППД) по сравнению с интерферон-содержащей терапией. Поэтому представляется важным, чтобы все пациенты проходили скрининг на предмет наличия явной или скрытой инфекции HBV и тщательно контролировались во время лечения ПППД.

Hepatology. 2017;66(1):27–36

Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI

Оценка реактивации гепатита В среди 62 920 ветеранов, получавших лечение пероральными препаратами для лечения гепатита С [Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals]

Ранее сообщалось, что у лиц с инфекцией вирусом гепатита С, получавших противовирусные препараты прямого действия (ПППД), возможна реактивация вируса гепатита В (HBV). Суммарный риск среди пациентов с текущей или предшествующей инфекцией HBV в контексте лечения ПППД неизвестен. Целью настоящей оценки были идентификация и характеристика реактивации HBV среди ветеранов, получавших лечение пероральными ПППД. Эта ретроспективная оценка включала 62 290 ветеранов, инфицированных вирусом гепатита С, прошедших лечение пероральными ПППД. Исходный HBV-статус каждого пациента идентифицировался по лабораторным данным перед началом приема ПППД. Для оценки реактивации HBV и гепатита авторы идентифицировали все результаты по HBsAg, ДНК HBV и АлТ, полученные во время лечения ПППД или 7 дней спустя. Реактивация HBV определялась как повышение уровня ДНК HBV > 1000 МЕ/мл или выявление HBsAg у ранее негативных лиц. До лечения ПППД 85.5% (53,784/62,920) тестировались на HBsAg и 0.70% (377/53,784) были позитивными; 84.6% (53,237/62,920) тестировались на антитела к HBsAg, из которых 42.2% (22,479/53,237) были позитивными. В целом, для 9 из 62 290 получавших ПППД пациентов имелись доказательства реактивации HBV во время лечения. Восемь случаев произошли у HBsAg-позитивных пациентов, один – у участника, позитивного только по антителам к ядерному антигену HBV. У других 17 пациентов отмечалось небольшое повышение уровней ДНК HBV, что не квалифицировалось как реактивация вируса. Только у 3 из 9 пациентов с реактивацией наблюдалось повышение уровня АлТ более чем в 2 раза выше нормы.

Заключение: реактивация вируса гепатита В различной степени тяжести даже при условии рассмотрения только антител к ядерному антигену этого вируса с сопутствующим гепатитом или же без такового вполне может произойти, хотя сопутствующий тяжелый гепатит проявлялся редко.

L.I. Backus, M.D., Ph.D., Patient Care Services/Population Health Services, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Avenue (132), Palo Alto, CA 94304, USA, E-Mail: lisa.backus@va.gov

J Hepatol. 2017;67(1):40–46

Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC

Использование карведилола ассоциируется с повышением выживаемости у пациентов с циррозом печени и асцитом [Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites]

Введение и цели: карведилол, неселективный бета-блокатор с дополнительной альфа-1-литической активностью эффективно снижает давление в портальной системе и используется для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен. Однако его безопасность у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом по-прежнему является предметом обсуждения. В этом

исследовании мы изучили вопрос, является ли длительное использование карведилола у пациентов с асцитом фактором риска смертности.

Методы: был проведен одноцентровой ретроспективный анализ 325 последовательно поступивших на гепатологическое отделение пациентов с циррозом печени и асцитом между 1 января 2009 г и 31 августа 2012 г. Первичным исходом была смертность по любым или специфически связанным с заболеванием печени причинам у пациентов, получавших или не принимавших карведилол для профилактики варикозного кровотечения.

Результаты: после сопоставления оценки склонности конечная когорта составила 264 пациента. Исходные тяжесть асцита и значения английской шкалы конечной стадии болезни печени (UKELD) между группами получавших ($n = 132$) и не получавших ($n = 132$) карведилол пациентов были сравнимы. Медиана периода наблюдения составляла 2.3 года. Выживаемость в конце периода наблюдения была 24% и 2% для групп «с карведилолом» и «без карведилола», соответственно (лог-ранк $p < 0.0001$). Долгосрочная выживаемость также была существенно выше в группе карведилола чем без карведилола (лог-ранк $p < 0.001$). Различия в выживаемости оставались значимыми после корректировок по возрасту, полу, тяжести асцита, этиологии цирроза, предшествующему кровотечению из варикозно расширенных вен, профилактике спонтанного бактериального перитонита, сывороточному альбумину и UKELD с отношением риска 0.59 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0.44–0.80; $p = 0.001$), свидетельствующим о 41% снижении риска смертности. При стратификации по тяжести асцита, терапия карведилолом приводила к отношению риска 0.47 (95% ДИ: 0.29–0.77; $p = 0.003$) у пациентов со слабо выраженным асцитом. Даже при наличии умеренного или тяжелого асцитов, использование карведилола не ассоциировалось с повышением риска смертности.

Заключение: длительное лечение карведилолом не вредит пациентам с декомпенсированным циррозом и асцитом.

Dr. R. Sinha, Liver Unit, The Royal Infirmary and The University of Edinburgh, 51 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SA, UK, E-Mail: rohit.sinha@nhs.net

J Hepatol. 2017;67(1):92–99

Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, Russo M, Beecroft R, Ghanekar A, Bhat M, Brierley J, Greig PD, Knox JJ, Dawson LA, Grant DR

Стереотаксическая радиотерапия против ТАХЭ или РЧА как ступень к трансплантации у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Анализ «intention-to-treat» [Stereotactic body radiotherapy versus TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis]

Введение и цели: данные по использованию стереотаксической радиотерапии (СРТ) в качестве подготовки к трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме ограничены, и нет исследований, сравнивающих эффективность этого метода с трансартериальной хемэмболизацией (ТАХЭ) и радиочастотной абляцией (РЧА). Авторы задались целью определить безопасность и эффективность СРТ на основании анализа «intention-to-treat» в сравнении с ТАХЭ и РЧА в качестве подготовки к трансплантации печени в большой когорте пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Методы: исходы между группами сравнивались от момента составления списков пациентов и от времени трансплантации. Между июлем 2004 г и декабрем 2014 г, 379 пациентов получили либо СРТ ($n = 36$, группа СРТ), либо ТАХЭ ($n = 99$, группа ТАХЭ), либо РЧА ($n = 244$, группа РЧА).

Результаты: частота выбывания была схожа между группами (16.7% в группе СРТ против 20.2% в группе ТАХЭ и 16.8% в группе РЧА, $p = 0.7$); трансплантации было подвергнуто 30 пациентов группы СРТ, 79 - группы ТАХЭ и 203 - группы РЧА. Постоперативные осложнения также были схожи между группами. У пациентов группы РЧА степень некроза опухоли в эксплантате была выше. 1-, 3- и 5-летняя актуарная выживаемость с момента включения в список составляла 83%, 61% и 61% в группе СРТ против 86%, 61% и 56% в группе ТАХЭ, и 86%, 72% и 61% в группе РЧА, $p = 0.4$. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость с момента трансплантации была 83%, 75% и 75% в группе СРТ против 96%, 75% и 69% в группе ТАХЭ, и 95%, 81% и 73% в группе РЧА, $p = 0.7$.

Заключение: стереотаксическая радиотерапия может безопасно использоваться в качестве подготовки к трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой как альтернатива традиционным методам подготовки к операции.

Dr. G. Sapisochin, Department of General Surgery, Toronto General Hospital, University of Toronto, 585 University Avenue, 10EN212, Toronto, ON M5G 2N2, Canada, E-Mail: gonzalo.sapisochin@uhn.ca



Lancet Oncol. 2017;18(5):631–9

Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, Ura T, Kojima T, Tsushima T, Hironaka S, Hara H, Satoh T, Iwasa S, Muro K, Yasui H, Minashi K, Yamaguchi K, Ohtsu A, Doki Y, Kitagawa Y

Ниволумаб в лечении плоскоклеточного рака пищевода: открытое многоцентровое исследование 2 фазы [Nivolumab treatment for esophageal squamous-cell carcinoma: An open-label, multicenter, phase 2 trial]

Введение: ниволумаб – человеческое моноклональное антитело класса IgG4, которое ингибирует экспрессированный на мембранах активированных Т-лимфоцитов протеин программируемой клеточной смерти 1 типа (PD-1). Авторы изучили безопасность и активность ниволумаба у пациентов с рефрактерным к лечению раком пищевода.

Методы: было проведено открытое неконтролируемое многоцентровое исследование 2 фазы. Отбирались пациенты с тяжелыми формами плоскоклеточного рака, аденоплоскоклеточной карциномы или аденокарциномы пищевода с рефрактерностью к химиотерапии на основе фторопиримидинов, платины и таксанов или её непереносимостью. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг, в/в, 1 раз каждые 2 недели в течение 6-недельного цикла. Первичной конечной точкой был централизованно оцениваемый объективный ответ (пропорция пациентов, чей лучший ответ был полным или частичным), в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1. Побочные эффекты и связанные с лечением нежелательные события (определяемые как явления, для которых причинно-следственная связь с ниволумабом не может быть исключена) мониторировались в течение исследования. Анализ безопасности выполнялся для пациентов, получивших как минимум 1 дозу ниволумаба, а активность препарата оценивалась у участников, получивших как минимум 1 дозу

ниволумаба и прошедших как минимум 1 централизованную оценку ответа опухоли. За пациентами установлено постоянное наблюдение.

Результаты: за период с 25 февраля по 14 ноября 2014 г в исследование было включено 65 пациентов, все с плоскоклеточной карциномой. 64 пациента подходили для оценки первичной конечной точки; 1 пациент был исключен из-за развития множественных первичных опухолевых очагов, и все участники годились для оценки безопасности. Медиана периода наблюдения составляла 10.8 месяцев (межквартильный интервал (МКИ) 4.9–14.3). У 11 из 64 пациентов (17%; 95% ДИ: 10–28) был централизованно выявлен объективный ответ. Анализ безопасности лечения по данным 65 пациентов выявил, что наиболее частыми нежелательными явлениями 4 степени были одышка и гипонатриемия (по 1 пациенту [2%] на каждое событие), а 3 степени – инфекция легких (5 пациентов [8%]), снижение аппетита (2 пациента [3%]), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (2 пациента [3%]), и дегидратация (2 пациента [3%]). Серьезными нежелательными событиями, произошедшими во время исследования были инфекция легких (4 пациента [6%]), дегидратация (2 [3%]), интерстициальное заболевание легких (2 [3%]), а также гипонатриемия, одышка, усталость, нарушение функции печени, диарея, стеноз желчного протока, гастроэнтерит, пневмония, отеки и боль в спине (по 1 пациенту [2%] на каждое событие). Случаев связанной с лечением смерти зафиксировано не было.

Интерпретация: ниволумаб продемонстрировал многообещающую активность с управляемым профилем безопасности. Этот препарат можно рассматривать как потенциально новое средство терапии для пациентов с рефрактерной к лечению плоскоклеточной карциномой на поздних стадиях.

Dr. Y. Hamamoto, Keio Cancer Center, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan, E-Mail: yashmmt1971@gmail.com

Am J Gastroenterol. 2017;112(6):959–67

Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu TT, Jabri B, Murray JA

Будесонид из открытых капсул при рефрактерной целиакии [Open-capsule budesonide for refractory celiac disease]

Цели и задачи: рефрактерная целиакия (РЦ) – редкое состояние, часто ассоциирующееся с плохим прогнозом. Для ее лечения - с весьма посредственным успехом - используются различные иммунодепрессивные препараты (ИДП). Авторы описали исходы у пациентов, получавших лечение будесонидом из открытых капсул (ОКБ), включая лиц, у которых лечение ИДП было безуспешным.

Методы: авторы идентифицировали пациентов с РЦ, получавших ОКБ в клинике Мейо (Рочестер, Миннесота) с 2003 по 2015 гг. Были проанализированы особенности демографических, серологических и клинических данных.

Результаты: было идентифицировано 57 пациентов, получавших ОКБ при подозрении на РЦ. На основании клональной перестройки гена Т-клеточного рецептора (ТКР) γ или aberrантного фенотипа интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), 13 пациентов (23%) классифицировались как лица с РЦ-2, а 43 (75%) - с РЦ-1. У 1 пациента (2%) статус перестройки гена ТКР был неизвестен. Большинство пациентов были женского пола, средний (стандартное отклонение, с.д.) возраст 60.5 (3.5) лет, индекс массы тела 28.4 (4.5) кг/м². Большинство жаловалось на диарею (72%), с медианой числа движений кишечника в день равной 6 (диапазон 4–25). Лечение ИДП (азатиоприн, системные стероиды или капсульный будесонид) было безуспешным у примерно половины участников. У 24 пациентов (42%) выявлялась анемия и у 12 (21%) – гипоальбуминемия. У всех определялись очаги поражения слизистой 3 степени по Марш: 3а (19%), 3б (46%), и 3с (35%). После терапии ОКБ у большинства пациентов наступили

клиническое (92%) и гистологическое (89%) улучшения. Последующая биопсия у 7 из 13 пациентов с РЦ-2 (53%) показала отсутствие ранее определяемых клональной перестройки гена ТКР γ / aberrантного фенотипа ИЭЛ. За время наблюдения 2 пациента (4%) умерло от ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфомы.

Заключение: большинство пациентов с рефрактерной целиакией (РЦ) показало клиническое и гистопатологическое улучшения при использовании содержимого открытых капсул будесонида (ОКБ), включая лиц, ранее не ответивших на иммуносупрессивную терапию. ОКБ представляется многообещающей терапевтической опцией при менеджменте РЦ.

J.A. Murray, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA, E-Mail: murray.joseph@mayo.edu



Am J Gastroenterol. 2017;112(5):797–803

Buxbaum JL, Quezada M, Da B, Jani N, Lane C, Mwengela D, Kelly T, Jhun P, Dhanireddy K, Laine L

Ранняя агрессивная гидратация ускоряет клиническое улучшение при остром панкреатите легкой степени [Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis]

Цели и задачи: ранняя агрессивная внутривенная гидратация рекомендована для лечения острого панкреатита, хотя рандомизированные исследования не подтверждали выгоду от такой тактики. Авторы провели рандомизированное исследование сравнения агрессивного и стандартного режимов гидратации в начальной стадии лечения острого панкреатита легкой степени.

Методы: 60 пациентов с острым панкреатитом без синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или органной недостаточности были рандомизированы в течение 4 часов после диагностики в группы агрессивной 20 мл/кг болюсно с последующей постоянной инфузией 3 мл/кг/ч) и стандартной (10 мл/кг болюсно с последующей постоянной инфузией 1.5 мл/кг/ч) гидратации раствором Рингер лактата. Состояние пациентов оценивалось через 12-часовые интервалы. На каждом интервале, в обеих группах в случае повышения гематокрита, азота мочевины крови (АМК) или креатинина производилось болюсное введение 20 мл/кг с последующей инфузией 3 мл/кг/ч; при снижении лабораторных показателей и уменьшении боли в эпигастрии (оцениваемой по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10), гидратация осуществлялась по схеме 1.5 мл/кг/ч и назначалась жидкая диета. Первичная конечная точка – клиническое улучшение в течение 36 часов – определялась как комбинация снижения гематокрита, АМК и креатинина, уменьшения боли и толерантности к энтеральному питанию.

Результаты: средний возраст пациентов был 45 лет и только у 14 имелись коморбидные заболевания. Спустя 36 часов клиническое улучшение продемонстрировало большее количество пациентов из группы агрессивной гидратации (70%) по сравнению со стандартной (42%), $p = 0.03$. Частота клинического улучшения также была выше в «агрессивной» группе: по итогам регрессионного анализа Кокса скорректированное отношение рисков=2.32, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.21–4.45. Персистирующий ССВО реже происходил в группе агрессивной гидратации (7.4% против 21.1%; скорректированное отношение шансов [ОШ] = 0.12, 95% ДИ: 0.02–0.94), равно как и гемоконцентрация (11.1% против 36.4%, скорректированное ОШ = 0.08, 95% ДИ: 0.01–0.49). Ни у одного из пациентов не было признаков перегрузки объемом.

Заключение: ранняя агрессивная внутривенная гидратация раствором Рингер лактата ускоряет клиническое улучшение у пациентов с острым панкреатитом легкой степени тяжести.

J.L. Buxbaum, M.D., Division of Gastroenterology, University of Southern California, Keck School of Medicine, D & T Building Room B4H100, 1983 Marengo Street, South Pasadena, Los Angeles, CA 90033-1370, USA, E-Mail: jbuxbaum@med.usc.edu

Научная литература

Mucofalk®

Nature's recipe for good digestion

Hemorrhoids and hemorrhoidal disease

(16 pages)



Скачать PDF:

http://newsletter.dr.falkpharma.de/FGI_8-9-17/M90e_1-5-17.pdf



Передовые исследования в области гастроэнтерологии и гепатологии

Полость рта

Проявления реакции «трансплантат против хозяина»

Будесонид раствор для полоскания (стероид местного действия)
Новое показание – новая галеновая форма
Фаза III

Пищевод

Эозинофильный эзофагит

Вязкий пероральный будесонид (стероид местного действия)
Новое показание – новая галеновая форма
Фаза II

Больше информации на www.clinicaltrials.gov

Кишечник

Язвенный колит

Фосфатидилхолин (фосфолипид слизистой оболочки)
Новая молекула
Фаза III

Язвенный колит

Будесонид капсулы (стероид местного действия)
Новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза I

Болезнь Крона

Trichuris suis ova (яйца хлыстовика свиного)
Новый биологический агент
Фаза II

Болезнь Крона

Будесонид гранулы (стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Проктит

Будесонид суппозитории (стероид местного действия)
Новая галеновая форма
Фаза II

Дивертикулит

Рифамицин (плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза II

Печень

Первичный билиарный цирроз

Будесонид капсулы (стероид местного действия) в комбинации с УДХК)
Новое показание
Фаза III

Первичный склерозирующий холангит

Нор-урсодезоксихолевая кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Неалкогольный стеатогепатит

Нор-урсодезоксихолевая кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Портальная гипертензия

Уденафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Лимфоцитарный колит

Будесонид гранулы (стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Целиакия

ZED 1227 (ингибитор транслгутаминазы)
Новое показание – новая галеновая форма
Доклинические исследования

Диарея путешественников

Рифамицин (плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза III



Dr. Falk Pharma GmbH
Lilienthalplatz 5
D-70641 Fellbach
Germany

Представительство компании
«Дайал Фарма» (Фарма) ТОО, Алматы
Адрес: 127000, Москва, ул. Тульская вил. 100/2, корпус 4
Тел./факс: +7 (995) 8324004
E-mail: info@dytalk.com, http://www.dytalk.com