

Современная возможность лечения пациентов с АС и увеитом. Примеры из практики.

Городской центр терапии ГИБП г.Санкт-Петербург
Самигуллина Р.Р.

Дисклеймер

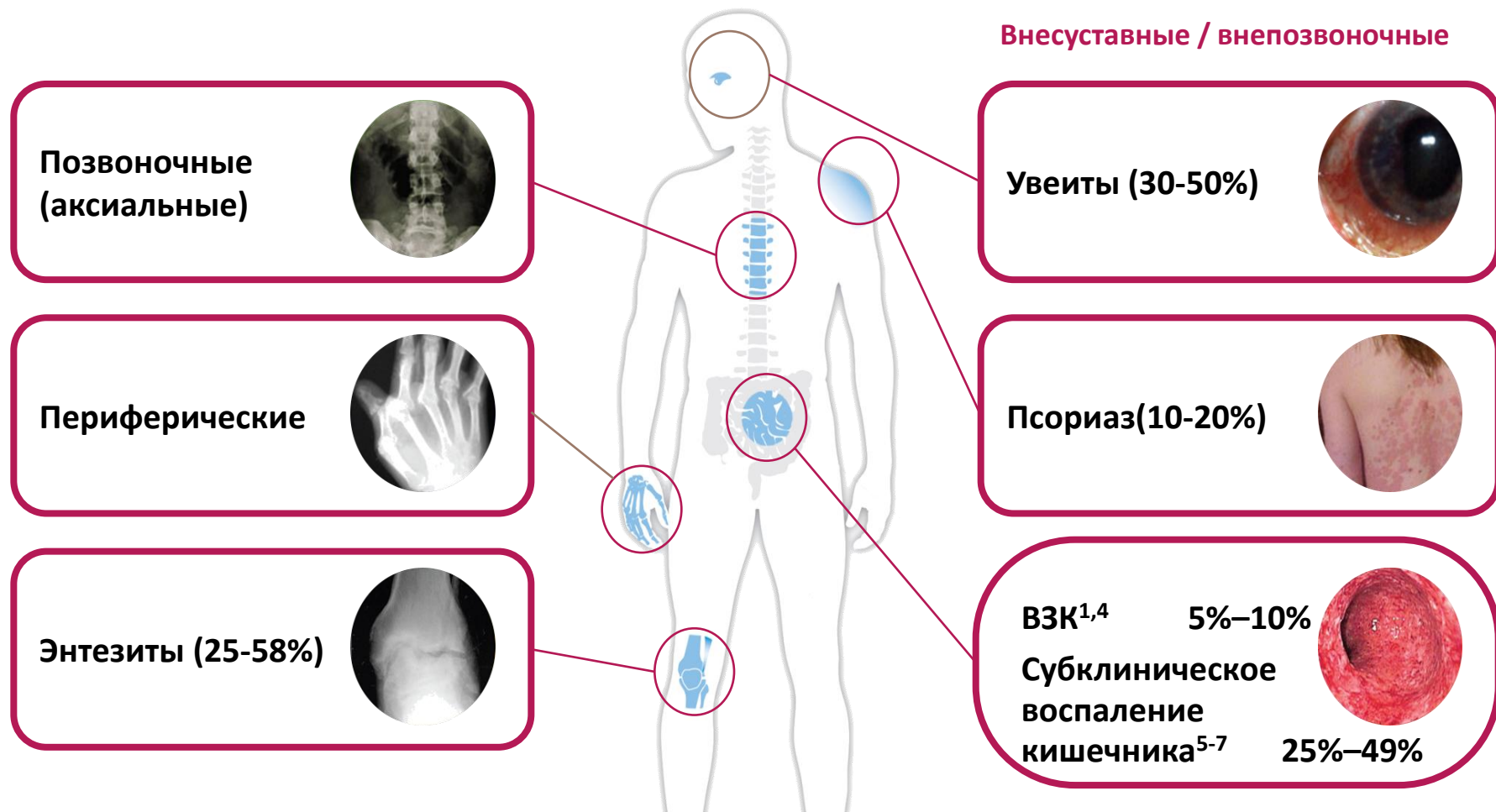
- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD, AbbVie, Bristol-Myers Squibb и др.
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Спондилоартриты:

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ



Увеит: определение и классификация

- Увеит – заболевание, характеризующееся воспалением сосудистой оболочки глаза.
- Классификация:
 - Анатомически
 - Передний (60%)
 - Средний (14%)
 - Задний (18%)
 - Панувеит (7%)
 - Этиологически
 - Инфекционный
 - Неинфекционный

Увеит при анкилозирующем спондилите

- Развивается у 25-30% больных с анкилозирующим спондилитом
- Составляет половину случаев неинфекционного увеита
- Чаще встречается у носителей HLA-B27 гена
- Обычно имеет благоприятный прогноз и редко приводит к потере зрения
- Чем длительнее анамнез анкилозирующего спондилита, тем чаще встречается увеит
- 10-15% всех случаев слепоты в США связаны с увеитом

Болезненный красный глаз как диагностический ключ.....

ОПУ (острый передний увеит) – наиболее распространенная форма увеита: 8,2 случая на 100000 населения

Smit R и Baarsma Cur Opin Ophthalmol 1995;6:57-61

50% HLA-B27-положительных: 50% HLA-B27-отрицательных

Feltcamp TEW с соавт. Rev Immunol 1994;6:8-11

В 33-84% случаев HLA-B27-положительных ОПУ имеются проявления СпА

Rosenbaum J Rheum Dis Clin N Amer 1992;18:143-151

До 40% пациентов, страдающих СпА, в какой-то момент переживают эпизод ОПУ

Edmunds L с соавт. J Rheumatol 1991;18:50-52

9% пациентов с ВЗК имеют ОПУ в анамнезе

Dougados M с соавт. Joint Bone Spine 2011 Дек.;78(6):598-603.

Комбинация ОПУ и ВЗК определяет высокую вероятность СпА

Rudwaleit M с соавт. Arthr Rheum 2005;52:1000-1008

Увеит при анкилозирующем спондилите

- Типичная клиническая картина:
 - Внезапное начало
 - Одностороннее поражение
 - Передний увеит (иридоциклит)
 - Гиперемия и болезненность глаза
 - Светобоязнь
 - Размытость зрения
 - Склонность к рецидивированию, при этом могут поражаться оба глаза поочередно

Ключевые аспекты иммунопатогенеза увеита и основные терапевтические опции

- Абберрантный иммунный ответ, опосредованный Т-клетками, стимулирует начало заболевания
- Отмечается подавление звена Т-супрессор/Т-хелпер
- CD4+ Т - лимфоциты сетчатки играют ключевую роль в поддержании воспалительного процесса в глазу
- IL - 1,2,6 и ФНО-альфа являются ключевыми провоспалительными цитокинами

кортикостероиды

ингибиторы ФНО альфа

анакинра

тоцилизумаб

циклоsporин А

такролимус

метотрексат

азатиоприн

мекофенолата мофетил

Основные заболевания, при которых встречаются передние увеиты

Анкилозирующий спондилит

ВЗК

Синдром Рейтера

Псориатический артрит

Герпетическая инфекция

Туберкулез

Болезнь Бехчета

Болезнь Лайма

ЮИА

Саркоидоз

Сифилис

Предпосылки для исследования GO-EASY

1. Острый передний увеит – одно из наиболее частых внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита ¹
2. Данные о влиянии голимумаба на частоту обострений увеита до настоящего времени отсутствовали.

Цель исследования : Оценить эффект голимумаба на частоту обострений увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

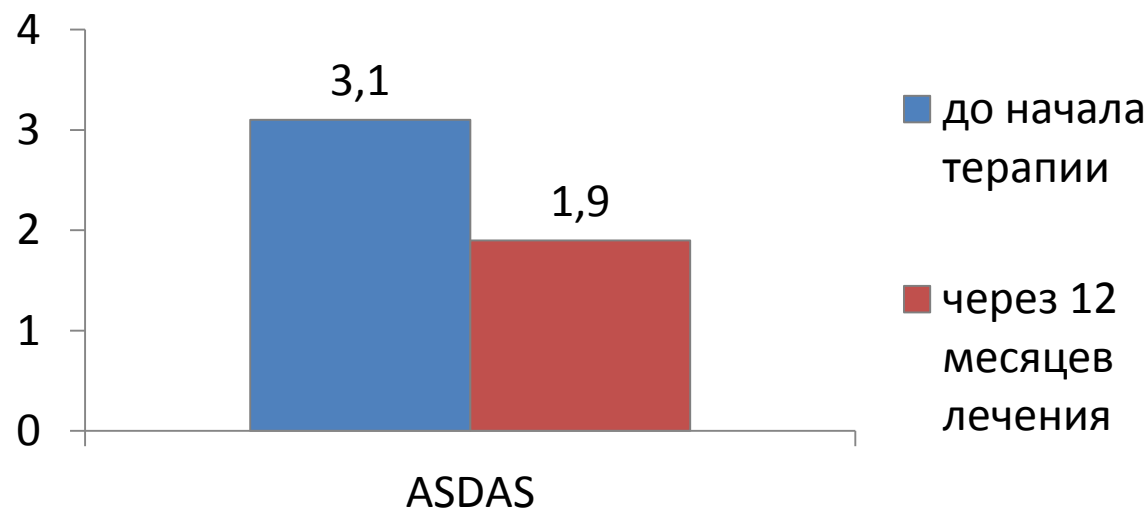
Пациенты

- Были включены пациенты, удовлетворяющие
 - модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.
 - критериям начала терапии ингибиторами ФНО при анкилозирующем спондилите, действующим в Нидерландах
- Все пациенты получали 50 мг голимумаба ежемесячно в течение 12 месяцев
- n=93 (мужчины 65%)
- Средний возраст 44 ± 13 лет
- Средняя длительность заболевания 7 лет (0-53)
- 55% (51) пациентов ранее не получали ингибиторы ФНО альфа

Материалы и методы

- Эффективность голимумаба оценивалась путем сравнения количества атак увеита в процессе лечения и количества атак до лечения (по данным анамнеза):
 - За год до начала исследования у пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО альфа
 - За год до начала терапии ингибиторами ФНО альфа у пациентов, которые были переключены на голимумаб с другого биологического препарата
- Активность заболевания оценивалась с помощью индекса ASDAS
- Ответ на лечение оценивался с помощью индекса ASAS20

Активность заболевания и ответ на терапию



Ответ ASAS20

36% пациентов достигли через 3 месяца терапии ($p < 0,001$)

49% пациентов достигли через 12 месяцев терапии ($p < 0,001$)

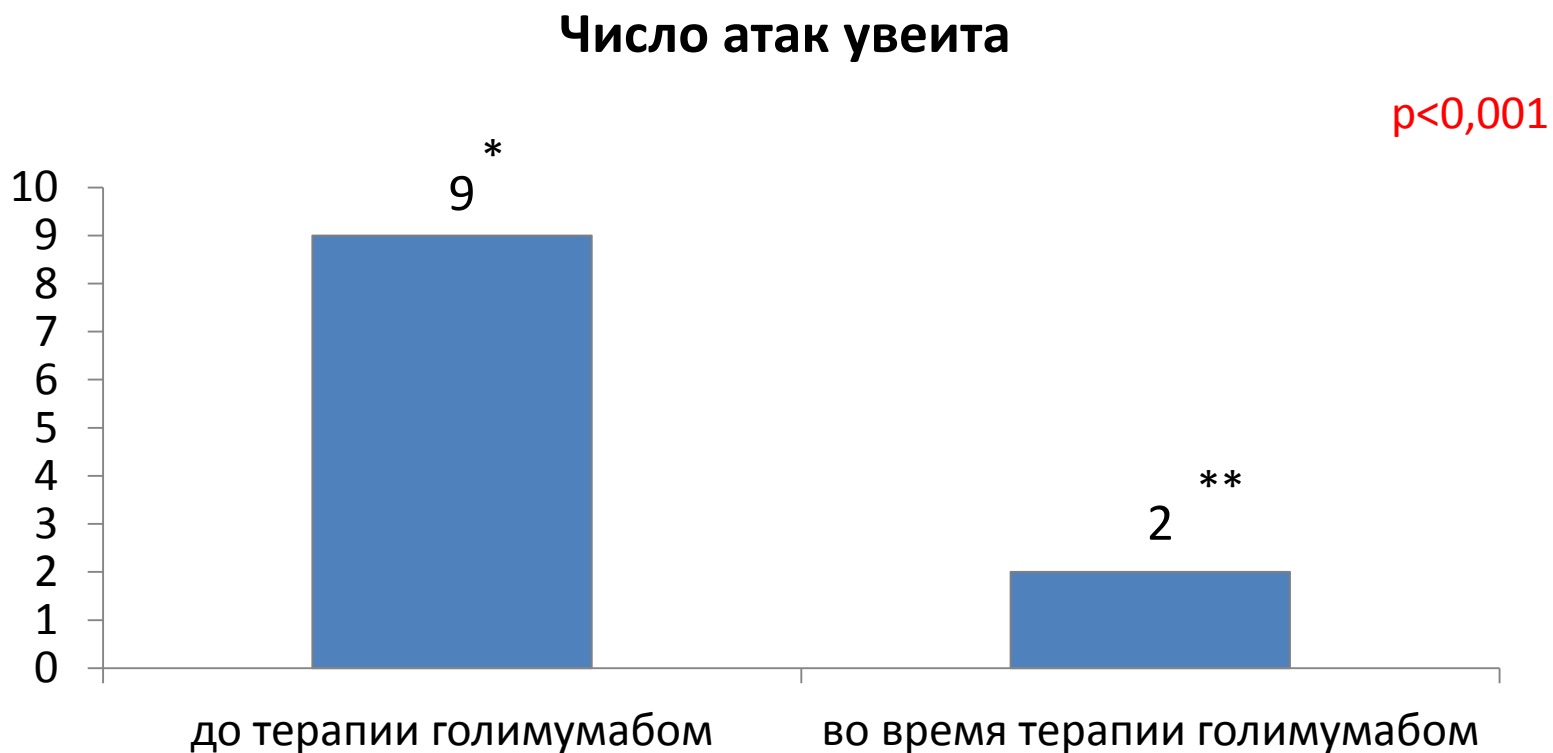
Результаты: число случаев увеита у пациентов, включенных в исследование

| | Число пациентов с увеитом | Число атак увеита | Частота атак увеита |
|-----------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|
| До начала терапии ГЛМ | 7 (7%) | 9 в течение года до начала терапии ГЛМ | 9,8 на 100 пациенто-лет |
| После начала терапии ГЛМ | 7 (7%)* | 2 в течение года после начала терапии ГЛМ | 2,2 на 100 пациенто-лет |

* Включая 5 пациентов с увеитом исходно и 2 новых пациентов

GO-EASY

Терапия голимумабом приводит к снижению числа атак увеита на 78%



* Общее число атак составило 9 у семи человек в течение 12 месяцев

** Общее число атак составило 2 у семи человек в течение 12 месяцев

Anti-TNF α Treatment for HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis-Related Uveitis

MIRINAE KIM, JAE-YON WON, SEUNG YONG CHOI, JI HYEON JU, AND YOUNG-JEONG KIM

• **PURPOSE:** To assess the long-term efficacy of the most widely used anti-tumor necrosis factor alpha (TNF α) agents for treatment of HLA-B27-positive ankylosing spondylitis (AS)-related uveitis.

• **DESIGN:** Retrospective cohort study.

• **METHODS:** The medical records of 143 patients with HLA-B27-positive AS who visited Seoul St. Mary's Hospital and were taking an anti-TNF α agent for at least 1 year were studied. Subjects were divided into 3 groups according to anti-TNF α treatment: Group 1 (infliximab, 66), Group 2 (adalimumab, 45), and Group 3 (etanercept, 32).

• **RESULTS:** Mean age was 41.0 ± 13.0 years, and 97 patients (67.8%) were male. Mean follow-up period was 70.6 ± 37.9 months. In cases of active ocular inflammation at the onset of anti-TNF α treatment, patients showed improved activity of uveitis after 24.0 ± 15.0 days (Group 1), 17.9 ± 6.0 days (Group 2), and 25.9 ± 18.0 days (Group 3). After the anti-TNF α treatment, 71 of 94 patients (32 [76.2%] in Group 1, 26 [78.8%] in Group 2, and 13 [68.4%] in Group 3)

peripheral joints or extra-articular the eyes and bowel, is also presents during the third decade common in male subjects, with a of 2:1–3:1. The prevalence of worldwide, and it is more common Asia.^{3,4} Uveitis occurs in 40% of and causes symptoms such as photosensitivity, or painful eye, but vision threatening.⁵

Since a strong correlation with human (HLA)-B27 was first reported in 1973, nosis, prognosis, and management of has been extensively investigated.⁶ HLA-B27 is 7% in North American 90% in patients with AS, independent HLA-B27-related uveitis has some difference including male preponderance, earlier incidence of fibrinous reaction or hy unilateral or alternating between eye than posterior uveitis.¹¹ and a great

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, DOI 10.5414/CP202171



Effectiveness of infliximab, adalimumab and golimumab for non-infectious refractory uveitis in adults

Joaquín Borrás-Blasco¹, Dolores-Elvira Casterá¹, Xavier Cortes², F. Javier Abad¹, J. Dolores Rosique-Robles¹, and Lucia Gimeno Mallench¹

©2014 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0946-1965

DOI 10.5414/CP202171
e-pub: October 27, 2014

¹Pharmacy Department, and ²Internal Medicine Department, Hospital de Sagunto, Valencia, Spain

Key words

TNF – uveitis – infliximab – adalimumab – golimumab

Abstract. Aim: To discuss the available data regarding the off-label uses of anti-TNF agents in non-infectious uveitis. Data source: A literature search was performed in Medline through PubMed from January 2001 to January 2014. Study selection and data extraction: English-language articles about uveitis treatment with anti-TNF drugs in adult patients were reviewed. Data synthesis: The use of anti-TNF- α drugs for treatment of several refractory manifestations of refractory uveitis in adult patients is increasing. However, due to the lack of evidence from randomized controlled trials, the use of anti-TNF in uveitis

arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, or inflammatory bowel disease. With an incidence of ~ 52.4/100,000 people per year and a prevalence of 115.3 cases per 100,000 people, uveitis is classified as rare disease [2].

The treatment of uveitis depends on the predominant anatomical localization and on the severity of the inflammation. In refractory disease, systemic corticosteroids or other immunosuppressive therapy (e.g., methotrexate) are required. In the majority of cases, these drugs successfully reduce the

Собственный опыт*:

Распространенность внесуставных проявлений в когорте пациентов на и-ФНО.

| и-ФНО | Клиническая форма СпА | | | Наличие внесуставных проявлений на старте терапии и-ФНО | | | | | | |
|-------------|-----------------------|----------------|-------|---|------|-----|-----|-----|------|-------|
| | Аксиальный | Периферический | Всего | Увеит | | ВЗК | | ПсО | | Всего |
| | | | | n | % | n | % | n | % | |
| Инфликсимаб | 76 | 37 | 113 | 21 | 18,6 | 5 | 4,4 | 9 | 8,0 | 35 |
| Адалимумаб | 97 | 38 | 135 | 27 | 20,0 | 4 | 3,0 | 9 | 6,7 | 40 |
| Этанерцепт | 24 | 12 | 36 | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1 | 2,8 | 2 |
| Голimumаб | 12 | 10 | 22 | 8 | 36,4 | 1 | 4,5 | 4 | 18,2 | 13 |
| Всего | 209 | 97 | 306 | 56 | 18,3 | 11 | 3,6 | 23 | 7,5 | 90 |

*Городской центр терапии ГИБП г.Санкт-Петербург, 2016 г.

Собственный опыт*:

Применение и-ФНО в реальной практике у пациентов СПА с увеитом.

- На фоне применения **инфликсимаба** – из 21 пациента с увеитом, рецидивы наблюдались у 27% (большую часть составили пациенты, не соблюдавшие интервалы между введениями, 3 пациента – с соблюдением интервалов, а также 2 пациента с сокращенными интервалами).
- На фоне лечения **адалимумабом** рецидивов не наблюдалось (**время наблюдения 2 года**).
- У одного пациента, переведенного с терапии другим и-ФНО-альфа, на второй день после первой инъекции – обострение иридоциклита. Пациент продолжает терапию АДА, больше рецидивов не наблюдается
- На фоне терапии ГЛМ обострений увеитов не наблюдалось (**у 50% длительность наблюдения до 1 года**).

| и-ФНО | К-во пациентов (всего ,n) | В т.ч. увеиты | |
|-------------|-------------------------------|---------------|----------|
| | | Всего | Рецидивы |
| Инфликсимаб | 113 | 21 | 5 |
| Адалимумаб | 135 | 27 | - |
| Голimumаб | 22 | 8 | - |

*Городской центр терапии ГИБП г.Санкт-Петербург, 2016 г.

Собственный опыт*:

Применение ГЛМ в реальной практике у пациентов АС с внесуставными проявлениями

| | аксиальный | периферический | увеит | ВЗК | ПсО |
|-----------|------------|----------------|-------|-----|-----|
| Голimumаб | 12 | 10 | 8 | 1 | 4 |

- Из всей группы пациентов, получающих ГЛМ, в анамнезе у 36,4 % пациентов – течение заболевания с поражением глаз. Из них терапию ГИБП больше года получают – 50%. На фоне терапии ГЛМ обострений увеитов не наблюдалось.

*Городской центр терапии ГИБП г.Санкт-Петербург, 2016 г.

Выводы

- Голимумаб, как и другие i-ФНО-альфа, снижает активность анкилозирующего спондилита
- Голимумаб достоверно снижает частоту атак переднего увеита при анкилозирующем спондилите

Вывод

- Более раннее начало терапии спондилоартритов, с поражением органов зрения (увеитов), блокаторами ФНО-альфа – дает возможность достичь низкой активности основного заболевания, снизить частоту рецидивов внесуставных проявлений (увеитов) до минимума и сохранить качество зрения и жизни в целом