

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” Cluj Napoca**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**”TERAPIA CU AGENȚI BIOLOGICI
ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE”**

Coordonator științific: Prof. Univ. Dr. Monica Acalovschi

Doctorand: Roxana Vădan

Cuvinte cheie: boli inflamatorii intestinale, boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, tratament, Infliximab

CUPRINS.....	1
PARTEA GENERALĂ.....	3
I. NOSOLOGIA BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE.....	3
II. ETIOPATOGENIA BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE.....	3
II A. Factori genetici.....	3
II B. Factori de mediu.....	9
II C. Factori imunologici.....	12
III. CRITERII DE DIAGNOSTIC AL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE.....	14
III A. Criterii clinice.....	14
III B. Criterii serologice.....	15
III C. Criterii imagistice.....	17
III D. Criterii radiologice.....	18
III E. Criterii endoscopice.....	19
III F. Criterii histologice.....	21
IV. POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE.....	24
IV A. Antibiotice.....	25
IV B. Probiotice.....	27
IV C. Prebiotice.....	29
IV D. Salazopirina și Mesalazina.....	32
IV E. Corticosteroizii.....	34
IV F. Azatioprina și 6 Mercaptopurina.....	36
IV G. Metotrexat.....	37
IV H. Ciclosporina.....	37
IV I. Tacrolimus.....	38
IV J. Micofenolat mofetil.....	38
IV K. Terapii biologice.....	39
IV K 1. Infliximab.....	40
IV K 2. Adalimumab.....	49

IV K 3. Certolizumab.....	51
IV K 4. Natalizumab.....	53
PARTEA DE CONTRIBUȚII PERSONALE.....	57
I. ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB ÎN INDUCEREA ȘI MENȚINEREA REMISIUNII BOLII CROHN FORMA INFLAMATORIE.....	57
I A. Introducere.....	57
I B. Obiectivul studiului.....	58
I C. Material si metodă.....	58
I D. Rezultate.....	72
I E. Discuții.....	116
I F. Concluzii.....	131
II. ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB ÎN VINDECAREA BOLII CROHN FORMA FISTULIZANTĂ.....	133
II A. Introducere.....	133
II B. Obiectivul studiului.....	133
II C. Material si metodă.....	133
II D. Rezultate.....	137
II E. Discuții.....	147
II F. Concluzii.....	149
III. ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB IN INDUCEREA REMISIUNII RECTOCOLITEI ULCEROHEMORAGICE.....	150
III A. Introducere.....	150
III B. Obiectivul studiului.....	150
III C. Material si metodă.....	150
III D. Rezultate.....	156
III E. Discuții.....	159
III F. Concluzii.....	159
IV. SIGURANȚA ADMINISTRĂRII INFLIXIMAB LA PACIENȚII CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE.....	160
IV A. Introducere.....	160
IV B. Obiectivul studiului.....	160
IV C. Material si metodă.....	160
IV D. Rezultate.....	163
IV E. Discuții.....	170
IV F. Concluzii.....	176
V. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	177
VI. BIBLIOGRAFIE.....	179

INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale, boala Crohn și rectocolita ulcerohemoragică, sunt afecțiuni caracterizate printr-o activitate crescută, exagerată, a sistemului imun la nivelul tubului digestiv (în oricare parte a tubului digestiv, dar cel mai frecvent în intestinul subțire distal și în

colon pentru boala Crohn și exclusiv la nivel colonic în rectocolita ulcerohemoragică) iar mijloacele terapeutice folosite în aceste afecțiuni au ca scop controlul (în sensul diminuării) răspunsului imun. În ultimii ani un progres important s-a realizat în terapia bolilor inflamatorii prin sinteza unor proteine (anticorpi) destinați să blocheze direct produsele celulelor imune și anume citokinele proinflamatorii ce sunt sintetizate și eliberate de acestea și prin intermediul cărora celulele imune își realizează efectele nedorite asupra tractului digestiv. Primul anticorp sintetizat a fost Infliximab, anticorp himeric anti TNF α (primul agent biologic), care este eficient în inducerea și menținerea remisiunii atât în boala Crohn cât și în rectocolita ulcerohemoragică. Datorită rezultatelor foarte bune obținute cu Infliximab, ulterior mai mulți agenți biologici (anticorpi himerici, umani, fragmente de anticorpi) au fost sintetizați, majoritatea cu acțiune similară (anti TNF α), dar și cu alte mecanisme de acțiune (anti integrina α). Utilitatea tuturor acestor anticorpi a fost evaluată și dovedită în principal în studii multicentrice, placebo controlate, majoritatea cu criterii de includere stricte și cu posibilități de tratament restrictive, care nu corespund practicii clinice curente. Mai mult, aceste studii au fost efectuate la pacienții din vestul Europei sau din Statele Unite, o populație mult diferită față de cea din țara noastră atât prin prevalența și incidența mult mai mari ale bolilor inflamatorii intestinale în vestul comparativ cu estul Europei, dar și prin deosebirile privind frecvența formelor severe de boală, iar în lipsa unor rapoarte din zona noastră geografică, nu poate fi exclusă nici existența unui răspuns diferit la tratament. În țara noastră accesul la terapiile biologice a fost multă vreme limitat de prețul prohibitiv al acestora și de lipsa acoperirii acestui cost de către asigurările naționale de sănătate. Din acest motiv, pe plan național experiența utilizării terapiilor biologice la pacienții cu boli inflamatorii intestinale este redusă.

Scopul studiului nostru a fost de a evalua, pentru prima dată în țara noastră, efectele și siguranța tratamentului cu Infliximab la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, atât în tratamentul de inducție cât și în tratamentul de menținere a remisiunii clinice. Studiul nostru nu a fost realizat cu scopul de a dovedi eficiența unui agent biologic anume, ci s-a bazat pe situații clinice concrete, din practica curentă, starea particulară a fiecărui pacient determinând inițierea terapiei biologice.

PARTEA GENERALĂ

Partea generală este structurată pe patru capitole. Sunt prezentate aspecte legate de nosologia și etiopatogenia bolilor inflamatorii intestinale nespecifice și sunt descrise criteriile de diagnostic ale acestor afecțiuni. Sunt trecute în revistă posibilitățile terapeutice existente în prezent pentru boala Crohn și rectocolita ulcerohemoragică.

Terapia cu agenți biologici este analizată prin prisma celor mai recente date publicate în literatura medicală, atât din punctul de vedere al eficienței sale în bolile inflamatorii intestinale cât și al siguranței administrării. O atenție deosebită am acordat tratamentului cu Infliximab, care este agentul biologic utilizat și în această lucrare.

PARTEA DE CONTRIBUȚII PERSONALE

Partea specială este structurată pe patru capitole, fiind prezentate rezultatele obținute pe un lot de 54 de pacienți, pe parcursul a 10 ani (2000-2009). Pacienții diagnosticați cu boală Crohn sau rectocolită ulcerohemoragică, cu pusee severe de activitate, care au necesitat

tratament cu agenți biologici au fost urmăriți prospectiv. Numărul pacienților nu este foarte mare, fapt explicat de imposibilitatea rambursării terapiilor biologice în România pentru această indicație până în anul 2008. Din acest motiv rezultatele noastre reprezintă cea mai bogată și îndelungată experiență din țara noastră.

Primele trei capitole descriu eficiența tratamentului cu Infliximab, primul capitol prezentând rezultatele pentru pacienții cu boală Crohn forma inflamatorie, iar următoarele două capitole pentru pacienții cu forme fistulizante de boală Crohn și respectiv cu rectocolită ulcerohemoragică. Ultimul capitol analizează siguranța administrării Infliximab indiferent de tipul bolii inflamatorii intestinale tratate.

ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB ÎN INDUCEREA ȘI MENȚINEREA REMISIUNII BOLII CROHN FORMA INFLAMATORIE

Obiectiv: Evaluarea eficienței tratamentului cu Infliximab la pacienții cu boală Crohn formă inflamatorie, atât în tratamentul de inducție cât și în tratamentul de menținere a remisiunii clinice

Material și metodă: S-au luat în studiu pacienții cu boală Crohn inflamatorie (diagnosticul s-a bazat pe criteriile clasice clinice, biologice, endoscopice, histologice), cu pusee moderat-severe de activitate ale bolii, care nu au răspuns la administrarea de corticosteroizi parenteral și care au primit tratament cu Infliximab pentru controlul activității bolii. Severitatea afecțiunii a fost apreciată atât prin scorul CDAI (Crohn's disease activity index) dar și în conformitate cu clasificarea propusă de AGA (American Gastroenterological Association). Pacienții au fost urmăriți pentru evaluarea răspunsului la tratamentul de inducție la șase săptămâni după prima administrare de Infliximab. Răspunsul la tratament a fost definit prin scăderea CDAI cu mai mult de 100 puncte. Remisiunea clinică a fost definită prin valoarea CDAI mai mică de 150. Pacienții care au răspuns la tratament au fost împărțiți în două grupuri: primul grup a primit tratament cu Azatioprină pentru menținerea remisiunii iar cel de-al doilea grup a primit în același scop tratament cu Infliximab, administrat regulat la intervale de 8 săptămâni în doza de 5mg/kgc. Pacienții au fost evaluați periodic (la interval de șase luni sau oricând în caz de reapariție a simptomelor de boală activă) pentru aprecierea menținerii remisiunii clinice. Pacienții au fost evaluați colonoscopic la interval de de 6 luni pentru aprecierea vindecării mucozale, definită ca absența ulcerărilor și ulcerelor.

Rezultate: **1.Boala Crohn inflamatorie. Inducția remisiunii**

Au fost evaluați în total 43 pacienți, 24 femei și 19 bărbați cu vârstă medie 36.34+/-14.22 ani, 58% având localizare colonică a bolii, 33% ileocolonică și 9% ileală. După clasificarea AGA a severității bolii Crohn au fost observate forme severe de activitate la 65% dintre pacienți și moderate la 35%. Valoarea medie a scorului CDAI a fost de 296.37+/-53.24, cu o valoare minimă de 231 și o valoare maximă de 448. Tratamentul cu Infliximab a constat într-o singură perfuzie i.v. la începutul studiului (12 pacienți) și respectiv în trei perfuzii în schema 0, 2 și 6 săptămâni (31 pacienți). Tipul schemei de inducție nu a influențat răspunsul la tratament.

Răspunsul clinic a fost obținut la 86% din pacienți la 6 săptămâni iar remisiunea clinică a fost obținută la 67%. Scorul CDAI pentru întregul grup de pacienți s-a redus în medie cu 137.58 +/- 43.47 puncte (9-229). Manifestările extraintestinale asociate puseului de activitate au răspuns la tratament. Pacienții care nu au răspuns la tratament au avut evoluție nefavorabilă: un deces (tromboembolism pulmonar), patru au necesitat intervenții chirurgicale (colectomie), simptomele au persistat fără a fi ameliorate la o pacientă cu puseu moderat de activitate.

2.Boala Crohn inflamatorie. Menținerea remisiunii.

Pacienții în tratament de menținere cu Infliximab (grupul IFX) au fost în număr de 23 iar pacienții în tratament de menținere cu Azatioprină în număr de 14 (grupul AZA). Pacienții au fost urmăriți în medie 35.63 +/-26.25 (8-96) luni, timp în care 45% au prezentat noi pusee de activitate. Semnificativ mai mulți pacienți din cei tratați cu Azatioprină au prezentat pusee de activitate dar acest lucru s-a datorat timpului mai lung de urmărire. Timpul mediu până la apariția puseului de boală a fost de 18.21+/-11.90, majoritatea pacienților (10 din 14 pacienți) care au primit Azatioprină au avut remisiune clinică îndelungată, timp de peste un an. Pentru grupul tratat cu Infliximab durata medie de timp până la apariția puseului de boală a fost de 20+/-14.14 luni. Astfel că la un an de la administrarea inducției cu IFX nu au existat diferențe semnificative statistic în remisiunea clinică la pacienții celor două grupuri. Diferența între pacienți a fost semnificativă la doi ani, mai mulți pacienți din grupul IFX fiind încă în remisiune clinică la doi ani comparativ cu grupul AZA. Cea mai importantă diferență între cele două grupuri a fost în obținerea remisiunii endoscopice: pentru grupul IFX remisiunea endoscopică a fost obținută semnificativ mai repede: timpul mediu până la obținerea remisiunii a fost de 8.83+/-4.62 (6-18) luni, semnificativ mai mic față de pacienții din grupul AZA pentru care timpul până la remisiune a fost de 15.42+/-5.85 (12-24) luni. În plus, remisiunea endoscopică susținută a fost observată la semnificativ mai frecvent în grupul IFX..

Concluzii: 1. Tratamentul de inducție a remisiunii cu Infliximab este deosebit de eficient în controlul activității bolii Crohn forma inflamatorie inducând un răspuns clinic la majoritatea pacienților.

2. Tratamentul cu Infliximab determină vindecarea manifestărilor extraintestinale asociate puseului de activitate al bolii Crohn.

3. Pacienții cu forme severe de boală Crohn, fără răspuns la terapia de inducție a remisiunii au necesitat intervenție chirurgicală.

4. Tratamentul periodic (la intervale fixe de opt săptămâni) cu Infliximab este deosebit de eficient în menținerea remisiunii bolii Crohn. Tratamentul de întreținere cu Infliximab determină vindecare mucozală într-un interval de timp semnificativ mai scurt, iar remisiunea endoscopică are caracter susținut într-un procent semnificativ mai mare de cazuri comparativ cu tratamentul cu Azatioprină. Remisiunea endoscopică susținută este cel mai important beneficiu al terapiei cu Infliximab comparativ cu terapia cu Azatioprină.

ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB ÎN VINDECAREA BOLII CROHN FORMA FISTULIZANTĂ

Obiectiv: Evaluarea eficienței tratamentului cu Infliximab în vindecarea formelor fistulizante de boală Crohn.

Material și metodă: Pacienții cu boală Crohn fistulizantă (diagnosticul s-a bazat pe criteriile clasice clinice, biologice, endoscopice, histologice) care nu au prezentat răspuns la alte tipuri de terapii și au fost tratați cu Infliximab în schema de administrare la 0, 2 și 6 săptămâni au fost incluși în studiu. Fistulele au fost clasificate în: externe (perianale sau abdominale, între lumenul digestiv și piele) și interne (fără comunicare cu tegumentul). Pentru subclasificarea bolii Crohn fistulizante perianale am utilizat sistematizarea propusă de Parks și recomandările AGA și clasificat fistulele în simple și complexe. Răspunsul clinic a fost definit prin scăderea numărului de fistule cu peste 50% sau prin scăderea drenajului la nivelul fistulelor cu peste 50%. Remisiunea clinică a fost definită ca închiderea tuturor fistulelor. Pacienții cu boală

Crohn fistulizantă au fost evaluați lunar și a fost notat timpul până la obținerea unui răspuns sau a remisiunii clinice.

Rezultate: nouă pacienți, cinci bărbați și patru femei, cu vârsta medie de 34.88+/-14.64 (17-58) ani, opt cu fistule externe (patru cu fistule perianale, patru cu fistule enterocutanate) și o pacientă cu fistulă internă enterovaginală, au primit trei perfuzii de Infliximab. Niciunul dintre pacienții cu forme fistulizante de boală Crohn nu a urmat tratament de întreținere cu Infliximab, toți primind în acest scop imunosupresoare. Răspunsul clinic la tratament a fost observat la patru pacienți, remisiunea clinică la 4 pacienți și lipsa răspunsului la 1 pacient. Au răspuns mai bine la tratament (remisiune) pacienții cu fistule perianale simple. Remisiunea clinică a fost susținută (fără recăderi pe perioada de urmărire) pentru doi dintre pacienți, la ceilalți doi s-a observat reapariția fistulelor.

Concluzii: 1. Pentru formele fistulizante de boală Crohn tratamentul cu trei perfuzii de Infliximab determină vindecarea fistulelor la mai puțin de jumătate dintre pacienți iar acest răspuns se menține pe termen lung doar la o parte din pacienți.

2. Răspunsul la tratamentul cu Infliximab depinde de tipul fistulei, cel mai bun răspuns se obține în cazul fistulelor perianale simple.

ROLUL TERAPIEI CU INFLIXIMAB ÎN INDUCEREA REMISIUNII RECTOCOLITEI ULCEROHEMORAGICE

Obiectiv: Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Infliximab a pacienților cu forme severe de rectocolită ulcerohemoragică, care nu au răspuns la corticoterapie parenterală

Material și metodă: Au fost incluși în studiu pacienți cu rectocolită ulcerohemoragică tratați cu Infliximab. Diagnosticul s-a bazat pe criteriile clasice clinice, biologice, endoscopice, histologice. Severitatea puseelor de activitate ale rectocolitei ulcerohemoragice a fost apreciată în conformitate cu scorul Mayo total, care cuprinde trei componente clinice: frecvența scaunelor, severitatea sângerării rectale, evaluarea globală a medicului și o componentă endoscopică, pentru fiecare parametru fiind alocat un punctaj (0-3) dictat de severitate. Rectocolita a fost considerată severă dacă scorul Mayo a fost cuprins între 10-12, moderată pentru Mayo 6-9, ușoară pentru Mayo 3-5. Remisiunea clinică a fost definită ca scor Mayo 0-2 cu condiția ca nici unul din punctajele individuale să nu depășească valoarea 1. Evaluarea pacienților a fost efectuată la 6 săptămâni de la prima perfuzie de Infliximab. Pacienții au fost urmăriți și ulterior, pe parcursul tratamentului de menținere a remisiunii cu imunosupresoare, la interval de șase luni sau în caz de reapariție a simptomelor de boală activă.

Rezultate: Doi pacienți au fost incluși în studiu. Numărul mic de pacienți a fost determinat de răspunsul favorabil la corticoterapia parenterală al majorității pacienților cu rectocolită ulcerohemoragică. Ambii pacienți au răspuns la tratament: la 6 săptămâni o pacientă fiind în remisiune clinică și un pacient prezentând încă simptome de boală ușoară. Pe parcursul tratamentului de întreținere cu Azatioprină pacientul a mai prezentat pusee moderate/ușoare de boală, care au răspuns la terapia uzuală, în schimb pacienta a prezentat după un an un puseu sever de activitate nonresponsiv la corticoterapie, tratamentul cu Infliximab nu a fost disponibil în acel moment, făcând necesară intervenția chirurgicală (proctocolectomie totală).

Concluzie: Tratamentul cu Infliximab este eficient în controlul puseelor severe de activitate, nonresponsive la corticosteroizi, ale rectocolitei ulcerohemoragice.

SIGURANȚA ADMINISTRĂRII INFLIXIMAB LA PACIENȚII CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Obiectiv: Evaluarea frecvenței și tipului reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului cu Infliximab, la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

Material și metodă: Pacienții tratați cu Infliximab au fost urmăriți din punctul de vedere al reacțiilor adverse, care au fost monitorizate atât de fiecare dată când a fost administrat agentul biologic cât și la distanță de tratament, cu ocazia fiecărui control în clinică pacienții fiind chestionați asupra posibilelor simptome/reacții adverse datorate tratamentului biologic (de exemplu infecții). Au fost notate cauzele în cazul pacienților din studiu care au decedat. Reacțiile infuzionale acute au fost clasificate în ușoare (flush, cefalee, palpitații), moderate (flush, palpitații, febră, variații ale tensiunii arteriale de peste 20mmHg) și severe (presiune toracică, dispnee cu wheezing, variații ale TA peste 40 mm Hg). Toți pacienții au primit pentru profilaxia reacțiilor infuzionale acute tratament cu antihistaminice cu 30 minute înainte de perfuzia de Infliximab. La pacienții cu expunere prealabilă la Infliximab care nu erau în tratament de întreținere cu Infliximab, precum și la pacienții cu antecedente de reacții infuzionale ușoare sau moderate s-a asociat administrarea de Hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v. înainte de o nouă perfuzie.

Rezultate: În total la cei 54 de pacienți incluși în studiu au fost administrate 381 perfuzii de Infliximab. Reacții adverse au fost observate la 25.9% dintre pacienți. Reacțiile adverse au fost ușoare sau moderate la 13% și severe la un procent egal (13%) de pacienți. Au fost patru decese în grupul de studiu: un pacient cu colangiocarcinom și colangită sclerozantă, un pacient cu tromboembolism pulmonar masiv și două cazuri de septicemie. Doi pacienți au fost diagnosticați cu neoplazii: colangiocarcinom și polip adenomatos cu displazie moderată. Au fost șapte cazuri de infecții, cele două cazuri de septicemie care au condus la deces, două cazuri de infecții urinare și două cazuri de infecții respiratorii care au fost controlate de tratamentul antibiotic și un singur caz de tuberculoză pulmonară. Infecțiile au reprezentat principala cauză de deces în rândul pacienților care au primit tratament biologic, dar rolul direct al Infliximab nu poate fi susținut în condițiile asocierii altor terapii imunosupresoare. Doi pacienți au prezentat reacții adverse cutanate. Reacțiile infuzionale acute au fost cele mai frecvente: opt pacienți, din care trei cu reacții severe ce au determinat oprirea tratamentului biologic, trei pacienți au prezentat reacții moderate și doi ușoare. Nici gradul de toleranță anterioară, nici numărul de perfuzii primite anterior nu s-au corelat cu riscul de apariție al reacțiilor infuzionale severe, urmărirea atentă a pacienților fiind obligatorie pe toată durata administrării terapiei biologice.

Concluzii: 1. În general tratamentul cu Infliximab este bine tolerat, deși un sfert din pacienți au prezentat reacții adverse, majoritatea acestor reacții au fost ușoare.

2. Cel mai frecvent întâlnite au fost reacțiile infuzionale acute.

3. Riscul de infecții severe constituie o problemă deosebită pentru pacienții tratați cu Infliximab.

CURRICULUM VITAE

Nume: **VĂDAN ROXANA**

Data nașterii: 3 .05. 1970

Locul nașterii: București

Email: roxanavadan@yahoo.com

Activitate profesională:

1984-1988: Liceul de Matematica Fizica “Nicolae Balcescu”, Bucuresti (profil matematică fizică)

1989-1995: Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, Facultatea de Medicină Generală

1995-2000: medic rezident în specialitatea gastroenterologie, prin concursul de rezidențiat din octombrie 1995.

Octombrie 2000 - August 2008 medic specialist gastroenterologie

Septembrie 2008 – prezent: medic primar gastroenterologie

Din septembrie 2001 dețin funcția de cercetator științific, în prezent de grad III în cadrul colectivului de cercetare al Institutului Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, București.

Activitate științifică:

1995: Lucrarea de diplomă cu titlul: “Aspecte histopatologice ale infecției cu Helicobacter Pylori în patologia digestivă”

Din noiembrie 2002 sunt doctorand al Universitatii de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

Am efectuat în perioada 1996-2009 un număr de 35 cursuri postuniversitare, dintre care în străinătate:

-2001 Bursier la cursul de perfecționare în gastroenterologie organizat de Societatea Olandeza de Gastroenterologie Octombrie 2001

-2002 Bursier la Journées Nationales de Formation Continue en Hepato-Gastro-Enterologie Nantes Martie 2002, curs urmat de un stagiu clinic la Hôpital Rothschild, Paris sub îndrumarea Prof. J. P. Gendre

-2004 Participant la EASL School of Hepatology Course 2: Complications of Cirrhosis and Liver Cancer, Barcelona June 2004

Competențe:

Ecografie generală

Endoscopie digestivă diagnostică

Sunt membră a următoarelor societăți științifice:

Societatea Română de Gastroenterologie

Societatea Română de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (SRUMB)

Societatea Română de Nutriție Enterală și Parenterală (ROSPEN)

European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)

European Association for the Study of the Liver (EASL)

Limbi străine cunoscute: engleza.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Capitole de carte:

2006 - Actualități în hepatita C. Sub redacția L. Gheorghe, C. Gheorghe: Optimizarea tratamentului antiviral în hepatita C. **R. Vădan**, N. Zamfirescu, pag 54-69

2008 - 501 Intrebări despre patologia digestivă în sarcină. Sub redacția L. Gheorghe, C. Gheorghe: Bolile inflamatorii intestinale și sarcina. C. Gheorghe, L. Gheorghe, R. Vădan 67-79.

Lucrări publicate în extenso, prim autor: 14

Lucrări publicate în extenso, coautor: 8

Comunicări orale susținute la manifestări științifice: 17

Lucrări publicate în rezumat, prim autor: 42

Lucrări publicate în rezumat, coautor: 69

THERAPY WITH BIOLOGIC AGENTS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

ABSTRACT

Roxana Vădan

Scientific advisor: Professor Monica Acalovschi, MD, PhD.

CONTENT	1
OVERVIEW	3
I. DEFINITIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	3
II. ETIOPATHOGENY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	3
II A. Genetic factors.....	3
II B. Environmental factors.....	9
II C. Immunological factors.....	12
III. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	14
III A. Clinical criteria.....	14
III B. Serological criteria.....	15
III C. Imagistic criteria.....	17
III D. Radiological criteria.....	18
III E. Endoscopic criteria.....	19
III F. Histologic criteria.....	21
IV. THERAPEUTIC POSIBILITIES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	24
IV A. Antibiotics.....	25
IV B. Probiotics.....	27
IV C. Prebiotics.....	29
IV D. Salazopyrin and Mesalazin.....	32
IV E. Corticosteroids.....	34
IV F. Azathioprine and 6 Mercaptopurine.....	36
IV G. Methotrexat.....	37
IV H. Ciclosporin.....	37
IV I. Tacrolimus.....	38
IV J. Mycophenolate.....	38
IV K. Biological therapies.....	39
IV K 1. Infliximab.....	40
IV K 2. Adalimumab.....	49
IV K 3. Certolizumab.....	51
IV K 4. Natalizumab.....	53
PERSONAL CONTRIBUTIONS	57
I. ROLE OF INFlixIMAB THERAPY IN THE INDUCTION AND MAINTENANCE OF REMISSION IN INFLAMMATORY CROHN'S DISEASE	57
I A. Introduction.....	57
I B. Aim.....	58
I C. Materials and methods.....	58
I D. Results.....	72
I E. Discussion.....	116

I F. Conclusion.....	131
II.ROLE OF INFLIXIMAB THERAPY IN THE TREATMENT OF FISTULIZING CROHN’S DISEASE.....	133
II A. Introduction.....	133
II B. Aim.....	133
II C. Materials and methods.....	133
II D. Results.....	137
II E. Discussion.....	147
II F. Conclusion.....	149
III. ROLE OF INFLIXIMAB THERAPY IN THE INDUCTION OF REMISSION IN ULCERATIVE COLITIS.....	150
III A. Introduction.....	150
III B. Aim.....	150
III C. Materials and methods.....	150
III D. Results.....	156
III E. Discussion.....	159
III F. Conclusion.....	159
IV. THE SAFETY OF INFLIXIMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	160
IV A. Introduction.....	160
IV B. Aim.....	160
IV C. Materials and methods.....	160
IV D. Results.....	163
IV E. Discussion.....	170
IV F. Conclusion.....	176
V. GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	177
VI. REFERENCES.....	179

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases, Crohn’s disease and ulcerative colitis, are characterized by an elevated, exaggerated activity of the immune system at the level of the digestive tract (in any part of the digestive tract, but most frequently in the distal small bowel and colon for Crohn’s disease and exclusively at colonic level in ulcerative colitis) and so the therapeutic means used in these diseases aim to control (in the sense of reduction) of the immune response. In the last years an important progress was realized in the treatment of inflammatory bowel diseases by the synthesis of certain proteins (antibodies) targeted to block directly the products of immune cells and specifically the proinflammatory cytokines synthesized and released by the immune cells that mediate their negative effects on the digestive tract. The first antibody synthesized was Infliximab, a chimeric anti TNF α antibody (the first biologic agent), which proved to be efficient in the induction and maintenance of remission in Crohn’s disease and also in ulcerative colitis. Due to the excellent results obtained with Infliximab, later more biologic agents (chimeric, human antibodies, fragments of antibodies) were synthesized, the majority with similar action (anti TNF α), but also with different mechanisms of action (anti α integrins).The utility of all these antibodies was evaluated and proved in principal in clinical multicentric, placebo controlled, clinical studies, the majority with strict

inclusion criteria and restricted treatment possibilities, that do not always correspond with the current clinical practice. Moreover, these studies were developed in patients from Western Europe or United States, a population which is very different from the one in our country regarding not only the higher prevalence and incidence of inflammatory bowel diseases in western compared with eastern Europe, but also the higher frequency of severe forms of diseases, and in the absence of reports from our geographic region, also a different therapeutic response to biologics cannot be excluded. In our country the access to biologic therapies was long time restricted by the prohibitive costs and the lack of reimbursement by the national insurance company. For this reason, at national level the experience with the use of biologic therapies in patients with inflammatory bowel diseases is scarce.

The aim of our study was to evaluate, for the first time in our country, the effects and safety of Infliximab treatment in patients with inflammatory bowel diseases for the induction and also for the maintenance of clinical remission. Our study was not designed with the purpose to prove the efficacy of a specific biologic agent, but instead was based on concrete clinical situations, from current practice, the particular state of each patient determining the initiation of biological therapy.

OVERVIEW

The overview is structured in four chapters. Aspects related to the definition, etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases are presented and also the diagnostic criteria for these illnesses are described. The present therapeutic possibilities for ulcerative colitis and Crohn's disease are overviewed.

The biologic therapy is analyzed through the light of the most recent data published in the medical literature, from the point of view of efficacy in inflammatory bowel disease and also of treatment safety. A particular attention was given to Infliximab treatment, which is the biologic agent used in this thesis.

PERSONAL CONTRIBUTION

This part is structured in four chapters: results are presented from the observation of 54 patients during a 10 year (2000-2009) follow up. Patients diagnosed with Crohn's disease or ulcerative colitis, with severe flares of disease, which necessitated treatment with biologic agents were prospectively evaluated. The patient number is not very big, fact explained by the impossibility of reimbursement of biological therapies in Romania for this indication until 2008. For this reason our results represent the largest and also the longest experience in our country.

The first three chapters describe the efficacy of Infliximab treatment, the first chapter presenting the results for the patients with inflammatory Crohn's disease and the next two chapters for the patients with fistulizing Crohn's disease and ulcerative colitis, respectively. The last chapter analyses the safety of Infliximab therapy disregarding the type of inflammatory bowel disease treated.

ROLE OF INFLIXIMAB THERAPY IN THE INDUCTION AND MAINTENANCE OF REMISSION IN INFLAMMATORY CROHN'S DIEASE

Aim: To evaluate the efficacy of Infliximab treatment in patients with luminal Crohn's disease, for the induction of remission and also for the maintenance of remission.

Materials and methods: Patients with inflammatory Crohn's disease (diagnosis was based on classical clinical, biological, endoscopic and histological criteria) with moderate-severe flares of disease activity, without response to parenteral corticosteroids and received Infliximab treatment were included in the study. The severity of Crohn's disease was graded using the CDAI (Crohn's disease activity index) score and also the recommendation of AGA (American Gastroenterological Association). Patients were followed in order to evaluate the response to induction treatment at six weeks after the first Infliximab infusion. The clinical response was defined as a reduction in CDAI index of more than 100 points. Clinical remission was defined as a CDAI value of less than 150. Patients that responded to the treatment were divided in two groups: the first group received treatment with Azathioprine for the maintenance of remission (AZA group) and the second group received Infliximab, at fixed intervals of 8 weeks and at a dose of 5mg/kg body weight, as maintenance treatment (IFX group). Patients were periodically evaluated (at 6 months interval and anytime the clinical symptoms dictated) in order to determine the remission status. Patients were admitted for endoscopic evaluation at 6 months interval, endoscopic remission was defined as the absence of ulcers and ulcerations.

Results: 1. Induction of remission

A total of 43 patients were evaluated, 24 women and 19 men, with a mean age of 36.34 \pm 14.22 years, 58% with colonic involvement, 33% with ileocolic disease, and 9% with ileal involvement. After AGA classification, severe forms of Crohn's disease were observed in 55% of patients, the rest having moderate disease. The mean value of CDAI was 296 \pm 53.24, with a minimum value of 231 and a maximal value of 448. The treatment with Infliximab consisted in only one infusion at the beginning of the study (12 patients) and respectively three infusions at 0, 2, 6 weeks in the last years (31 patients). The type of induction treatment did not influence the response to Infliximab. Clinical response was observed in 86% of the patients at six weeks and clinical remission in 67% of patients. CDAI for the entire group of patients was reduced with a mean of 137.58 \pm 43.47 points (9-229). Extra intestinal manifestations associated with the intestinal flare responded well to Infliximab treatment. The patients that did not respond to biological therapy had an unfavorable course: one death (pulmonary thromboembolism), four were referred to surgery department (colectomy) and in one patient with moderate flare of disease symptoms persisted without improvement.

2. Maintenance of remission.

Patients in maintenance treatment with Infliximab (IFX group) were 23 while those with Azathioprine were 14 (AZA group). Patients were followed for a mean of 35.63 \pm 26.25 (8-96) months, during this period 45% of them presented new flares of disease. Significantly more patients from AZA group presented flares of disease but this result was due to the longer observation period. The mean time till the flare of disease was of 18.21 \pm 11.90 months, with the majority of patients (10 out of 14) from AZA group having long clinical remission, over one year. For IFX group, the mean time period until the flare of disease was 20 \pm 14.14 months. So at one year from the induction treatment with Infliximab there were no statistical significant differences between the patients in clinical remission in the two groups. The difference reached statistical significance at two years, when significantly more patients were in clinical remission in IFX group as compared with AZA group. The most important difference between the two groups was in our opinion the endoscopic remission: for IFX group mucosal

healing was obtained more rapidly: the mean time to remission was 8.83 \pm 4.62 (6-18) months, significantly less than for AZA group in which the mean time needed was of 15.42 \pm 5.85 (12-24) months. Moreover, endoscopic remission was sustained significantly more frequent in IFX group.

Conclusions: 1. Treatment with Infliximab for the induction of remission is highly effective in controlling the activity of luminal Crohn's disease, inducing a clinical response in the majority of patients.

2. Treatment with Infliximab determines the resolution of extra intestinal manifestations associated with the intestinal flares of Crohn's disease.

3. Patients with severe forms of Crohn's disease without response to biological therapy necessitated surgical intervention.

4. Periodic treatment (at fixed intervals of 8 weeks) with Infliximab is highly effective in maintaining the remission of Crohn's disease. Maintenance Infliximab treatment determines mucosal healing in a shorter period of time as compared with Azathioprine. Also, the endoscopic remission is sustained in a significantly higher proportion of patients treated with Infliximab. Sustained endoscopic remission is the most important benefit of Infliximab treatment over Azathioprine treatment.

ROLE OF INFLIXIMAB THERAPY IN THE TREATMENT OF FISTULIZING CROHN'S DISEASE

Aim: To evaluate the efficacy of Infliximab treatment in the healing of fistulizing Crohn's disease.

Materials and methods: Patients with fistulizing Crohn's disease (diagnosis was based on classical clinical, biological, endoscopic and histological criteria) which did not respond to other types of therapy and received Infliximab treatment in the induction scheme at 0, 2 and 6 weeks were included in the study. The fistulas were classified as external (perianal or abdominal, between the intestinal wall and skin) and internal (without link to the skin). For the sub-classification of perianal fistulas we used Parks classification and AGA recommendations, based on which perianal simple and complex fistulas were defined. Clinical response was defined as a reduction in the number of fistulas or in the volume of fistulous drainage with more than 50%. Clinical remission was defined as the closure of all fistulas. Patients with fistulizing Crohn's disease were evaluated monthly and the time to response was noted.

Results: Nine patients, five men and four women, with a mean age of 34.88 \pm 14.64 (17-58) years, eight with external fistulas (four perianal, four enterocutaneous) and one patient with an internal enterovaginal fistula were included in the study. None of these patients received maintenance treatment with Infliximab; all were treated in this regard with immunosuppressant. The clinical response was observed in four patients, clinical remission also in four and one patient did not respond. The response to the treatment (remission) was better for patients with simple perianal fistulas. The clinical remission was sustained (no relapses in the study period) for two patients, for the other two reappearance of fistulas was noted.

Conclusions: 1. For fistulizing Crohn's disease the treatment with three Infliximab infusions determines the healing in less than half of the patients and this response is maintained long term only in a part of patients.

2. The response to Infliximab treatment depends on fistula type, the best response is obtained in the case of perianal simple fistulas.

ROLE OF INFLIXIMAB THERAPY IN THE INDUCTION OF REMISSION IN ULCERATIVE COLITIS

Aim: to evaluate the response to Infliximab of patients with severe flares of ulcerative colitis, without response to parenteral steroid treatment.

Materials and methods: In the study were included all patients with ulcerative colitis treated with Infliximab. The diagnosis was based on classical clinical, biological, endoscopic and histological criteria. The severity of disease's flares were graded according to total Mayo score, which comprises three clinical variables: frequency of bowel movement, severity of rectal bleeding, global physician assessment and an endoscopic variable, for each parameter a value is allocated (0-3) dictated by its severity. Ulcerative colitis was classified as severe if Mayo score was between 10-12, moderate if Mayo score was 6-9, and mild for values 3-5. Clinical remission was defined as a Mayo score of 0-2 with the condition that neither of the individual parameters should not be more than one. Patients were evaluated at six weeks from the first infusion of Infliximab. Patients were followed also during maintenance treatment with immunosuppressants, at six month interval or in case of occurrence of clinical flares.

Results: Two patients were evaluated. The small number was the consequence of the favorable response to parenteral corticosteroids seen in the great majority of ulcerative colitis patients. Both patients responded at 6 weeks: one being in clinical remission and the other still presenting symptoms of mild disease. During maintenance treatment with Azathioprine one patient presented mild/moderate flares of disease that responded to the usual therapy while one patient presented after one year of remission a severe flare of disease without response to steroid treatment and because Infliximab was unavailable at that time, so the patient was referred for surgical intervention (total proctocolectomy).

Conclusion: Infliximab treatment is efficient in controlling the severe flares, resistant to parenteral corticosteroids, of ulcerative colitis.

THE SAFETY OF INFLIXIMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Aim: to evaluate the frequency and type of adverse events during the treatment with Infliximab, in patients with inflammatory bowel diseases.

Materials and methods: Patients treated with Infliximab were followed from the point of view of adverse events, which were evaluated not only during the drug infusion but also after the treatment, every time the patient presented for a check-up or for a new Infliximab infusion. Patients were questioned regarding possible symptoms/adverse reactions due to the biologic therapy (for example, infections). The causes were noted for the patient included in the study that died. The infusion reactions were classified as mild (flush, headache, palpitations), moderate (flush, palpitations, fever, variation over 20mmHg in the blood pressure), or severe (thoracic pression, dyspnea with wheezing, variation over 40mmHg in the blood pressure). All patients received for the prophylaxis of acute infusion reactions an antihistaminic 30 minutes before Infliximab infusion. At patients who were previously exposed to Infliximab

and retreated and in patients with previous mild or moderate acute infusion reactions 200mg of Hydrocortisone was administered before the start of Infliximab infusion.

Results: Overall, the 54 patients included in the study received 381 Infliximab infusions. Adverse events were noted in 25.9% of patients. Adverse events were mild or moderate in 13% and severe in an equal percent (13%) of patients. Four patients died during the study: one from cholangiocarcinoma complicated sclerosing cholangitis, one with pulmonary embolism, and two cases of severe sepsis. Two patients were diagnosed with neoplastic lesions: one with cholangiocarcinoma and one with an adenomatous polyp with moderate dysplasia. Seven cases of infections were noted: the two cases which led to patients' death, two urinary infections and two respiratory infections, controlled by antibiotic treatment and only one case of pulmonary tuberculosis. Infections represented the main cause of death between patients treated with biologic agents but the direct role of Infliximab cannot be sustained in the condition of concomitant immunosuppressant therapy. Two patients presented skin adverse reactions. Acute infusion reactions were the most frequent observed: eight patients, from them three had severe reactions that determined the permanent cessation of Infliximab therapy. Nor the anterior tolerance, neither the number of infusions previously received correlated with the risk for acute infusion reactions, the close follow up being mandatory during all the time biological therapy is administered.

Conclusions: 1. Generally Infliximab treatment is well tolerated, although one quart of the patients presented adverse reactions, the majority of these was mild.

2. The most frequent adverse event were acute infusion reactions

3. The risk of serious infections constitutes a particular problem for the patients treated with Infliximab.

CURRICULUM VITAE

Name: **VĂDAN ROXANA**

Date of birth: 3 .05. 1970

Place of birth: Bucharest, Romania

Email: roxanavadan@yahoo.com

Professional activity:

1984-1988: College "Nicolae Balcescu", Bucharest

1989-1995: University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest

1995-2000: Fellowship in gastroenterology, after taken the exam of residency in October 1995.

October 2000 - August 2008 fellow in gastroenterology

Septembrie 2008 – prezent: consultant in gastroenterology

Competency in general ultrasound and diagnostic digestive endoscopy.

From September 2001, I am a scientific researcher, now third degree, in the Research Department of the Clinical Institute of Digestive Diseases and Liver Transplantation, Fundeni, Bucharest.

Scientific activity:

1995: Licence dissertation: “Histopathological aspects of Helicobacter pylori infection in digestive pathology”

Since November 2002 PhD candidate of “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

Between 1996-2009 I participated at a number of 35 postgraduate courses, from which three abroad.

I am a member of the following scientific societies:

Romanian Society of Gastroenterology

Romanian Society for Ultrasonography in Medicine and Biology (SRUMB)

Romanian Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ROSPEN)

European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)

European Association for the Study of the Liver (EASL)

Books:

2006 – Actualities in chronic hepatitis C. L. Gheorghe, C. Gheorghe: The optimization of antiviral treatment in hepatitis C. R. Vădan, N. Zamfirescu, pag 54-69

2008 - 501 Questions about digestive pathology during pregnancy. L. Gheorghe, C. Gheorghe: Inflammatory bowel diseases and pregnancy. C. Gheorghe, L. Gheorghe, R. Vadan 67-79.

Scientific papers published in extenso as first author: 14

Scientific papers published in extenso as coauthor: 8

Oral presentations at scientific manifestations: 17

Scientific papers in abstract form as first author: 42

Scientific papers in abstract form as coauthor: 69