

Optimizing management for mild to moderate UC in the era of STRIDE II



ผู้ดำเนินการบรรยาย
รศ.บพ.จุลจักร ลิ้มศรีวิไล

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



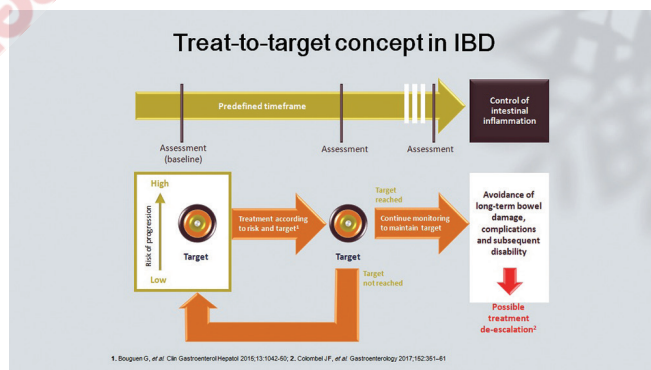
ผู้บรรยาย
Prof. Wai Keung Leung

Department of Medicine, University of Hongkong,
Queen Mary Hospital, Hongkong

Optimizing management for mild to moderate UC in the era of STRIDE II

Prof. Wai Keung Leung
รศ.บพ.จุลจักร ลิ้มศรีวิไล

โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease; IBD) เป็นโรคที่มีความซับซ้อนและเรื้อรัง อาการแสดงทางคลินิกเป็นเพียงส่วนหนึ่งของการดำเนินโรคทั้งหมด ดังนั้น จึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามการดำเนินโรคผ่านผลตรวจทางชีวเคมี การส่องกล้อง รวมถึงผลชิ้นเนื้อ เพื่อประเมินการดำเนินโรคว่าอยู่ในระยะสงบหรือไม่ แนวทางการดูแลผู้ป่วยนี้นำมาซึ่งการรักษาเพื่อนำไปสู่เป้าหมาย (treat to target approach) ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ โดยจะมีความต่างจากเป้าหมายของการรักษาโรคกลุ่มอื่น ๆ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ที่มีเป้าหมายการรักษาเป็นค่าที่วัดได้ แต่โรคลำไส้อักเสบนั้นไม่มีค่าวัดที่ชัดเจน คำแนะนำการรักษาเพื่อนำไปสู่เป้าหมายสำหรับโรคลำไส้อักเสบชนิด ulcerative colitis นั้น มีการกล่าวถึงครั้งแรกในปี 2015 คือ STRIDE หลังจากนั้นมีการพัฒนาไปสู่ STRIDE II ในปี 2021



รูปที่ 1 ภาพรวมการรักษาแบบ Treat-to-target¹

STRIDE 2015² กำหนดเป้าหมายของการรักษา คือ clinical remission (นิยามโดยการปลอดจากการขับถ่ายที่มีเลือดออกและการขับถ่ายที่ปกติ) และ endoscopic remission (นิยามโดย Mayo endoscopic score, MES 0-1) ส่วนของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ได้แก่ serum CRP และ fecal calprotectin นั้นเป็นส่วนเสริมในการประเมินโรค ไม่ใช่เป้าหมายหลัก

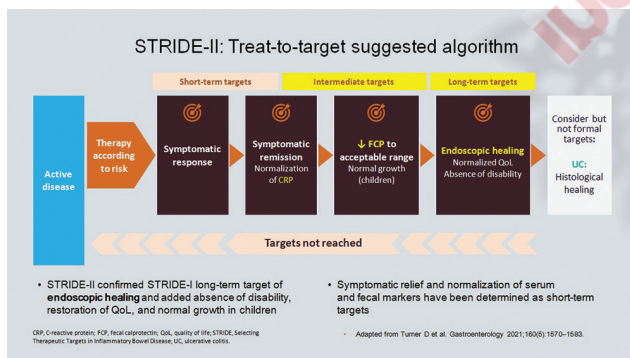
STRIDE II 2021³ มีการปรับเปลี่ยนโดยให้ serum CRP และ fecal calprotectin เป็นส่วนหนึ่งของเป้าหมายการรักษา แต่ยังไม่มีความชัดเจนของ fecal calprotectin ที่ชัดเจน ในส่วน clinical remission และ endoscopic remission นั้นยังคงค่อนข้างเหมือนเดิม โดยจะแบ่งเป้าหมายการรักษาออกเป็น 3 ระยะ คือ

1.เป้าหมายระยะสั้น (short term target) คือ การตอบสนองทางอาการของโรคที่ดีขึ้น (symptomatic improvement)

2.เป้าหมายระยะกลาง (Intermediate target) คือ ค่า serum CRP และ fecal calprotectin เป็นปกติ โดยมักใช้เป้าหมายของค่า fecal calprotectin ที่ 100-250 mcg/g รวมถึงการเจริญเติบโตที่ปกติในผู้ป่วยเด็ก

3.เป้าหมายระยะยาว (Long term target) คือ endoscopic healing โดยเปลี่ยนเป็น MES 0 เท่านั้น เนื่องจากมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า MES 0 มีความเสี่ยงต่อการเกิด clinical relapse น้อยกว่า MES I ถึง 52%⁴

ถึงแม้จะมีการศึกษาพบว่า การได้ histologic remission เมื่อเทียบกับการที่ยังมี histological activity ใน Mayo endoscopic score 0 มีความเสี่ยงต่อการเกิด clinical relapse น้อยกว่าถึง 63%⁴ แต่อย่างไรก็ตาม histologic remission ก็ยังไม่ถือเป็นเป้าหมายหลักในปัจจุบัน เนื่องจากอาจนำไปใช้ในทางคลินิกได้ยาก



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาตาม STRIDE-II: Treat-to-target³

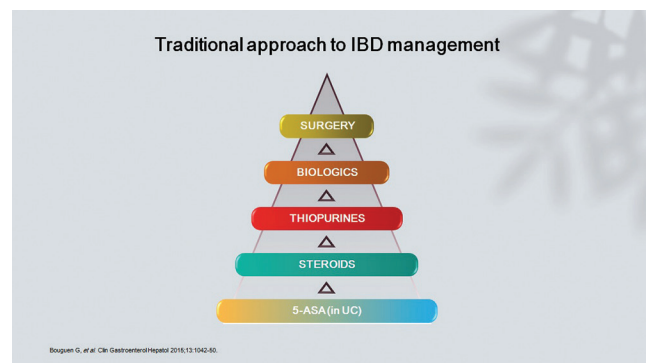
ระดับ fecal calprotectin ที่เหมาะสม

จากการศึกษา MOMENTUM trial ระยะที่ 4 ค่า fecal calprotectin ที่เหมาะสมในการบอก histological remission อยู่ระหว่าง 75-100 mcg/g⁵ การศึกษาโดยการตรวจวัดค่า fecal calprotectin หลังจาก induction ด้วย vedolizumab หรือ adalimumab 14 สัปดาห์ (GEMINI trial และ VARSITY

trial) พบว่า ค่า fecal calprotectin ที่น้อยกว่า 250 mcg/g สัมพันธ์กับ clinical, endoscopic ไปจนถึง histologic remission นอกจากนี้ ยังพบว่า fecal calprotectin ที่น้อยกว่า 250 mcg/g ที่ 6 สัปดาห์ หลังได้ biologic ช่วยลดความเสี่ยงต่อการได้รับการผ่าตัด⁶ การตรวจติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคที่สงบนั้นจึงแนะนำว่าควรใช้ biomarker ร่วมในการติดตามด้วย โดยเป้าหมาย คือ fecal calprotectin ที่น้อยกว่า 150 mcg/g และค่า CRP ที่ปกติ การใช้ biomarker ในการประเมินผู้ป่วยจะช่วยลดจำนวนของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วย ulcerative colitis ได้ ในผู้ป่วยที่อาการและค่า biomarker ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยอาการปกติ แต่ fecal calprotectin มากกว่า 150 mcg/g หรือมีอาการแต่ fecal calprotectin น้อยกว่า 150 mcg/g แนะนำส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อประเมินโรคให้ชัดเจนก่อนจะทำการปรับการรักษา

การพิจารณาการรักษาในผู้ป่วย ulcerative colitis

การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วย ulcerative colitis ประกอบไปด้วยยาหลายชนิด โดยเลือกตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายและความรุนแรงของโรค ดังนี้



รูปที่ 3 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบแบบดั้งเดิม¹

5-ASA

แนะนำให้เริ่มใช้ในผู้ป่วย Mild to moderate UC ซึ่งตาม AOCC/APAGE recommendation 2020 แนะนำ

step up strategy โดยเริ่มจาก 5-ASA หรือ sulfasalazine และในผู้ป่วยกลุ่ม proctitis หรือ Left-sided colitis แนะนำให้ใช้ topical 5-ASA หรือ sulfasalazine ร่วมด้วย⁷

American Gastroenterology Association (AGA) แนะนำขนาดของ 5-ASA ในการ induction ควรใช้ยาในขนาดที่สูง โดยทั่วไปคือ มากกว่า 3 g/day มีผลการตอบสนองที่ดีกว่าขนาดปกติหรือขนาดที่น้อยกว่า 2 g/day นอกจากนี้ การให้การรักษาโดยใช้ topical 5-ASA ร่วมกับ oral 5-ASA ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ oral 5-ASA เพียงอย่างเดียว ทั้งในการ induction และ maintain remission⁸

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง topical 5-ASA และ topical steroid ในผู้ป่วย proctitis หรือ Left-sided colitis พบว่า topical 5-ASA ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า topical steroid จึงเป็นที่มาของคำแนะนำให้ topical 5-ASA มากกว่าการให้ topical steroid สำหรับ 1st line treatment

Corticosteroid

Budesonide มี extensive 1st pass metabolism ทำให้ systemic side effect ลดน้อยลงเมื่อเทียบกับ conventional corticosteroid ในอดีตมีการนำมาใช้เฉพาะกลุ่ม Ileocolonic Crohn's disease แต่ปัจจุบันมีการพัฒนายากลุ่ม Colonic released budesonide ทำให้ยาสามารถไปออกฤทธิ์ที่ลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้ายได้ จึงนำมาใช้ในผู้ป่วย ulcerative colitis ได้⁹ โดยใช้หลังจากพิจารณาการรักษาด้วย 5-ASA ไม่ได้ผล หรือไม่สามารถทนต่อการใช้ยาดังกล่าวได้

สำหรับ systemic corticosteroid แนะนำให้ใช้ induce remission ในผู้ป่วย ulcerative colitis ชนิดรุนแรง โดยแนะนำ

ใช้ corticosteroid ทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาสูงสุดไม่เกิน 5 วัน และไม่แนะนำให้ใช้ corticosteroid ในการ maintain remission⁷

Immunomodulator

ไม่แนะนำให้ใช้ thiopurine เป็นการรักษาเดียวในการ induce remission ในผู้ป่วย ulcerative colitis ระยะโรคกำเริบ แต่สามารถใช้เป็นการรักษาเดี่ยวได้ในผู้ป่วย steroid dependent ulcerative colitis หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนการรักษาจาก 5-ASA ได้⁹

Biologic

ในปัจจุบันมี Biologic agent หลายชนิดนอกเหนือไปจาก Anti-TNFs ที่ใช้อย่างยาวนาน ไม่ว่าจะเป็น vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib การเลือกชนิดของ biologic ที่จะให้แก่ผู้ป่วย ulcerative colitis จะพิจารณาจากประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย, ตำแหน่งการออกฤทธิ์, ความไวในการออกฤทธิ์, ช่องทางการบริหารยา ตลอดจนราคาและการเข้าถึงยา ข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างชนิดยายังมีจำกัด และการศึกษาแบบ real world ยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่ายานชนิดใดเหนือกว่าสิ่งที่สำคัญอย่างหนึ่งในการเลือกยา คือ ความปลอดภัย ยากลุ่ม Anti-TNFs ถึงแม้จะมีประสิทธิภาพสูงแต่ควรระมัดระวังเนื่องจากในทวีปเอเชียมีความชุกของวัณโรคค่อนข้างสูง ยากลุ่ม JAK inhibitors สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น ภูษิต ไปจนถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ยากลุ่ม Anti-integrin, Anti-IL12/23 มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ายาที่กล่าวไปข้างต้น¹⁰ จึงควรเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายหากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้

สรุป

การติดตามการรักษาใน ulcerative colitis ควรใช้การติดตามอาการและ biomarker ร่วมกัน แต่ในส่วนของ fecal calprotectin ซึ่งเป็นหนึ่งใน biomarker ที่ดินั้นยังต้องหาค่า cut point ที่เหมาะสมต่อไป การให้การรักษาในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดควรใช้การรักษาที่เหมาะสม โดยเริ่มต้นการให้ยาแบบ Step-up Therapy เริ่มต้นจากการใช้ยาในกลุ่ม 5-ASA และอาจยังไม่จำเป็นต้องพิจารณาใช้ยากลุ่ม biologic เมื่อเริ่มให้การรักษา ยกเว้นกรณีหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา biologic โดยพิจารณาชนิดของ biologic ที่เหมาะสมจากความรุนแรงของโรค ความปลอดภัย และปัจจัยในแต่ละบุคคล

เอกสารอ้างอิง

1. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(6):1042-50.e2. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.006.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol 2015;110(9):1324-38. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2015.233.
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570-1583. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
4. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2020;159(4):1262-1275.e7. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.043.
5. Stevens TW, Gecse K, Turner JR, de Hertogh G, Rubin DT, D'Haens GR. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Concentration in Evaluating Therapeutic Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19(11):2333-2342. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.019.
6. Dulai PS, Feagan BG, Sands BE, Chen J, Lasch K, Lirio RA. Prognostic Value of Fecal Calprotectin to Inform Treat-to-Target Monitoring in Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2022.07.027.
7. Ran Z, Wu K, Matsuoka K, et al. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology practice recommendations for medical management and monitoring of inflammatory bowel disease in Asia. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(3):637-645. (In eng). DOI: 10.1111/jgh.15185.
8. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156(3):748-764. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.
9. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2022;16(1):2-17. (In eng). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
10. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022 (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2022.07.032.