



Miera relapsov u IBD pacientov v hlbokej remisii po vysadení anti-TNF α liečby: prospektívna otvorená štúdia

HLAVATÝ T., KRAJČOVIČOVÁ A., LETKOVSKÝ J., ŠTURDÍK I., KOLLER T., TÓTH J., HUORKA M.

Gastroenterologické a hepatologické oddelenie
V. Interná klinika LFUK a UNB, Ružino

Úvod

- anti-TNF α predstavujú významný pokrok v liečbe IBD pacienta¹⁻⁵
- Riziká anti-TNF α liečby
 - Zvýšené riziko infekcií, najmä oportúnnych infekcií najmä pri kombinácii s iným imunosupresívom alebo kortikosteroidmi⁶⁻⁸
 - Kumulatívny vzostup sekundárnej straty odpovede z dôsledku ATI, pre vývoj protilátok blokujúcich samotné liečivo
 - Finančne nákladná liečba⁹
- Ako dlho by mala byť biologická liečba podávaná? Kedy je vhodná doba na ukončenie biologickej terapie?

Ciele

- Primárnym cieľom bolo zhodnotiť kumulatívnu mieru relapsov po 1 roku od vysadenia antiTNF α liečby v oboch sledovaných skupinách.
- Sekundárne ciele:
 - 1) kumulatívna miera relapsov počas prvých 2 rokov po ukončení biologickej terapie v oboch skupinách
 - 2) prediktory relapsov
 - 3) rozdiel medzi oboma sledovanými skupinami pacientov v priemernom HBI alebo Mayo skóre a sIBDQ v 6., 12. 18. a 24. mesiaci u pacientov bez relapsu ochorenia
 - 4) odpoveď na reindukciu antiTNF α terapiou

Metódy

- Prospektívna otvorená štúdia, IBD centrum Ružinov
- Kohorta: Kohorta pozostávala z dvoch skupín IBD pacientov, ktorí ukončili biologickú liečbu medzi 10/2011 a 11/2013 po minimálnej dobe liečby 12 mesiacov a pri ukončení terapie boli v klinickej remisii.
 - Kohorta v hlbokoj remisii
 - Inklúzne kritériá: 1) IFX alebo ADA po dobu 12 mesiacov 2) hlboká remisia bez kortikoterapie po dobu 6 mesiacov pred zaradením s mukozálnym vyhojením pri endoskopii v čase zaradenia, bez známok aktivity na USG alebo CT/MRI enterografii pri zaradení, CRP <5 mg/l 3) pre CD pacientov: žiadne aktívne fistuly v čase zaradenia 4) fekálny kalprotektín (FC) <50 ug/gram stolice
 - Exklúzne kritériá: 1) intenzifikácie dávky v priebehu 12 mesiacov, 2) anamnéza relapsu ochorenia po vysadení antiTNF α liečby, 3) anamnéza 2 alebo viacerých IBD operácií 4) stenóza čreva <10mm na USG, CT, MRI 5) anamnéza RA, AS, psoriázy 6) iný závažný zdravotný stav
 - Kohorta v klinickej remisii- antiTNF α terapia ukončená z iného dôvodu, pri klinickej avšak nie hlbokoj remisii

Metódy - pokračovanie

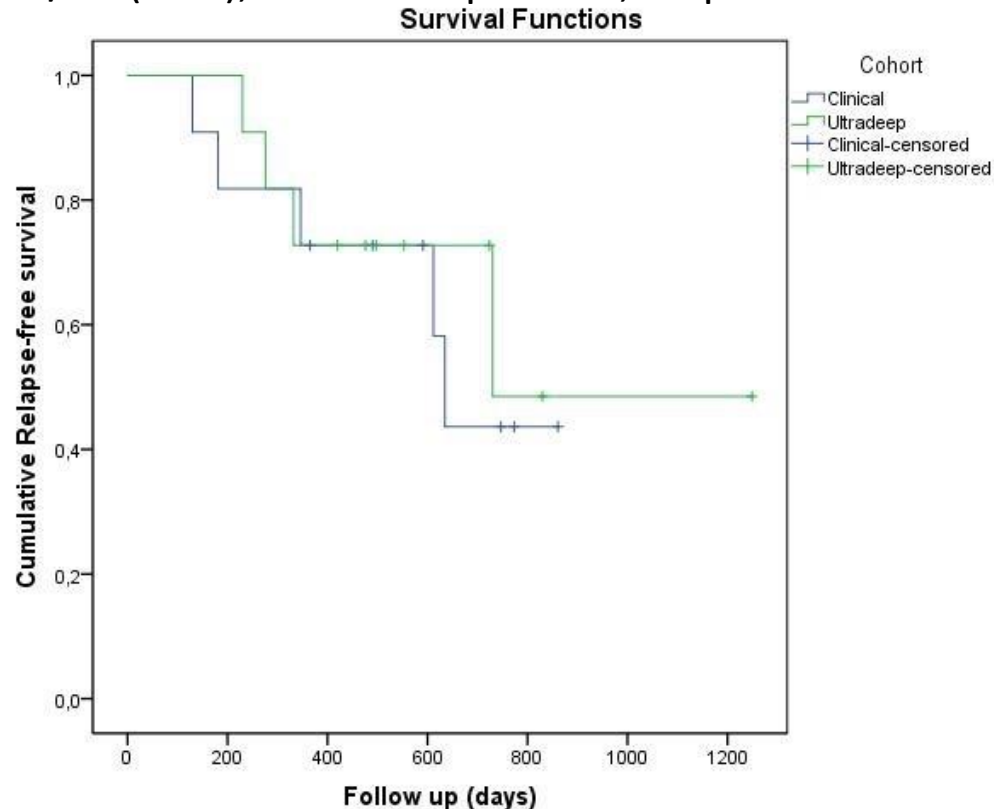
- Sledovanie:
 - Po ukončení antiTNF α liečby bola počas celej doby sledovania alebo do relapsu ochorenia naďalej podávaná základná medikácia vrátane imunosupresív. Pacienti boli sledovaní každé 3 mesiace počas prvých 12 mesiacov a následne každých 6 mesiacov. Pri každej vizite bol u pacienta vyplnený HBI, pMayo a sIBDQ dotazník. U každého pacienta bol pri každej vizite realizovaný odber krvného obrazu, sérovej hladiny CRP a fekálneho kalprotektínu.
- Aktivita ochorenia:
 - Klinická remisia CD: HBI<5 bez aktívnych fistúl , UC: pMayo<2
 - Klinický relaps CD: nárast HBI o >2bodov na >4 body alebo otvorenie fistuly UC: nárast pMayo skóre na > 2 body

Charakteristika kohorty

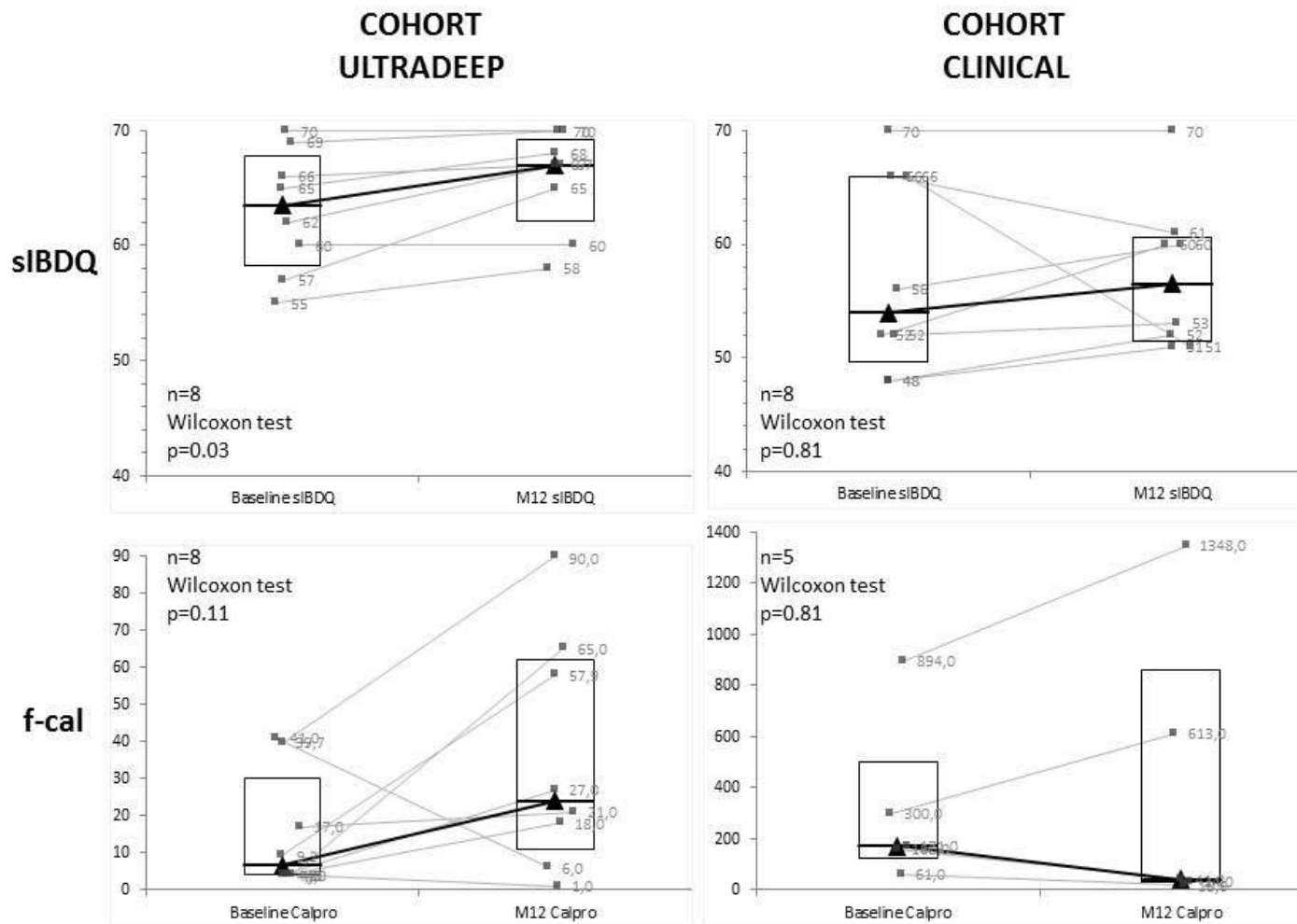
Klinické charakteristiky	Kohorta		
	Klinická remisia (n=11)	Hlboká remisia (n=11)	
CD/UC	8/3	9/2	
Ženy (%)	7 (64%)	5 (46%)	
Medián veku (rozmedzie, roky)	36,4 (27,2-74,7)	35,8 (24,1-73,3)	
Medián dĺžky ochorenia (rozmedzie, roky)	8,5 (2,3-19,7)	5,8 (3,1-17,2)	
Lokalizácia	L1:3	L1:2	
	L2:2	L2:3	
	L3:2	L3:3	
	L4:1	L4:1	
	E3:3	E2:2	
Správanie - CD*	B1:2	B1:3	
	B2:3	B2:2	
	B3:3	B3:4	
Fajčenie (%)	2 (18%)	0	
IBD operácie	4 (36%)	3 (27%)	
IFX/ADA	9/2	9/2	
Medián dĺžky terapie antiTNFa (rozmedzie, roky)	3,4 (1,6-7,0)	4,0 (1,5-7,2)	
AZA	4 (36%)	7 (64%)	p=0.2
5-ASA	4 (36%)	5 (46%)	

Kumulatívna miera relapsu po ukončení antiTNF α

- HLBOKÁ REMISIA
 - v dobe 6, 12 a 24 mesiacov– relaps u 2/11 (18%), 3/11 (27%) a 5/9 (57%) pacientov
- KLINICKÁ REMISIA
 - 2/11 (18%), 3/11 (27%) a 5/8 (62%) pacientov, $p=0.85$ resp. 0,73
- Spolu relaps do 12M: 6/22 (27%), všetko CD pacienti, stop IFX.



Zmena sIBDQ a hladiny FC počas prvého roku sledovanie po ukončení anti-TNF α terapie



Rizikové faktory relapsu

Factor at baseline		Relapse within 1 year (n=6)	No relapse within 1 year (n=16)	p value
Diagnosis	CD	6 (35%)	11 (65%)	0.12
	UC	0	5 (100%)	
Sex	Male	5 (50%)	5 (50%)	0.03
	Female	1 (8%)	11 (92%)	
Median age (yrs)		38.2	31.0	0.16
Median disease duration (yrs)		7.1	8.9	0.94
Location - CD*	L1	1	4	0.37
	L2	1	4	
	L3	3	2	
	L4	1	1	
Behaviour - CD*	B1	1	4	0.35
	B2	2	3	
	B3	3	4	
Smoking	Yes	1 (50%)	1 (50%)	0.45
	No	5 (25%)	15 (20%)	
IBD surgery	Yes	2 (29%)	5 (71%)	0.92
	No	4 (27%)	11 (73%)	
Type of antiTNFa	Infliximab	6 (33%)	12 (67%)	0.18
	Adalimumb	0	4 (100%)	
Median duration of antiTNFa (yrs)		3.7	4.2	0.24
AZA	Yes	3 (27%)	8 (73%)	1.0
	No	3 (27%)	8 (73%)	
Median HBI		1	0.5	0.59
Median sIBDQ		68	61	0.15
Median CRP	(mg/L)	1	1	1
Median Hb level	(g/L)	148	142	0.29
Median fecal calprotectin	(ug/g)	43	39	0.86

Účinnosť a bezpečnosť re-indukcie antiTNF α u pacientov s relapsom ochorenia

- Relapsu 9 IBD pacientov (8 CD a 1 UC)
- U 7 reindukcia IFX a všetci dosiahli klinickú remisiu do 14 týždňa terapie.
- žiadne infúzne reakcie alebo nežiaduce účinky pri reindukcii infliximabom.

Záver

- Bez ohľadu na hladinu kalprotektínu a hĺbku remisie došlo k relapsu u 27% IBD pacientov po 1 roku a u 60% pacientov po 2 rokoch od ukončenia anti-TNF α terapie.
- Jediným identifikovaným rizikovým faktorom klinického relapsu bolo mužské pohlavie.
- Znovu zahájenie anti-TNF α terapie sa zdá byť efektívne a bezpečné.

DISKUSIA

- Steenholdt et al. 2012: retrospektívna štúdia, 53 CD pacientov a 28 UC pacientov, počas 2 rokov došlo k relapsu u 50% CD a 30% UC pacientov ¹
- Louis et al. 2012: prospektívna multicentrická otvorená štúdia (STORI), 115 CD, medián sledovania bol 28 mesiacov a miera relapsu za 1 a 2 roky bola 44% a 52%. Rizikové faktory: muži, kortikoterapia 6-12 mesiacov pred začatím sledovania, žiadne IBD operácie, Leu $>6 \times 10^9$, CDEIS >0 , Hb ≤ 145 g/l, CRP ≥ 5 mg/L, hladina IFX 2 mg/L, FC ≥ 300 mg/g ²
- Farkas et al 2013: prospektívna observačná štúdia, UC pacienti (n=51), 1-ročná miera relapsu 35% ³
- Molander et al 2014: otvorená multicentrická štúdia, 51 IBD pacientov, medián sledovania bol 13 mesiacov. 1-ročná miera relapsov bola 33%, žiaden rozdiel medzi CD a UC pacientmi v miere relapsov ⁴