

ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ:

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑΣ

ΜΑΡΙΑ ΡΟΔΙΤΗ

Παιδίατρος, Επιμελήτρια Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου Metropolitan

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ

- Άνοση φλεγμονώδης νόσος του οισοφάγου (τροφικά και περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα)
Αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στον οισοφάγο
- Επίπτωση 24 περιπτώσεις/100.000 παιδιά/έτος
Πιο συχνή στα αγόρια – επηρεάζει όλες τις ηλικίες
- Κλινικές εκδηλώσεις :
 - διαταραχές αύξησης, απόρριψη συγκεκριμένων τροφών
 - έμετοι, παλινδρόμηση τροφής
 - καύσος, θωρακικό άλγος, ενσφήνωση τροφής, δυσφαγία
- Συνύπαρξη με άλλες ατοπικές νόσους



ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- 1) Συμπτώματα δυσλειτουργίας οισοφάγου
- 2) Τουλάχιστον 15 ηωσινόφιλα/κοπ στο επιθήλιο του οισοφάγου
- 3) Αποκλεισμός άλλων νόσων με οισοφαγική ηωσινοφιλία

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ – ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

► Συστήματα βαθμολόγησης ενδοσκοπικών ευρημάτων

- οίδημα, μειωμένα αγγειακά στοιχεία, γραμμικές αυλακώσεις, στενώσεις, κυκλοτερή δαχτυλίδια, λευκά στίγματα, πλάκες, εξελκώσεις
- EREFS (endoscopic reference score)

► Συστήματα βαθμολόγησης συμπτωμάτων (PRO)

- σοβαρότητα συμπτωμάτων, λειτουργικότητα ασθενούς, επίπεδο υγείας, ποιότητα ζωής
- EEsAI (Eosinophilic Esophagitis Activity Index)
- DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire)

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- 1) Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (1^η επιλογή)
- 2) Δίαιτα αποκλεισμού (6 τροφικών αλλεργιογόνων, στοιχειακή δίαιτα)
- 3) Ενδοσκοπική παρέμβαση
- 4) Κορτικοστεροειδή (φλουτικαζόνη, βουδεσονίδη)

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

Seema S. Aceves, M.D., Ph.D., John F. Bastian, M.D., Robert O. Newbury, M.D., and Ranjan Dohil, M.D.

Divisions of Allergy and Immunology, Pathology, and Gastroenterology,

Children's Hospital, San Diego, La Jolla, California;

and Department of Paediatrics, University of California, San Diego, La Jolla, California

American Journal of Gastroenterology, 2007

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

ΜΕΘΟΔΟΙ

- 20 παιδιά με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, μέση ηλικία 5,5 έτη (1,7-17,6 έτη)
- απέτυχαν στη θεραπεία με PPIs , δίαιτα αποκλεισμού (με βάση θετικές δερματικές δοκιμασίες/Rast tests)/στοιχειακή δίαιτα ή φλουτικάζονη με MDI
- αρνήθηκαν αποκλεισμό τροφών
- μη ικανά να χρησιμοποιήσουν τη φλουτικάζονη με MDI
- συνέχιζαν να έχουν τουλάχιστον 24 ηωσ/κοππ σε τουλάχιστον 1 περιοχή του οισοφάγου
- Χωρίς αλλαγή σε ήδη υπάρχουσα θεραπεία για άσθμα ή ατοπική δερματίτιδα
- Χωρίς να έχουν λάβει ανοσοτροποποιητική θεραπεία
- Λήψη δείγματος αίματος πρωινής κορτιζόλης στις 8.00-09.00 πμ

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Σύστημα βαθμολόγησης με βάση ενδοσκοπικά ευρήματα (max score 8)

(ωχρότητα, μειωμένα αγγειακά στοιχεία, αυλακώσεις με πεπλατυμένο βλεννογόνο, λευκές βλεννογονικές πλάκες, κυκλοτερείς δακτυλιοειδείς σχηματισμοί, στενώσεις)

- Σύστημα βαθμολόγησης με βάση τα συμπτώματα (max score 14)

(καύσος ή παλινδρόμηση, ανορεξία ή πρώιμος κορεσμός, δυσφαγία ή οδυνοφαγία, νυχτερινή αφύπνιση με συμπτώματα, αιμορραγία γαστρεντερικού τους τελευταίους 4 μήνες)

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ:


- Καθημερινή χορήγηση OVB 1-2 mg, χωρίς λήψη υγρών ή στερεών 30 λεπτά μετά τη χορήγηση
(<10 ετών: 1 mg/ημέρα, > 10 ετών: 2 mg/ημέρα)
- Διάρκεια 3-4 μήνες και επανάληψη ενδοσκόπησης
- Μίξη 0,5 mg βουδεσονίδης (amp 0,5 mg/2ml) με 5 g σουκραλόζης (διάλυμα 8-12 ml)
- Καμία διαιτητική αλλαγή πριν την έναρξη της θεραπείας
- Χορήγηση ταυτόχρονα αντιόξινης αγωγής
- Έλεγχος συμμόρφωσης με ερωτηματολόγιο σε επανεκτίμηση και αμέσως πριν την ενδοσκόπηση

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- ▶ 80% παιδιών είχαν ιστολογική ανταπόκριση (n=16)
- ▶ 90% παιδιών είχαν βελτίωση των ενδοσκοπικών ευρημάτων (n=19)
- ▶ Όλα τα συμπτωματικά παιδιά παρουσίασαν βελτίωση

Μετά τη θεραπεία με ΟVB διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του αριθμού ηωσινοφίλων και της βελτίωσης στη βαθμολόγηση ενδοσκοπικών ευρημάτων και συμπτωμάτων



Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Με ή χωρίς ταυτοποιήσιμα αλλεργιογόνα, τα περισσότερα παιδιά μετά τη θεραπεία με ΟVB ανταποκρίθηκαν καλά και ανέχθηκαν φυσιολογική διαίτα
- Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα πρωινής κορτιζόλης
- Η δόση της ΟVB βασίστηκε στις θεραπευτικές συστάσεις για τα ασθματικά παιδιά

Ανταπόκριση της πλειοψηφίας στο 1 mg/ημέρα

- 85% παιδιών αύξησαν το σωματικό βάρος κατά μέσο όρο 0,42 κιλά/μήνα
- Χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη ΟVB
 - 1 παιδί (ήπια IgG ανεπάρκεια) : καντιντίαση οισοφάγου

Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children

Η βουδεσονίδα είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τα παιδιά με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

- Εύγεστη
 - Όγκος φαρμάκου καλύπτει όλη την επιφάνεια του οισοφάγου
 - Χορήγηση 1 φορά την ημέρα
- Χρειάζονται μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές για περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά στη δοσολογία, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια

Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, Krishna Chaitanya Thandra, Vinaya Gaduputi


Department of Internal Medicine, SOVAH Health, Martinsville, USA

Division of Gastroenterology and Hepatology, The Brooklyn Hospital Center, NY, USA

Department of Critical Care Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA

Division of Gastroenterology, SBH Health System, NY, USA


2 November 2018



Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

ΜΕΘΟΔΟΙ

- 4 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central
- Χωρίς φίλτρο όσον αφορά γλώσσα, έτος, σχεδιασμό μελετών
- Αυθεντικά άρθρα με αναφορά στη χρήση βουδεσονίδης στην ΕοΕ
- Άρθρα με δεδομένα σε ανθρώπους, χωρίς περιορισμό σε γλώσσα, ηλικία, φύλο, περιοχή



Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- ▶ 5 τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs): - 300 περιπτώσεις
 - ηλικίας 7,8 – 46,5 έτη (78,33% άρρενες)
 - παρακολούθηση θεραπείας 2-12 εβδομάδες
- ▶ 7 μη τυχαιοποιημένες μελέτες (non-RCTs): - 255 περιπτώσεις
 - 5,5 – 33,6 έτη (74,5% άρρενες)
 - παρακολούθηση θεραπείας 8 εβδ. – 13 μήνες

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΙΘΜΟΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΩΝ

5 RCTs:

- Σημαντική αποτελεσματικότητα στην ιστολογική ανταπόκριση
(RR 11,93 ; $p < 0,001$)
- Σημαντική μείωση στον αριθμό ηωσινοφίλων στη βιοψία ασθενών που έλαβαν ΟΒΒ σε σχέση με ομάδα placebo
(MD -69,41 ; $p < 0,01$)

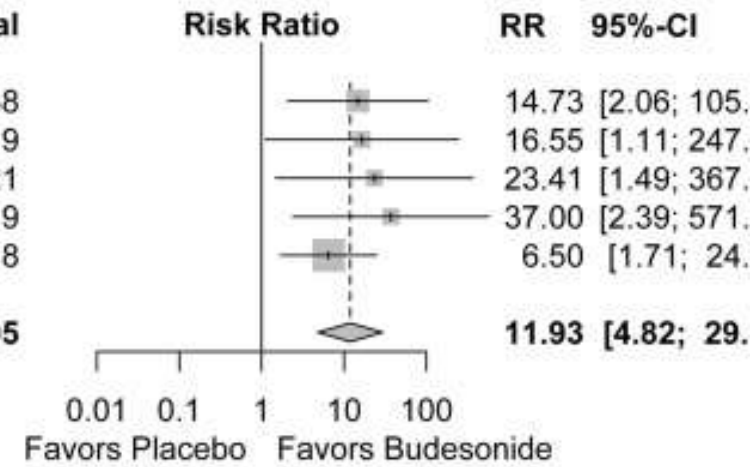
6 Non-RCTs:

- Σημαντική μείωση στον μέσο όρο αριθμού ηωσινοφίλων ασθενών που έλαβαν ΟΒΒ σε σχέση με πριν τη θεραπεία
(MD 46,85 ; $p < 0,001$)

A

Study	Experimental		Control	
	Events	Total	Events	Total
Dellon/2016/USA	19	49	1	38
Dohil/2010/USA	13	15	0	9
Gupta/2015/USA	21	39	0	21
Miehlke/2015/International	18	19	0	19
Straumann/2010/USA	13	18	2	18

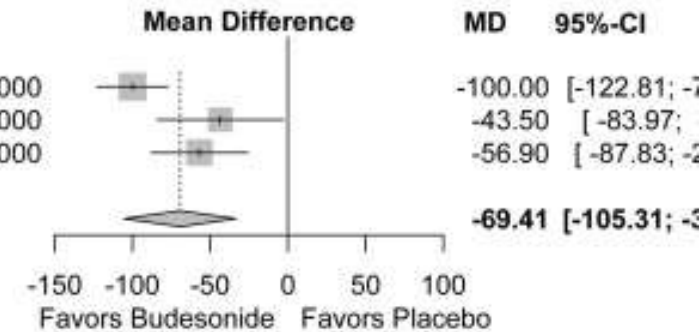
Fixed effect model **140** **105**
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.776$
Test for overall effect: $z = 5.366$ ($p < 0.001$)



B

Study	Experimental			Control		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Dellon/2016/USA	49	-117.00	41.0000	38	-17.00	62.0000
Dohil/2010/USA	15	-61.80	37.3000	9	-18.30	54.8000
Straumann/2010/USA	18	-62.70	38.9000	18	-5.80	54.5000

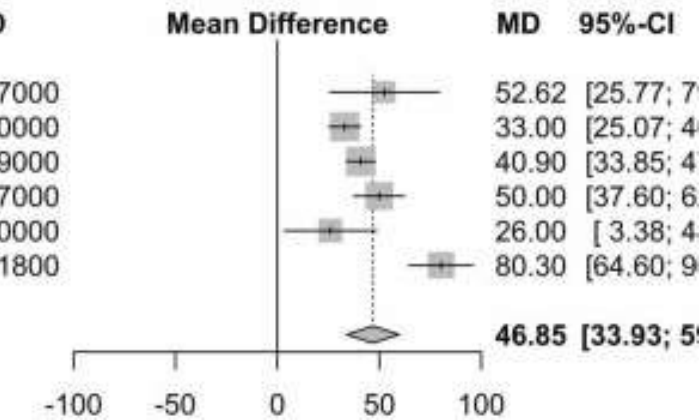
Random effects model **82** **65**
Heterogeneity: $I^2 = 75\%$, $\tau^2 = 749.807$, $p = 0.017$
Test for overall effect: $z = -3.790$ ($p < 0.001$)



C

Study	Pre			Post		
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD
Rubinstein/2017/USA	8	55.25	38.5700	8	2.63	3.7000
Fable/2017/USA	48	45.00	23.0000	48	12.00	16.0000
Oliva/2016/USA	36	49.85	20.1000	36	8.95	7.9000
Nennstiel/2016/Germany	20	56.60	26.2000	20	6.60	10.7000
Eluri/2017/USA	55	66.00	62.0000	55	40.00	59.0000
Aceves/2007/USA	20	87.20	33.3200	20	6.90	13.1800

Random effects model **187** **187**
Heterogeneity: $I^2 = 84\%$, $\tau^2 = 198.032$, $p < 0.001$
Test for overall effect: $z = 7.110$ ($p < 0.001$)



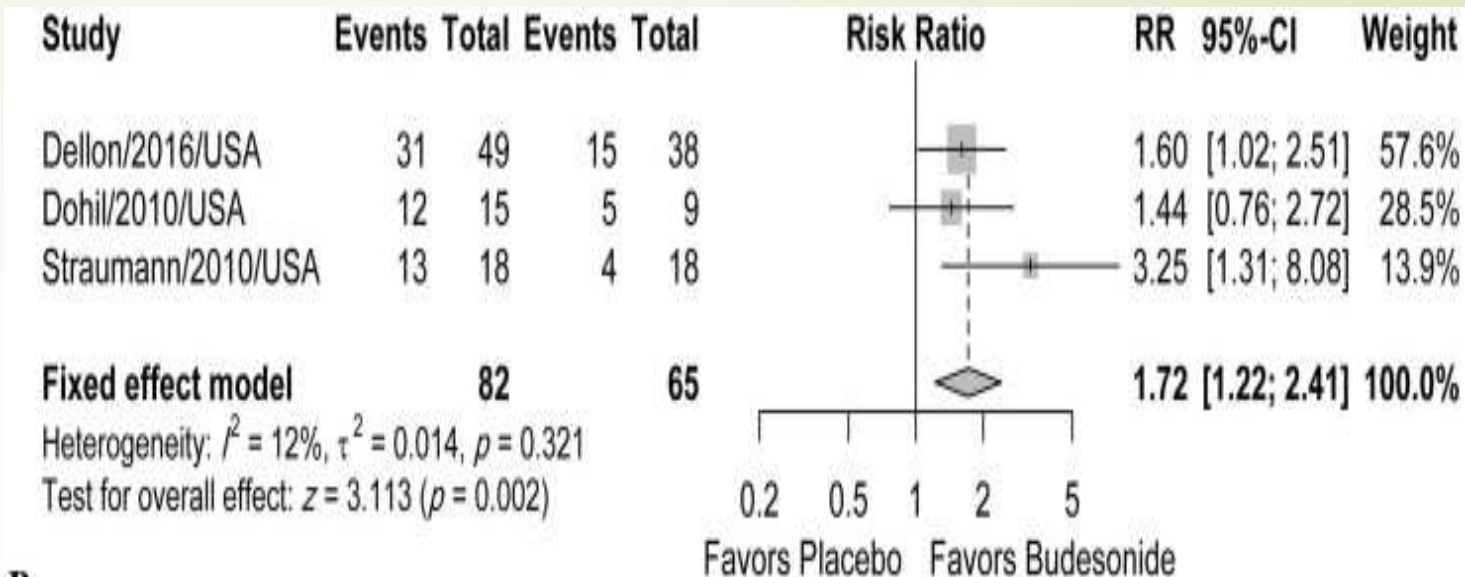
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

3 RCTs:

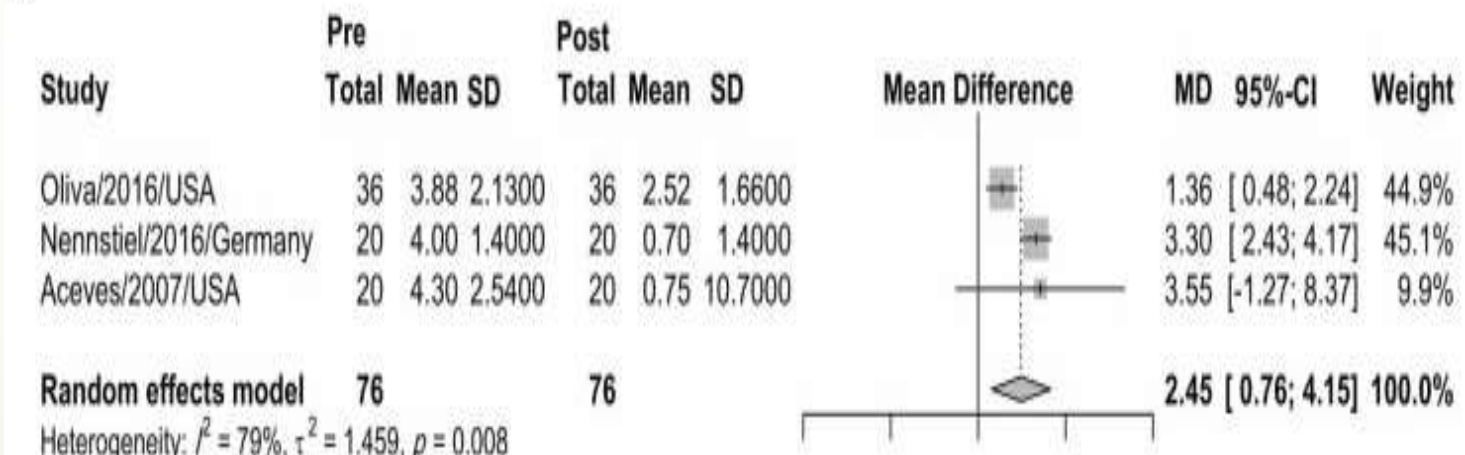
- 72% περισσότερη ανταπόκριση ασθενών που έλαβαν OVB σε σύγκριση με ομάδα placebo (RR 1,72 ; p 0,02)

3 Non-RCTs:

- Σημαντική μείωση στον μέσο όρο των συστημάτων βαθμολόγησης των συμπτωμάτων σε σχέση με πριν τη θεραπεία



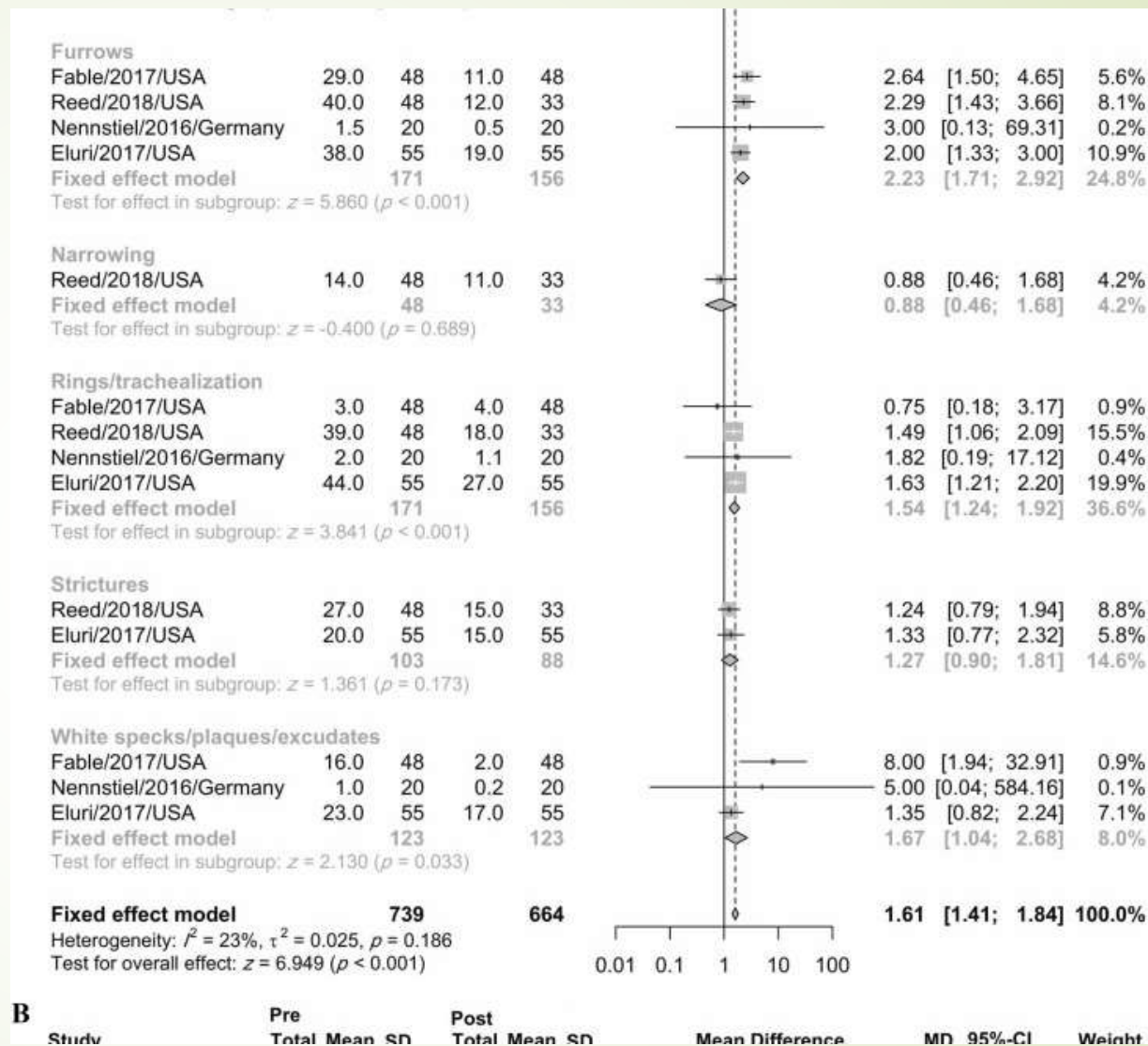
B



ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

4 Non-RCTs:

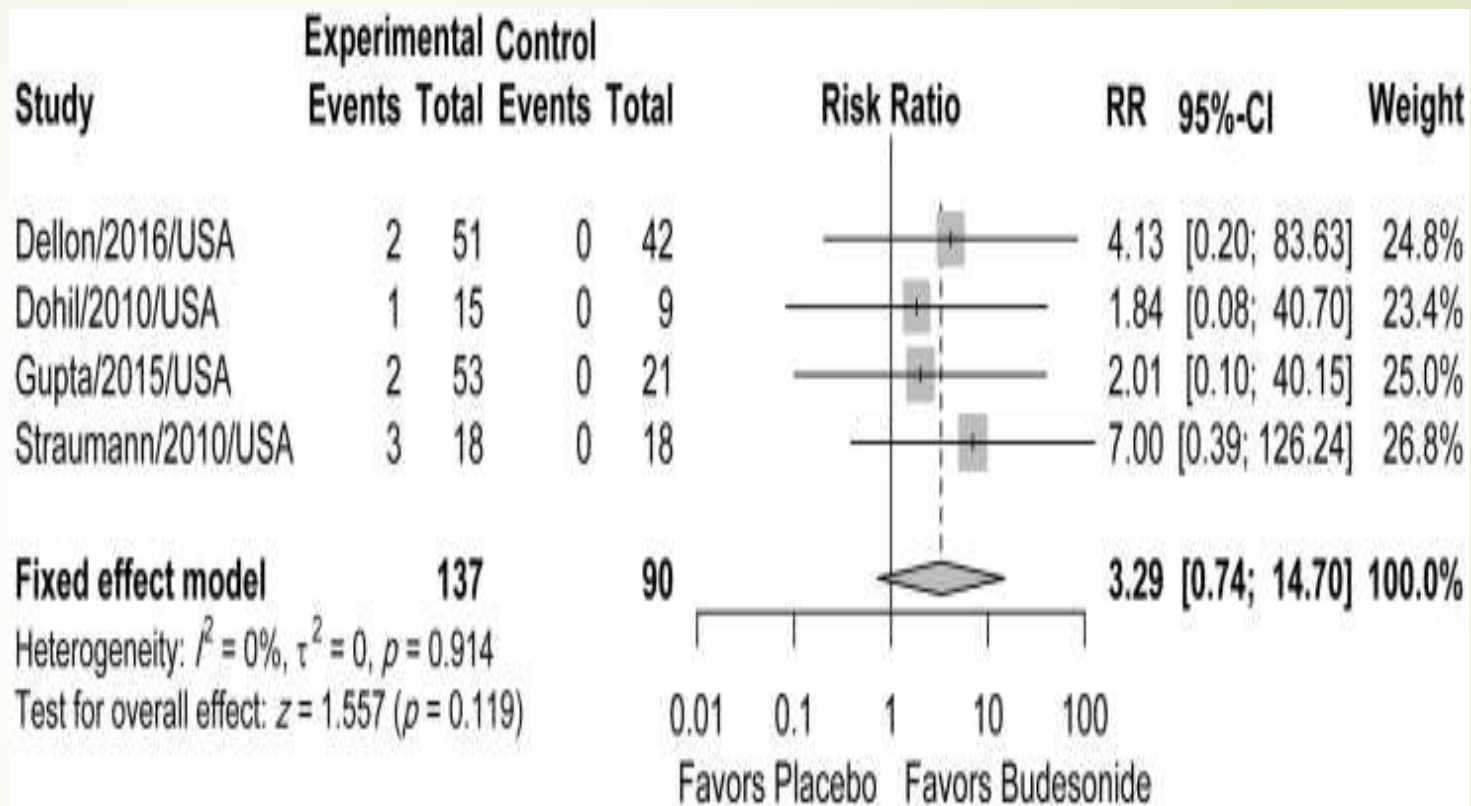
- Σημαντική μείωση στις ενδοσκοπικές ανωμαλίες στους ασθενείς που έλαβαν ΟΝΒ σε σχέση με πριν τη θεραπεία (RR 1,61 ; $p < 0,01$)
- Οισοφαγικές αυλακώσεις (RR 2,23)
Λευκά στίγματα/Πλάκες/Εξελκώσεις (RR 1,67)



ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗΣ

4 RCTs:

- Αυξημένος κίνδυνος καντιντίασης σε σύγκριση με placebo (RR 3,29 ; p 0.119)



Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

Η ΟΝΒ έχει σημαντική επίδραση σε

- ιστολογική ύφεση
- βελτίωση τόσο των ενδοσκοπικών ευρημάτων όσο και των συμπτωμάτων

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Μικρός αριθμός μελετών και συμμετεχόντων
- Σημαντική ετερογένεια όσον αφορά στα αποτελέσματα του αριθμού ηωσινοφίλων και της κλινικής ανταπόκρισης
- Διαφορετικά ιστολογικά κριτήρια ανάμεσα στις μελέτες
- Ποικιλία στη διάρκεια παρακολούθησης της θεραπείας
- Παιδιά και ενήλικες συμπεριλήφθηκαν σε μία μελέτη

Oral Budesonide Suspension (OBS) in Adolescent and Adult Subjects With Eosinophilic Esophagitis:

A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

- ORBIT Study: 7 Δεκεμβρίου 2015 – 24 Ιανουαρίου 2019
- 420 έφηβοι και ενήλικες ηλικίας 11-55 ετών, άνδρες ή γυναίκες
- Group 1: 10 ml OBS (0,2 mg/ml) δύο φορές την ημέρα για 16 εβδομάδες
Group 2: 10 ml placebo δύο φορές την ημέρα για 16 εβδομάδες

Oral Budesonide Suspension (OBS) in Adolescent and Adult Subjects With Eosinophilic Esophagitis:

- 2 πρωτεύοντες βασικοί στόχοι:
ιστολογική ανταπόκριση και ανακούφιση από τη δυσφαγία

Response	Budesonide Group, %	Placebo Group, %	P value
Histologic	53,1	1.0	<.0,001
Dysphagia symptoms	52,6	39,1	.024

- Κύριος δευτερεύων στόχος:
βελτίωση στον μέσο όρο βαθμολόγησης από τον ασθενή με βάση DSQ

Budesonide Group	-13	Placebo Group	-9,1	P value	.015
------------------	-----	---------------	------	---------	------

- Ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες ή μέτριες, παρόμοιες και στις δύο ομάδες
Θεωρείται ότι δεν σχετίζονται με τη θεραπεία