

Streszczenie pracy

Wstęp: wprowadzenie do leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD) leków biologicznych, takich jak infliximab (IFX), było ważnym przełomem, który znacznie zwiększył szansę na uzyskanie remisji w przypadkach opornych na konwencjonalne terapie. Niemniej jednak w toku leczenia obserwuje się dużą osobniczą zmienność odpowiedzi. Może to wynikać z przewagi innego szlaku zapalnego odpowiedzialnego za objawy choroby oraz mieć związek z wytwarzaniem przeciwciał przeciwlekowych, które mogą być odpowiedzialne za niski poziom IFX. Uważa się, że jednym ze sposobów poprawy tej odpowiedzi jest uzyskanie optymalnego stężenia leku biologicznego we krwi.

Cel pracy doktorskiej: ocena użyteczności klinicznej pomiarów poziomu inflimabu w trakcie i po zakończeniu leczenia indukcyjnego (w 6, 10, 12 i 14 tygodniu) u chorych z chorobą Crohna (CD) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) w celu indywidualizacji terapii.

Material i metody: badaniem z planowym monitorowaniem poziomu biopodobnego infliximabu (CT-P13, Remsima) w 6, 10, 12 i 14 tygodniu objęto kolejnych 65 pacjentów z IBD (32 z CD oraz 33 z UC). Badanie z monitorowaniem poziomu przeciwciał obejmowało 84 pacjentów (46 z CD i 38 z UC), 53 osoby (grupa A) były proaktywnie monitorowane podczas leczenia indukcyjnego (w 6 i 14 tygodniu), 31 osób (grupa B) było monitorowanych tylko w trakcie leczenia podtrzymującego po wystąpieniu klinicznych objawów wtórnej utraty odpowiedzi. Wszyscy chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia CT-P13 (Remsima) w Klinice Gastroenterologii z Ośrodkiem Kompleksowego Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit KSW nr 2 w Rzeszowie w ramach programów lekowych w latach 2016-2019.

Wyniki: analiza porównawcza chorych z grupy UC oraz chorych z grupy CD wykazała różnice w odsetku uzyskania minimalnych stężeń infliximabu w 14 tygodniu leczenia oraz odsetku wtórnej utraty odpowiedzi na korzyść pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, jednak nie były one istotne statystycznie. Nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic pomiędzy obydwoma grupami w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz uzyskaniu co najmniej minimum terapeutycznego ($3 \mu\text{g/ml}$) CT-P13 w 6, 10 i 12-tym tygodniu terapii. Pacjenci u których nie osiągnięto terapeutycznego minimum leku $3 \mu\text{g/ml}$ w 14 tygodniu w znacznym odsetku przypadków utracili odpowiedź na leczenie, dotyczyło to wszystkich chorych z CD oraz ponad połowę chorych z UC.

Analiza wykazała statystycznie istotny związek między minimalnym stężeniem leku co najmniej 3 µg/ml w 6 tygodniu, a odpowiedzią na leczenie u pacjentów z CD i UC, natomiast w 14 tygodniu tylko u pacjentów z chorobą Crohna.

Przeciwciała przeciwlekowe (ADA) stwierdzono u 9 z 84 (10,7%) badanych, to jest 9 z 44 (20,4%) chorych z nieterapeutycznym stężeniem CT-P13, w tym u 8 na 16 chorych (50%) z niewykrywalnym poziomem leku. Odsetek osób z przeciwciałami wykrytymi podczas leczenia indukcyjnego wyniósł 11,3% (6 osób) w porównaniu do 9,6% (3 osoby) podczas leczenia podtrzymującego, różnica nie była istotna statystycznie.

Wykazano statystycznie istotny związek między niewykrywalnymi poziomami CT-P13, a obecnością ADA w 6 tygodniu terapii (tj. ADA wykryto u wszystkich pacjentów z niewykrywalnymi poziomami CT-P13).

Wnioski: stwierdzono użyteczność pomiarów poziomu infliximabu w 6 oraz dodatkowo w 14 tygodniu terapii, pomiary te są optymalne dla podjęcia decyzji terapeutycznych. W badaniu nie wykazano dodatkowych korzyści z oceny stężenia leku w 10 oraz 12 tygodniu leczenia, ponieważ nie stwierdzono istotnych spadków poziomu leku w tych punktach czasowych w porównaniu z tygodniem 6 i 14. Stężenie CT-P13 poniżej minimalnego poziomu 3 µg/ml, a szczególnie niewykrywalne stężenie leku w 6 tygodniu dostarcza wcześniej informacji o znacznym ryzyku pierwotnego braku odpowiedzi oraz obecności przeciwciał anty-infliximab. Subterapeutyczny poziom infliximabu w 14 tygodniu leczenia może być wskaźnikiem ryzyka wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie.

Słowa kluczowe: infliximab, przeciwciała przeciwlekowe, choroba Leśniowskiego-Chrohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, monitorowanie leczenia biologicznego.