

Повышение эффективности лечения эозинофильного эзофагита. Что демонстрируют данные совещания AAAAI 2022 г.?

Д-р Эван Деллон (Evan Dellon)

University of North Carolina School
of Medicine, Chapel Hill, шт. Северная
Каролина, США



Отказ от ответственности

- Докладчики могут упоминать неодобренные препараты или неодобренные способы применения одобренных препаратов. Это может отражать их статус одобрения в одной или нескольких юрисдикциях.
- USF Health и компания touchIME® проинформировали докладчиков о необходимости раскрывать информацию об упоминаемом ими неодобренном или не соответствующем показаниям применению препаратов.
- Упоминание таких препаратов или способов применения в рамках мероприятий USF Health и touchIME® не означает, что они одобрены какой-либо из этих организаций.
- USF Health и touchIME® не несут ответственности за ошибки и неточности.



Цели обучения

- Обобщение данных последних клинических исследований в области сложной патофизиологии и проявлений ЭоЭ
- Описание хронического характера ЭоЭ и его влияния на качество жизни пациентов
- Оценка последних данных в области новых методов лечения ЭоЭ и их влияние на клиническую практику

Совещание AAAAI 2022 г.



Сложная патофизиология и проявления ЭоЭ

Перинатальные факторы и риск развития ЭоЭ

Kurt G, et al.



Общенациональное проспективное исследование с использованием медицинской и административной статистики Дании с целью выявления влияния перинатальных факторов на риск развития ЭоЭ



Год рождения
1997–2018 г.



Случай-контроль
согласно полу и
возрасту (1:10)

Все случаи ЭоЭ у детей в Дании



Случаи
n=393

Контроли
n=3659

После исключения недостающих данных
(случаи n=23 и контроли n=501)

Самые
убедительные
доказательства
связи с ЭоЭ



Гестационный
возраст
Скорректированное
ОШ 2,5 (95% ДИ 1,5–4,0)



Госпитализация
в ОРИТН
Скорректированное
ОШ 2,4 (95% ДИ 1,1–5,5)

Тенденция к
связи с ЭоЭ



Осложнения беременности
Скорректированное ОШ 1,4 (95% ДИ 1,0–1,8)

Отсутствие
доказательства
связи с ЭоЭ



Масса тела для
гестационного
возраста



Кесарево
сечение

Перинатальные факторы, особенно
преждевременные роды и госпитализация в
ОРИТН, связаны с риском развития ЭоЭ.

Частота случаев аллергии у детей одной возрастной когорты из нескольких штатов

Gabryszewski S, et al.



Изучение частоты случаев и характеристик аллергии у детей одной возрастной когорты из нескольких штатов



Данные CER и ЭМК по когорте



27 штатов США

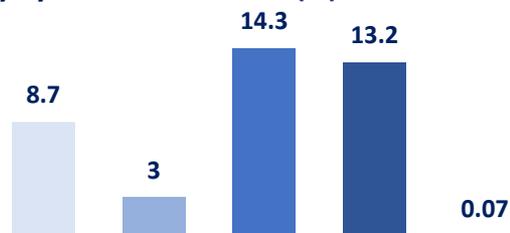


N=366 056

педиатрические пациенты с лечением, назначенным в возрасте до одного года, и находившиеся под наблюдением в течение ≥ 2 лет

Частота проявлений аллергии

Кумулятивная частота (%)



Пиковая частота (годы)



Самые распространенные пищевые аллергены (%)



38% пациентов с ЭоЭ имели IgE-зависимую ПА в анамнезе

Выявлена более низкая частота IgE-зависимой ПА по сравнению с предыдущими исследованиями и высокий уровень сопутствующих IgE-зависимой ПА и ЭоЭ.

АД: atopический дерматит; АР: аллергический ринит; ЭМК: электронная медицинская карта; ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; CER: общая электронная отчетность;

IgE-зависимая ПА: IgE-зависимая пищевая аллергия.

Gabryszewski S, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB227.

Изучение роли IgG4 в развитии ЭоЭ

Masuda M, et al; Erwin E, et al; Li R-C, et al.

Уровни аллерген-специфических IgG4 в плазме и верхних отделах ЖКТ¹



Контроли (n=15)
Активный ЭоЭ (n=24)
Неактивный ЭоЭ (n=8)

Пациенты, проходящие
эндоскопию верхних
отделов ЖКТ



Средний уровень IgG4 к молоку и пшенице был повышен в плазме и верхних отделах ЖКТ у пациентов с активным ЭоЭ по сравнению с контролями.

Специфические IgG4 к аллергенам молока — причинный фактор в развитии ЭоЭ²



ЭоЭ (n=66)
Контроли без
ЭоЭ (n=113)

Педиатрические пациенты,
проходящие
эзофагогастродуоденоскопию



Корреляции между IgG4, симптомами и заболеванием подтверждают, что молоко является причинным фактором в развитии ЭоЭ (в отличие от IgE-зависимой аллергии).

Совместное действие IgG4 и белков молока при ЭоЭ³



Активный ЭоЭ (n=5)
Ремиссия (пероральные
стероиды; n=5)
Ремиссия (диета; n=5)
Контроли без ЭоЭ (n=5)

Пациенты,
проходящие
биопсию пищевода
(UVA, когорта с ЭоЭ)



Скопление IgG4 к аллергенам молока отмечалось при активном ЭоЭ, но значительно снижалось при ремиссии и у контролей. Между IgG4 и белками молока может происходить непосредственное взаимодействие.

Аллерген-специфический IgG4: специфический иммуноглобулин G4 к пищевым аллергенам; ЖКТ: желудочно-кишечный тракт; ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; IgG4: иммуноглобулин G4; UVA: Университет Вирджинии.

1. Masuda M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB210; 2. Erwin E, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB209; 3. Li R-C, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB201.

Характеристики тучных клеток пищевода при ЭоЭ

Ben-Baruch Morgenstern N, et al.



Изучение характеристик тучных клеток пищевода при ЭоЭ



Активный ЭоЭ

ЭоЭ при гистологической ремиссии

Контроль

гистологическая норма, отсутствие заболеваний пищевода в анамнезе

39 562 одиночных клеток пищевода были изучены с помощью секвенирования окРНК



~5% ТК

- **Динамическое увеличение ТК** обнаружено на разных стадиях заболевания
- **В период гомеостаза резидентные ТК** были выявлены преимущественно в собственном слое и принадлежали к фенотипу клетки, находящейся в состоянии покоя

У пациентов с активным ЭоЭ:

- ТК имели активированный фенотип
- ТК вырабатывали значительное количество ИЛ-13 в пищеводе
- Появились две дополнительные популяции провоспалительных ТК



Транзиторная популяция ТК

Не выявлена при ремиссии заболевания

Персистирующая популяция ТК

Сохранялась, несмотря на ремиссию

ТК пищевода включают гетерогенные популяции с транскрипционными признаками; при ЭоЭ они приобретают провоспалительное состояние.

Доклинические исследования в области эозинофилов и ЭоЭ

Doyle A, et al; Wright B, et al.

Роль эозинофилов при ЭоЭ с применением модели линии трансгенных мышей (ЕоЕ33) со сверхэкспрессией ИЛ-33¹

ЕоЕ33



- ИЛ-33 (ST2) -/-
- Δ dblGATA
- Лечение с помощью КС

- В модели ЕоЕ33 отмечалась зависимость от передачи сигнала ИЛ-33.
- Эозинофилы были незначительны для патологических проявлений в ЕоЕ33, включая эпителиальную гиперплазию и отставание в развитии.
- В модели ЕоЕ33 отмечалась зависимость от стероидов.

Воздействие детергентов на барьерную функцию и воспаление при ЭоЭ²

In vitro

Культуры ALI EPC2-h-TERT:



In vivo

8-недельные самцы мышей линии C57BL/6J:



После применения SDS и исключительно субстратов

- ↓ барьерная функция (TEER) с SDS (5000 нг/мл) по сравнению с применением исключительно субстратов в течение 96 ч. ($p < 0,05$)
 - 2,1-кратное увеличение экспрессии мРНК ИЛ-33 через 6 ч. ($p < 0,05$)
 - ↓ маркеры устойчивости барьерной функции
- Мыши, которым вводили SDS**
- Выявленный ЭоЭ

Резюме



ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; IgG4: иммуноглобулин G4.



AAAAI 2022



Хронический характер ЭоЭ и его влияние на качество жизни пациента

Динамическая связь между PRO родителя и ребенка при ЭоЭ

Aceves S, et al.



Понимание взаимосвязи между симптомами, сообщаемыми родителями и самим пациентом, и КЖ

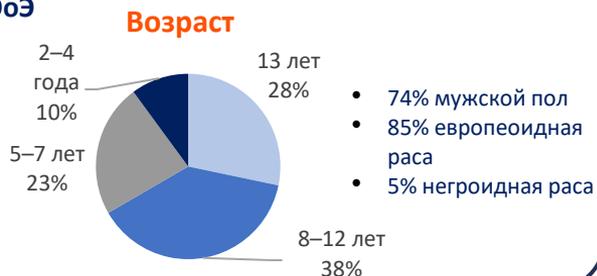


Многоцентровая проспективная когорта пациентов с ЭоЭ



N=292 пациенты с ЭоЭ/родители заполнили 723 опросника за 4,9 года

PEESSv2.0,
КЖ при
ЭоЭ



Динамический PEESv2.0



- Высокая корреляция между PEESv2.0, заполняемым родителем и ребенком ($r=0,83$)
- Аналогичная корреляция между младшими и старшими детьми в возрасте: 8–12 и ≥ 13 лет ($p=0,76$)

Общая оценка симптомов пациентом

Связь с полом ($p=0,019$) и расой ($p=0,002$)

Педиатрические пациенты женского пола и негроидной расы сообщали о более тяжелых симптомах

Корреляция по возрасту ($r=0,74$)

Самая высокая у детей 5–7 лет ($r=0,84$)

Опросник КЖ при ЭоЭ, заполняемый родителями и ребенком

Общая оценка родителями и ребенком КЖ при ЭоЭ

Зависит от пола и возраста

От умеренной до высокой корреляции между симптомами PEESv2.0, отмеченными ребенком и родителями, и оценкой КЖ при ЭоЭ по прошествии определенного времени

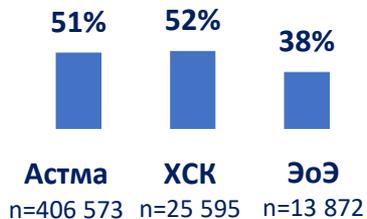
Бремя болезни при сопутствующих эозинофильных заболеваниях

Kwiatk J, et al.



Оценка бремени болезни среди пациентов с сопутствующими эозинофильными заболеваниями с использованием ретроспективных данных из базы данных страхового медицинского обслуживания (2014–2019 гг.): исследование REVEAL

% родителей, имевших ≥ 1 сопутствующего ЭЗ



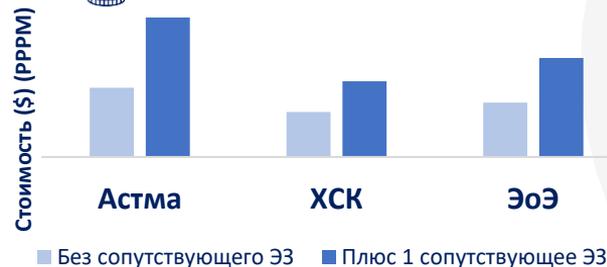
Среди пациентов с астмой или ХСК:

↑ частоты сопутствующих ЭЗ для пациентов с
↑ уровнями bEOS

При ЭоЭ:
↑ bEOS, не связанные с
↑ сопутствующим ЭЗ



Затраты в связи с использованием ресурсов здравоохранения по любой причине



Затраты возрасали с более высоким показателем сопутствующих заболеваний

Пациенты с астмой, ХСК и ЭоЭ имели более высокий показатель сопутствующих эозинофильных заболеваний. У пациентов с ≥ 1 сопутствующим ЭЗ наблюдалось более высокое бремя болезни по сравнению с теми, у кого отсутствовало сопутствующее заболевание.

Взаимосвязь между пищевой аллергией и ЭоЭ

Guarnieri K, et al.



Сравнение характеристик пищевой аллергии с учетом наличия и отсутствия ЭоЭ



N=6085 участники, включенные в регистр пациентов FARE

	ЭоЭ со слов пациента (n=309)	Без ЭоЭ (n=5776)
Женский пол	52%	57%
Средний возраст, в котором был поставлен диагноз ПА	8,13 лет	8,83 лет
Средний текущий возраст	15,37 лет	18,64 лет

Нет отличий по расовой или этнической принадлежности

Участники с сопутствующим ЭоЭ (по сравнению с теми, у кого ЭоЭ нет) отмечали больше аллергических реакций на основные пищевые аллергены ($p=2,00e-30$):



↑ **аллергия** на бобовые/горох, каши/зерновые, яйца, рыбу, моллюски, фрукты, мясо, молоко, семена, сою, лесные орехи и пшеницу (все FDR-скорректированные $p < 0,02$)



↑ **аллергические/иммуно-опосредованные состояния, включая сопутствующие аллергический ринит** (FDR-скорректированные $p=3,21e-05$) и **астму** (FDR-скорректированные $p=5,79e-08$)



↑ **анафилаксия** ($p=1,00e-3$) и **госпитализация** ($p=0,0422$), но не субъективная более высокая степень тяжести реакции ($p=0,2687$)

Пациенты с сопутствующим ЭоЭ имели более тяжелый фенотип ПА с ↑ рядом пищевых аллергий, частотой и степенью тяжести реакций, а также госпитализацией (по сравнению с теми, у кого ЭоЭ нет).

Распространенность дисфагии и затрудненного прохождения пищи у пациентов с атопией

Eid R, et al.



Пилотное исследование с целью оценки распространенности дисфагии и затрудненного прохождения пищи у пациентов с атопией без ЭоЭ в анамнезе (по сравнению со здоровыми контролями)



- Исследование «случай — контроль»
- Взрослые пациенты с подтвержденным аллергическим заболеванием
- Участники заполнили валидированный краткий опросник по дисфагии пищевода

Пациенты с атопией  n=102

Здоровые контроли  n=102

Дисфагия при употреблении твердой пищи **28,4%** p<0,001 **2,0%**

Кашель или удушье при проглатывании твердой пищи ≥ 1 в неделю **43,0%** p<0,001 **2,0%**

Боль/дискомфорт от твердой пищи ≥ 1 в неделю **34,3%** p<0,001 **3,9%**

Увеличение числа сопутствующих атопических состояний **ОШ 5,27** (95% ДИ 1,32–21, p=0,019)
В моделях с переменными параметрами

Затрудненное прохождение пищи
Длительность >30 мин. за последний год



12 пациентов с атопией и 0 здоровых контролей

Сопряжено с повышенным риском развития дисфагии

Учитывая высокую степень распространенности дисфагии, врачи-аллергологи должны обследовать пациентов с атопией на наличие дисфагии в рамках стандартного лечения.

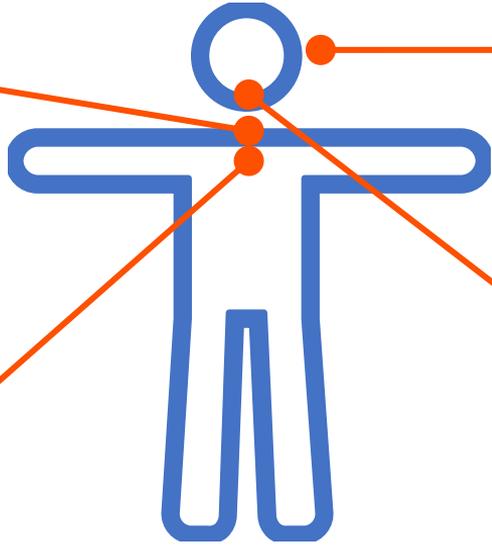
Резюме

Повышенное бремя ЭоЭ у пациентов с атопией и более тяжелая атопия

Эффективность опроса доверенного лица пациента для оценки ЭоЭ

Выявление и оценка симптомов ЖКТ у пациентов, поступающих в больницу в связи с аллергией

↑ Распространенность ЭоЭ у пациентов с атопией





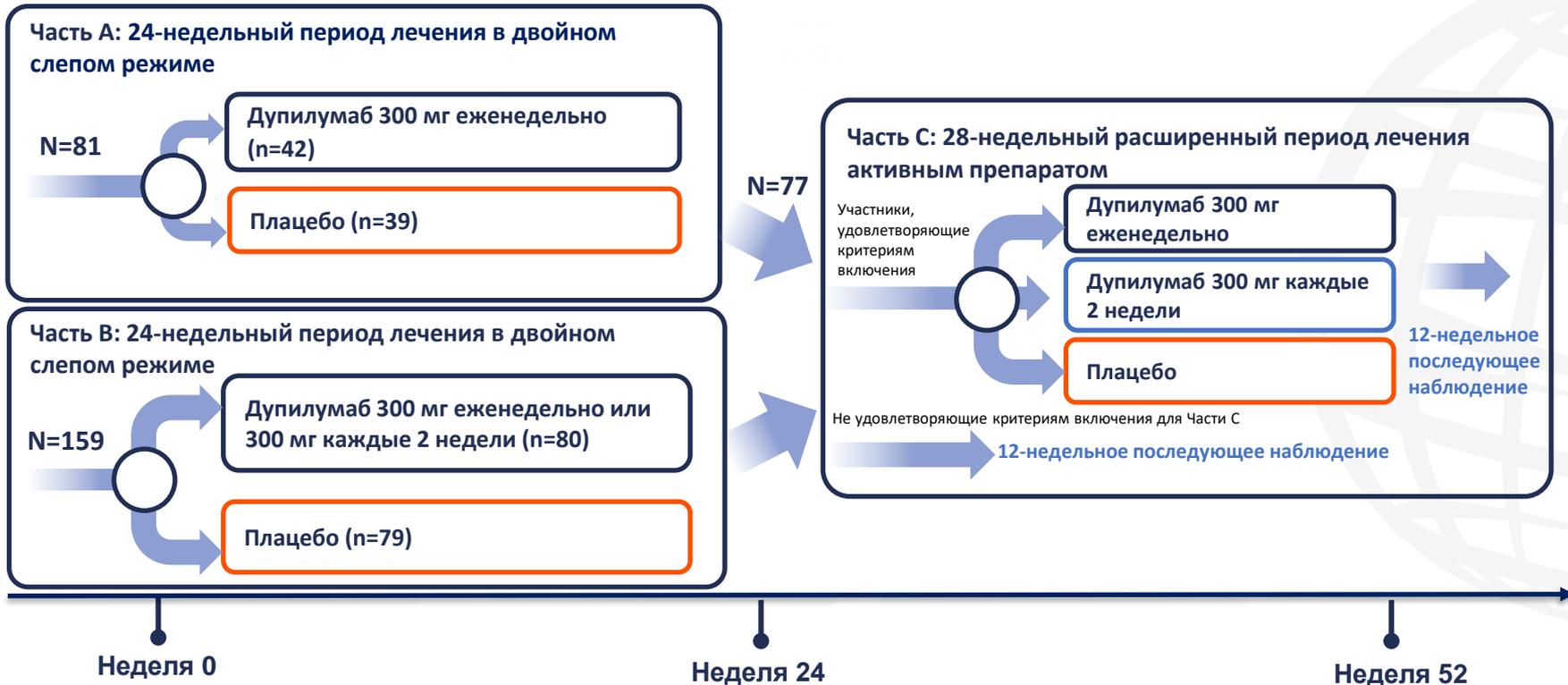
AAAAI 2022



**Новые методы лечения
ЭоЭ и их влияние на
клиническую практику**

Исследование LIBERTY EoE TREET: дупилумаб у подростков и взрослых с ЭоЭ

Плацебо-контролируемое исследование фазы III, состоящее из 3-х частей (NCT03633617)^{1,2}



ЭоЭ: эозинофильный эзофагит.

1. ClinicalTrials.gov. 2021. Доступно по ссылке: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617 (по состоянию на 15 марта 2022 г.);

2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.

Исследование LIBERTY EoE TREET: Часть В. Результаты исследования (клиническая и гистологическая картина) на неделе 24

Rothenberg M, et al.

Эффективность

Достижение гистологической ремиссии

58,8% дупилумаб и 6,3% плацебо
($p < 0,0001$)

улучшение на 23,78 балла при применении дупилумаба по сравнению с 13,86 баллами для плацебо ($p < 0,0001$)

Кардинальное изменение оценки DSQ

Еженедельное применение дупилумаба (по сравнению с плацебо) показало значительные улучшения у пациентов с симптомами ЭоЭ, большая часть которых достигла гистологической ремиссии с приемлемым профилем безопасности.

Аналогичные данные на исходном уровне (демографические данные/активность болезни) для групп, получавших дупилумаб/плацебо

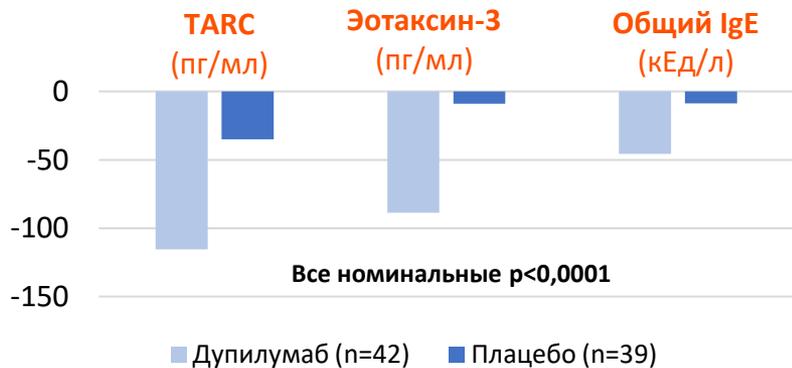
Безопасность

TEAE	Дупилумаб (%)	Плацебо (%)
Всего	83,8	70,5
Наиболее частые:		
Реакции в месте инъекции	37,5	33,3
Лихорадка	6,3	1,3
Смертельные случаи не зарегистрированы		

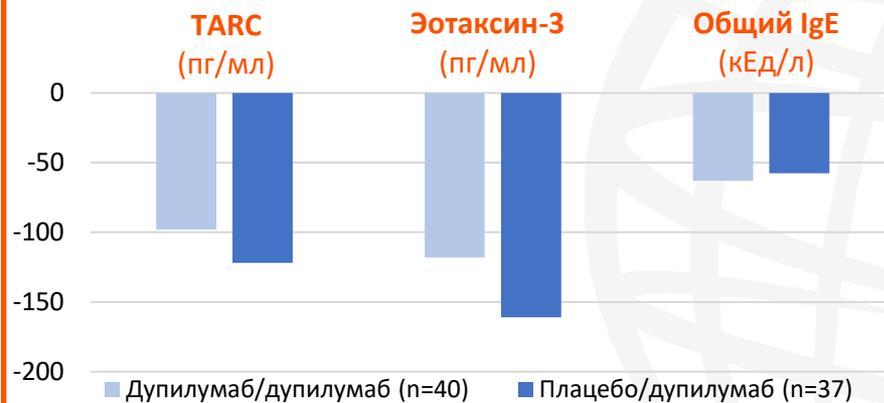
Исследование LIBERTY EoE TREET: эффект на биомаркеры воспаления 2-го типа

Rothenberg M, et al.

Часть А (неделя 24): изменение медианы по сравнению с исходным уровнем Части А



Часть С (неделя 52): изменение медианы по сравнению с исходным уровнем Части А



Через 24 недели дупилумаб снизил уровни биомаркеров воспаления 2-го типа у пациентов с ЭоЭ и поддерживал их уровень в течение 52-х недель, в соответствии с последней оценкой ЭоЭ и других воспалительных заболеваний 2-го типа.

Дупилумаб для лечения ЭоЭ при использовании для других одобренных показаний

Spergel B, et al.



Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, которым назначен дупилумаб, а также клинического диагноза ЭоЭ



Детская больница Филадельфии



Сбор данных

- Демографические данные
- Гистология
- Оценки симптомов (PEESS)
- Текущие препараты и диета



N=45

- 33 муж. пола
- 35 европеоидной расы
- 6 негроидной расы
- 3 латиноамериканца
- 1 азиатского происхождения

Причина назначения дупилумаба

 Астма (n=11)

 АД (n=27)

 Назальные полипы (n=3)

 Применение из соображений гуманности (n=4)

Гистология	14/16 пациентов <8 eos/hpf	Общее улучшение: до: 50,9 и после: 4,1 eos/hpf
Улучшение симптоматики	28/28 пациентов	У 6 пациентов не было симптомов до начала лечения дупилумабом
Сокращение препаратов для лечения ЭоЭ/ расширение рациона	29/29 пациентов	
Улучшение клинической картины (назначение дупилумаба)	39/41 пациента	

Дупилумаб представляет собой эффективное решение для лечения основного атопического заболевания.

Использование нескольких биопрепаратов для лечения аллергических заболеваний

Pitlick M, Pongdee T.



Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, которым было назначено несколько биопрепаратов



Клиника Mayo

1 янв. 2015 г. — 31 июл. 2021 г.
N=25 взрослых пациентов прошли лечение с одновременным применением двух и более биопрепаратов



Сбор данных

- Демографические данные
- Клинические показания и эффективность лечения
- Продолжительность лечения
- Нежелательные явления



Средняя продолжительность терапии несколькими биопрепаратами:
20,5 месяцев

Комбинация биопрепаратов	Пациенты
Омализумаб + меполизумаб	11
Омализумаб + дупилумаб	6
Омализумаб + бенрализумаб	4
Меполизумаб + дупилумаб	3
Омализумаб + дупилумаб + меполизумаб	1

- 5 различных комбинаций биопрепаратов для лечения 12 различных комбинаций заболеваний
- Астма — наиболее распространенное состояние, для которого применялось лечение несколькими биопрепаратами



15/25 пациентов сообщили об улучшении симптоматики

Отсутствие нежелательных явлений

Одновременное использование нескольких биопрепаратов хорошо переносилось пациентами, однако для оценки этого подхода требуются долгосрочные систематические исследования.

Дни дисфагии как альтернатива оценки клинического ответа при ЭоЭ

Hirano I, et al.



Специальный анализ (исследование HEROES) с целью оценки применения цендакимаба для лечения пациентов с ЭоЭ и определения обоснованности ДД для использования в качестве альтернативы оценки клинического ответа при ЭоЭ



ДД определяется как утвердительный ответ на вопрос: Сопровождались ли приемы пищи сегодня медленным проходом еды или застреванием еды в горле либо в области грудной клетки?

LSM
отличия в
ДД на
неделе 16

Все пациенты

- Значимый для цендакимаба 360 мг по сравнению с плацебо ($p=0,0115$)
- Отсутствие значимости для цендакимаба (180 мг) по сравнению с плацебо

Пациенты без стероид-рефрактерного заболевания

- Отсутствие значимости для цендакимаба по сравнению с плацебо (180 мг, $p=0,8263$; 360 мг, $p=0,3552$)

Пациенты со стероид-рефрактерным заболеванием

Более высокая значимость для пациентов со стероид-рефрактерным заболеванием ($p=0,0079$)

ДД является клинически значимым и понятным показателем. Это чувствительный индикатор, который позволяет получить более точный клинический результат в изучении ЭоЭ, в том числе у пациентов со стероид-рефрактерным заболеванием.

Мониторинг воспаления пищевода в ходе лечения ЭоЭ

Ackerman S, et al.



Продолжительный мониторинг реакции слизистой оболочки в ходе лечения ЭоЭ с применением валидированного малоинвазивного инструмента



- 15 пациентов с ЭоЭ (7 детей, 8 взрослых)
- Прошли ≥ 2 EST (до 6)
- Терапия (элиминационные диеты или ТКС)
- Биопсия и выявление содержания эозинофилов для оценки эффекта лечения

1-часовой EST

- Пациент проглатывает капсулу с нитью
- Позволяет количественно оценить степень воспаления пищевода при активном ЭоЭ или при ремиссии

Оценка ЭоЭ

- Вероятность (в диапазоне 0–1)
- Активное заболевание: ≥ 15 eos/hpf, Score $\geq 0,53$
- Ремиссия: <15 EoEeos/hpf, EoEScore $<0,53$

Эозинофил-связанные биомаркеры при EST

Эотаксин-3 и ГОБ-1 значимо коррелировали с активностью ЭоЭ до и после лечения

Оценка ЭоЭ



Позволила правильно выявить пациентов с активным заболеванием по сравнению с теми, кто находится в стадии ремиссии в рамках лечения (7/8 взрослых, 7/7 детей, 93,3% пациентов)

Значимо коррелировали с активностью ЭоЭ до и после лечения (макс. eos/hpf)



Биомаркеры, выявленные в рамках 1-часового теста EST, и оценка ЭоЭ коррелировали с изменениями в эозинофильном воспалении пищевода и отражали стадию ЭоЭ заболевания в ходе лечения.

Резюме

Новые биологические
методы лечения

Комбинация
биопрепаратов

Инструменты
мониторинга

Лечение
ЭоЭ

- Безопасность и эффективность при применении дупилумаба
- Возможность лечения различных atopических состояний
- Дни дисфагии и неинвазивные инструменты