

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



Factori predictivi ai evoluției bolilor inflamatorii intestinale

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF.UNIV.DR. NEGREANU LUCIAN**

**Student-doctorand:
STATE ROXANA MONICA**

2024

Cuprins

Introducere.....	1
I. Partea generală.....	4
1. Elemente cheie privind evoluția bolilor inflamatorii intestinale.....	4
1.1 Date epidemiologice.....	4
1.2 Istoria naturală a bolilor inflamatorii intestinale.....	4
1.3 Rolul terapierilor avansate în evoluția bolii.....	6
2. Medicina predictivă.....	10
2.1 Definiție.....	10
2.2 Aspecte generale.....	10
2.3 Importanța factorilor predictivi în tratamentul bolilor cronice.....	11
2.4 Stadiul actual al cunoașterii factorilor predictivi ai evoluției bolilor inflamatorii intestinale.....	12
2.4.1 Factori predictivi pentru evoluția severă a bolii.....	13
2.4.1.1 Parametri clinici cu rol în predicția evoluției severe a bolii.....	13
2.4.1.2 Parametri endoscopici cu rol în predicția evoluției severe a bolii.....	16
2.4.1.3 Parametri histologici cu rol în predicția evoluției severe a bolii.....	17
2.4.1.4 Parametri serologici sau fecali cu rol în predicția evoluției severe a bolii.....	19
2.4.2 Factori predictivi pentru activitatea bolii.....	21
2.4.2.1 Vindecarea mucosală.....	23
2.4.2.2 Markerii serologici cu rol în evaluarea vindecării mucosale.....	24
2.4.2.3 Markerii fecali cu rol în evaluarea vindecării mucosale.....	25
2.4.3 Factori predictivi pentru răspunsul la tratament.....	27
II. Contribuții personale.....	29
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	29
4. Metodologia generală a cercetării.....	31
4.1 Designul studiului.....	31
4.2 Pacienții.....	32
4.3 Urmărirea pacienților.....	32
4.4 Evaluarea clinică.....	34
4.5 Evaluarea endoscopică.....	34
4.6 Probe biologice	35

4.7	Aprecierea calității vieții.....	39
4.8	Prelucrare statistică.....	40
4.9	Măsurile privind respectarea normelor de bioetică în cercetarea doctorală.....	40
5.	Rezultate.....	41
5.1	Structura cohorței de pacienți.....	41
5.2	Profilul clinic, biologic și endoscopic al cohorței la momentul înrolării.....	45
5.2.1	Subgrupul pacienților cu colită ulcerativă.....	45
5.2.2	Subgrupul pacienților cu boală Crohn.....	51
5.3	Evoluția cohorței de pacienți pe durata urmăririi.....	55
5.4	Calitatea vieții în evoluție.....	57
6.	Rezultate histopatologice pentru subgrupul pacienților cu colită ulcerativă.....	61
6.1	Introducere.....	61
6.2	Materiale și metode.....	61
6.2.1	Lotul de pacienți selectat.....	61
6.2.2	Analiză statistică.....	62
6.3	Rezultate.....	62
6.3.1	Activitatea endoscopică.....	62
6.3.2	Activitatea histologică.....	65
6.4	Discuții.....	68
6.5	Concluzii.....	69
7.	Rolul biomarkerilor non-invazivi în estimarea evoluției severe a bolii.....	70
7.1	Introducere.....	70
7.2	Materiale și metode.....	71
7.2.1	Lotul de pacienți.....	71
7.2.2	Selecția panelului de markeri investigați.....	72
7.2.3	Selecția probelor și date tehnice legate de testare.....	74
7.2.4	Obiectivele studiului.....	74
7.2.5	Analiză statistică.....	75
7.3	Rezultate.....	75
7.3.1	Aprecierea valorii predictive a markerilor selectați.....	76
7.3.2	Rolul markerilor investigați în aprecierea activității endoscopice.....	78
7.4	Discuții.....	81
7.5	Concluzii.....	83
8.	Eficiența, siguranța și persistența pe tratament pentru terapiile avansate.....	84

8.1	Introducere.....	84
8.2	Materiale și metode.....	84
8.3	Rezultate	85
8.3.1.	Istoricul terapiei.....	86
8.3.2	Tratamente curente.....	88
8.3.3	Date privind persistența pe tratamentele avansate.....	92
8.3.4	Reacții adverse.....	97
8.4	Discuții.....	97
8.5	Concluzii.....	99
9.	Concluzii si contribuții personale.....	100
	Referințe bibliografice.....	103
	Anexe.....	125

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale sunt boli cronice, cu caracter progresiv și debilitant. Întrebările referitoare la evoluția naturală și prognosticul bolii sunt cele mai frecvente atât în rândul pacienților, cât și al medicilor.

O mai bună cunoaștere a evoluției naturale a bolii ar permite identificarea caracteristicilor care conferă un prognostic nefavorabil și stratificarea pacienților în funcție de riscul acestora pentru o evoluție severă a bolii.

Astfel, identificarea unor factori predictivi care să permită aprecierea riscului individual pentru o evoluție severă a bolii, definită prin rata crescută de recăderi, episoadele de activitate severă, progresia bolii din punct de vedere al extensiei, necesitatea intervenției chirurgicale spitalizarea frecventă, apariția cancerului colo-rectal, prezența manifestărilor extraintestinale sau al altor complicații, a devenit una dintre direcțiile importante de cercetare din acest domeniu.

Am ales să continui activitatea derulată în Spitalul Clinic Colentina în domeniul bolilor inflamatorii intestinale, sub forma unei cercetări prospective care a inclus toți pacienții cu această patologie care s-au adresat Secției de Gastroenterologie, aceștia beneficiind de o supraveghere atentă, multidisciplinară. Am realizat o analiză descriptivă a coortei de pacienți cu boli inflamatorii intestinale urmărită prospectiv în cadrul clinicii, să evaluez severitatea și extensia bolii la pacienții cu boli inflamatorii intestinale folosind instrumente dedicate și să identific modificările apărute în evoluția bolii în funcție de particularități ale pacienților, ale bolii sau tratamentului. O altă parte importantă a activității de cercetare a fost investigarea unor factori de predicție pentru severitatea bolii și pentru recăderi (clinici, serologici, fecali, tisulari). În ultimul rând, am contribuit la crearea unei bănci de probe biologice provenind de la pacienți cu boli inflamatorii intestinale, unică în România, care a putut fi folosită pentru studiile derulate pe parcursul studiului doctoral și care va putea fi baza multor studii viitoare.

Studiul prospectiv pe care se bazează lucrarea de față a beneficiat de resurse materiale și ajutor logistic din mediul academic. Din partea Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” am beneficiat de sprijin prin intermediul bursei doctorale. În plus, pe parcursul doctoratului am obținut finanțare prin Ministerul Cercetării și Inovației, prin câștigarea unui grant de cercetare, elaborat de echipa de cercetare a Secției de Gastroenterologie, alături de colegii din Serviciul de Anatomie Patologică (CCCDI-UEFISCDI, Număr Proiect PN-III-P1-1.1-TE-2021-0801/2022).

I. Partea generală

1. Elemente cheie privind evoluția bolilor inflamatorii intestinale

Bolile inflamatorii intestinale, reprezentate prin colita ulcerativă (CU), boala Crohn(BC) și colita neclasificată, sunt entități cronice, cu evoluție marcată de perioade de remisiune și recăderi. Sunt caracterizate de inflamație cronică la nivelul tractului gastrointestinal, iar în absența tratamentului, atât boala Crohn, cât și colita ulcerativă, pot produce distrugerea progresivă și ireversibilă a tubului digestiv[1].

1.1 Date epidemiologice

Incidența și prevalența acestor patologii au fost în creștere la nivel global în ultimele decenii, atât în populația pediatrică cât și adultă [2,3]. Evoluția acestor boli este imprevizibilă.

1.2 Istoria naturală a bolilor inflamatorii intestinale

Evoluția clinică a BC și CU este imprevizibilă și caracterizată de alternanța perioadelor de remisiune clinică și boală activă, manifestate cel mai frecvent prin durere abdominală, diaree și scădere ponderală. Deși cele două boli au multe similitudini, acestea diferă prin fenotipul bolii și evoluție. În timp ce BC poate afecta tot tubul digestiv (de la cavitatea bucală până la anus), cu afectare transmurală, CU este limitată la mucoasa colonică [4].

1.3 Rolul terapiilor avansate în evoluția bolii

Având în vedere caracterul cronic al acestor patologii, terapia vizează atât inducerea remisiunii, cât și menținerea acesteia pe termen lung. Inflamația cronică netratată se traduce în evoluția nefavorabilă a pacienților pe termen lung [5], motiv pentru care modul în care se administrează tratamentul medicamentos și se monitorizează pacienții s-a schimbat în ultimii ani. Studii recente arată că tratamentul agresiv administrat precoce și monitorizarea atentă a pacienților pot preveni apariția complicațiilor[6,7]. Ipoteza conform căreia stratificarea pacienților în funcție de factorii de prognostic negativ și individualizarea tratamentului sunt considerate etape cruciale în optimizarea managementului, este bazată pe raționamente ușor de intuit, dar nu există dovezi care să confirme că această abordare este cea corectă. Pentru boala Crohn, există numeroși factori care influențează alegerea tratamentului: extensia bolii, activitatea și severitatea bolii, răspunsul anterior la tratament, fenotipul penetrant sau prezența bolii perianale. În plus, sexul pacienților, fumatul și vârsta sunt alți factori de risc individuali pentru progresia bolii și apariția complicațiilor care sunt adesea luați în considerare în decizia de tratament. Dintre terapiile avansate, în prezent sunt disponibili anticorpii monoclonali anti-TNF, vedolizumab și ustekinumab, fără să existe strategii clare de alegere a unei clase de tratament pe parcursul evoluției bolii. Studii comparative privind eficacitatea și siguranța

acestor molecule nu există încă și este neclară ordinea în care ar trebui introduse și cum se poate individualiza tratamentul. Datele disponibile până în prezent provin din studii eterogene, de obicei cu număr mic de pacienți. Cele mai recente recomandări propun folosirea în primă linie pentru formele moderat-severe de boală (BC sau CU) oricare dintre moleculele amintite (tofacitinibul având însă utilitate doar în CU).

Impactul pe termen lung al acestor medicamente este dificil de cuantificat, fiind luate în discuție de obicei ratele de spitalizare/intervenții chirurgicale, perioadele de remisiune sau activitate endoscopică. Toate aceste evenimente care apar în evoluția bolii unui pacient sunt însă raportate folosind scoruri sau clasificări nevalidate sau care nu sunt uzual folosite în practica clinică. De exemplu, pentru vindecarea mucosală, considerată unul dintre obiectivele principale ale terapiei, nu există o definiție universal acceptată și uniform folosită. Unii autori discută de vindecare mucosală în boala Crohn în “absența ulcerelor” sau dacă se constată “ameliorarea aspectului endoscopic”. În studii clinice și în centrele dedicate bolilor inflamatorii intestinale consemnarea unui scor Mayo endoscopic de 0 sau 1 (pentru colita ulcerativă) și a unui scor SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) mai mic de 3, sunt actual considerate suficiente pentru a afirma că pacientul prezintă vindecare mucosală[8].

În lipsa unor parametri obiectivi care să fie folosiți la scară largă de comunitatea medicală pentru evaluarea eficienței terapeutice în viața reală, unii autori au propus recent evaluarea “persistenței pe tratament”. Persistența pe tratament este un indicator indirect al eficienței intervenției medicale și ar putea fi folosit pentru aprecierea rezultatelor pe termen lung ale pacienților.

2. Medicina predictivă

2.1 Definiție

Medicina predictivă se referă la utilizarea tehnologiei, analizei avansate de date și informații genetice pentru aprecierea riscului de apariție sau de progresie al unei boli, precum și al răspunsului la tratament la nivel individual. Scopul medicinei predictive este adaptarea intervenției medicale la caracteristicile specifice fiecărui pacient, fiind posibilă astfel asigurarea de servicii de sănătate într-o manieră eficientă, personalizată.

2.2 Aspecte generale

Medicina personalizată se bazează pe o serie de principii și instrumente, care contribuie la îndeplinirea rolului acesteia, și anume elaborarea de predicții, a unor strategii de prevenție și adaptarea tratamentului fiecărui individ în parte. Utilizarea biomarkeriilor, studiilor de

genomică și analiza de date și metodele învățare automată sunt stau la baza elaborării strategiilor de îngrijiri medicale personalizate.

2.3 Importanța factorilor predictivi în tratamentul bolilor cronice

Medicina predictivă ocupă un rol crucial în managementul bolilor cronice prin îmbinarea datelor existente privind evoluția bolilor cu instrumente avansate de analiză pentru anticiparea probabilității de a dezvolta boala, de progresie a bolii și de dezvoltare a complicațiilor. Aspectele cheie ale medicinei predictive în bolile cronice se numără [9]: diagnostic precoce, stratificarea riscului, alcătuirea unor planuri de tratament individualizate, monitorizarea progresiei bolii, dar și elaborarea unor strategii de prevenție.

2.4 Stadiul actual al cunoașterii factorilor predictivi ai evoluției bolilor inflamatorii intestinale

Etiopatogenia bolilor inflamatorii intestinale este complexă și implică o combinație de factori genetici, de mediu și imunologici. Predicția evoluției bolii și rezultatele pe termen lung ale pacienților este una dintre cele mai mari provocări actuale ale managementului BII, prin prisma eterogenității acestora. Cu toate acestea, există deja în literatură un nucleu solid de date privind factorii predictivi pentru cele mai importante elemente ale evoluției bolii. În definiția unei evoluții severe de boală au fost propuse mai multe elemente:

Pentru colita ulcerativă: rata crescută de recăderi, episoadele de colită acută severă, progresia bolii din punct de vedere al extensiei, necesitatea intervenției chirurgicale spitalizarea frecventă, apariția cancerului colo-rectal, prezența manifestărilor extraintestinale sau al altor complicații[10].

Pentru boala Crohn: rata crescută de recăderi, fenotipul stenozant sau penetrant, afectarea perianală, necesitatea intervenției chirurgicale sau spitalizarea frecventă, apariția cancerului colo-rectal, prezența manifestărilor extraintestinale sau a altor complicații [11,12].

În afară de identificarea unor factori predictivi ai evoluției bolii, identificarea unor astfel de parametri s-a dovedit a fi de interes și pentru aprecierea activității bolii, anticiparea răspunsului la diferitele medicamente administrate sau ale unor complicații ale tratamentului[13].

2.4.1 Factori predictivi pentru evoluția severă a bolii

Înțelegerea etiopatogeniei bolilor inflamatorii intestinale, precum și a evoluției naturale a acestor boli stau la baza dezvoltării strategiilor de medicină predictivă, personalizată. Inițial, printre primii factori predictivi identificați au fost caracteristici clinice, care însă fie nu au fost validate, fie nu au suficientă acuratețe prognostică[45]. În prezent, există o serie de factori

endoscopici, histologici, serologici sau fecali cu rol predictiv demonstrat pentru evoluția severă a bolii (Tabelele 2.1 și 2.2).

Tabel 2.1 – Caracteristici asociate cu o evoluție agresivă a bolii Crohn

Factori clinici	Vârsta la diagnostic < 40 ani
	Administrarea corticosteroizilor la diagnostic
	Afectarea perianală
	Localizarea ileo-colonică
	Afectarea tubului digestiv superior
	Fenotip stenoizant/fistulizant
	Fumatul
Factori endoscopici	Ulcere adânci
	Afectarea unei suprafețe mari mucosale
	Persistența leziunilor endoscopice după perioada de inducție a tratamentului/primul an de evoluție a bolii
Factori histologici	Plasmocitoza bazală
	Infiltratul inflamator limfocitar la nivelul laminei propria
	Metaplazia celulelor Paneth
Factori serologici	ASCA
	anti-GM-CSF
	anti-CBir1
	anti-OmpC
Factori fecali	Calprotectina >150ug/g
	Lactoferină pozitivă

Tabel 2.2 – Caracteristici asociate cu o evoluție agresivă a colitei ulcerative

Factori clinici	Vârsta la diagnostic < 40 ani
	Sexul feminin
	Colita extinsă
	Statutul de non-fumător
Factori endoscopici	Severitatea activității inflamatorii
Factori histologici	Plasmocitoza bazală
	Infiltratul acut (neutrofilic) la nivelul laminei propria

	Distorsiunea arhitecturii criptelor
Factori serologici	pANCA
	anti-GM-CSF
	hipoalbuminemia
Factori fecali	Calprotectina >150ug/g
	Lactoferină pozitivă
	M2-piruvat kinaza

2.4.2 Factori predictivi pentru activitatea bolii

Activitatea bolii este în primul rând evaluată clinic și cuantificată prin scoruri de activitate, cel mai frecvent folosite fiind scorul CDAI (Crohn's disease activity index) și HBI (indicele Harvey-Bradshaw) pentru BC și scorul Mayo parțial pentru CU. Endoscopia are un rol pivotal în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale (BII). Conform recomandărilor actuale, pacienții cu boli inflamatorii intestinale sunt evaluați prin colonoscopie în mod repetat de-a lungul evoluției bolii, uneori la intervale de timp destul de apropiate. Identificarea unor markeri surogat non-invazivi pentru activitatea endoscopică a bolii a fost obiectivul principal pentru multe demersuri de cercetare până în prezent.

Ținând cont de importanța subiectului și relevanța în raport cu tema doctorală, am decis să investighez sistematic datele publicate în literatură până în prezent cu privire la utilitatea markerilor non-invazivi pentru confirmarea vindecării mucoale, [14]. În cercetarea condusă am identificat o serie de markeri serologici investigați în ultimii 10 ani, cu rezultate variabile pentru detecția vindecării mucoale. Rezultate încurajatoare s-au obținut de exemplu pentru o serie de interleukine (IL-6, IL-7, IL-10, IL-17), matrix-metaloproteinaze, lipocalină, visfatină. Niciunul dintre acești markeri investigați independent nu au arătat însă o performanță suficient de înaltă pentru a putea înlocui endoscopia [131].

2.4.3 Factori predictivi pentru răspunsul la tratament

Identificarea unor factori predictivi pentru răspunsul la tratament este unul dintre obiectivele principale ale cercetării actuale în domeniul BII. Justificarea rezidă în faptul că anticiparea răspunsului la o anumită clasă terapeutică este utilă în alegerea tratamentului potrivit, în prevenția complicațiilor legate de boală, îndeosebi spitalizarea frecventă și intervențiile chirurgicale. Există disponibile date privind factorii care influențează răspunsul la majoritatea claselor de tratament folosite în BII: derivați 5-aminosalicilici, corticosteroizi, terapii biologice sau molecule mici (cum este tofacitinibul).

II. Contribuții personale

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Am ales ca temă bolile inflamatorii intestinale deoarece în abordarea medicală pentru această patologie cu etiologie multifactorială, cu evoluție cronică, ondulantă, încă există numeroase necunoscute care nu permit controlul adecvat de durată al bolii pentru o bună parte dintre pacienți. Astfel, identificarea unor factori predictivi care să permită aprecierea riscului individual pentru o evoluție severă a bolii, definită prin rata crescută de recăderi, episoadele de activitate severă, progresia bolii din punct de vedere al extensiei, necesitatea intervenției chirurgicale, spitalizarea frecventă, apariția cancerului colo-rectal, prezența manifestărilor extraintestinale sau al altor complicații, a devenit una dintre direcțiile importante de cercetare din acest domeniu. În plus, cunoașterea informațiilor despre pacienții cu boli cronice în general și BII în particular este justificată de conceperea unor programe de sănătate și facilități medicale cu adevărat utile și funcționale, adaptate nevoilor pacienților, prin folosirea judicioasă a resurselor.

Am ales să continui activitatea derulată în Spitalul Clinic Colentina în domeniul bolilor inflamatorii intestinale, sub forma unei cercetări prospective care a inclus toți pacienții cu această patologie care s-au adresat Secției de Gastroenterologie, aceștia beneficiind de o supraveghere atentă și multidisciplinară.

Obiectivele specifice ale studiului condus au fost:

- Analiza descriptivă a unei cohorte de pacienți cu boli inflamatorii intestinale urmărită prospectiv;
- Identificarea modificărilor apărute în evoluția bolii în funcție de particularități ale pacientului, ale bolii sau tratamentului acesteia;
- Investigarea unor factori de predicție pentru severitatea bolii și pentru recăderi (clinici, serologici, fecali, tisulari);
- Investigarea asocierii unor parametri ce țin de boală sau tratament cu prezența unei evoluții mai severe a bolii;
- Construirea unei bănci de probe biologice provenind de la pacienți cu BII pentru analiză în studii ulterioare.

4. Metodologia generală a cercetării

4.1 Designul studiului

Pentru îndeplinirea obiectivelor stabilite și investigarea corespunzătoare a factorilor predictivi de evoluție a bolii, am derulat un studiu observațional prospectiv de tip cohortă (MAID – Multimodal Approach in Inflammatory Bowel Disease). În acest studiu au fost incluși pacienții cu BII indiferent de activitatea clinică sau tipul de boală, la momentul primei prezentări în Spitalul Clinic Colentina. Protocolul de studiu conceput implică evaluarea pacienților la intervale determinate de timp (12 luni), pentru fiecare vizită fiind colectate date clinice, endoscopice și biologice. Designul studiului a fost aprobat de Comisia Locală de Etică (10.11.2011) și s-a desfășurat în perioada 2012-2019 (Figura 4.1).

Având în vedere că am sistat colectarea datelor în 2019, moment la care nu erau disponibile încă multe dintre terapiile nou dezvoltate, și mi-am propus investigarea impactului terapiilor avansate asupra rezultatelor obținute pentru pacienți, am decis să alcătuiesc o a doua bază de date, analizată separat (Capitolul 8).

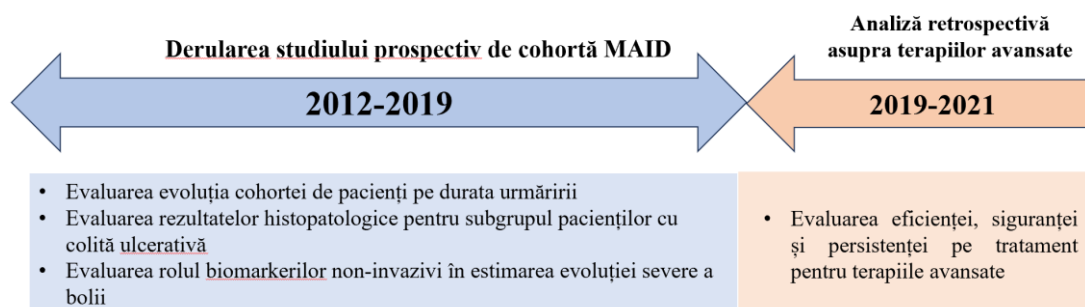


Figura 4.1 Planul de cercetare

4.2 Pacienții

În acest studiu au fost înrolați consecutiv pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, la momentul luării în evidență în cadrul Secției de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Colentina.

4.3 Urmărirea pacienților

Participanții la studiu au fost evaluați la fiecare 12 luni, cu excepția situației în care au avut o recădere a bolii, situație în care au avut loc evaluări suplimentare.

4.4 Evaluarea clinică

Fiecare pacient a fost evaluat atât la vizita inițială cât și la vizitele de urmărire prin examen clinic complet, fiind consemnate modificările semnificative. Pentru evaluarea activității clinice a bolii am calculat scorul Mayo parțial pentru CU și scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) pentru BC.

4.5 Evaluarea endoscopică

Activitatea endoscopică a fost evaluată folosind scorul Mayo pentru colita ulcerativă și scorul SESCO (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease).

4.6 Probe biologice

Pentru fiecare vizită desfășurată în cadrul studiului au fost recoltate probe de sânge, probe fecale și probe de țesut. Au fost recoltate probe de sânge pentru prelucrare imediată cât și pentru stocarea sub formă de sânge integral și ser la temperatură scăzută pentru perioadă îndelungată pentru dozări ulterioare.

4.7 Aprecierea calității vieții

La fiecare vizită pacienții au completat și un chestionar de calitate a vieții pacientului (SIBDQ – The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – tradus în limba română).

4.8 Prelucrare statistică

Datele colectate au fost înregistrate și prelucrate în programul SPSS 20.0.

4.9 Măsurile privind respectarea normelor de bioetică în cercetarea doctorală

Studiul a fost efectuat cu respectarea normelor de etică medicală, pacienții înrolați în studiu exprimându-și consimțământul informat scris. Studiul a primit aprobarea Comisiei de Etică a Spitalului Colentina.

5. Rezultate

5.1 Structura cohorței de pacienți

Am înrolat în studiu 219 pacienți cu boli inflamatorii intestinale, în total completând 449 de vizite în cadrul studiului. Pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 24 de luni. În banca de probe biologice există în prezent aproximativ 6000 de specimene, care pot fi utilizate pentru investigarea unui panel de markeri serologici, fecali sau histopatologici.

Majoritatea pacienților incluși au fost diagnosticați cu colită ulcerativă (131 pacienți, 60%), iar 88 (40%) cu boală Crohn. Durata medie de evoluție a bolii la momentul înrolării a fost 4.8 (DS 6.4). În ceea ce privește extensia bolii, în cazul subgrupului de pacienți cu boală Crohn, majoritatea au avut afectare colonică (L2 conform clasificării Montreal), urmați ca frecvență de afectarea ileo-colonică și ileală (Figura 5.4). Dintre aceștia, 7 pacienți (8%) prezentau și afectare perianală iar 9(10%) fenotip stenoizant.

În cazul pacienților cu colită ulcerativă, jumătate dintre pacienți au avut la momentul înrolării boli extinse, pancolonice, iar ceilalți fie afectare limitată la colonul stâng (E2, conform clasificării Montreal) sau proctite. Dintre pacienții cu boală Crohn, spre deosebire de pacienții

cu colită ulcerativă 16(12%), un bună parte dintre pacienți (30, 34%) erau fumători activi la înrolare.

5.2 Profilul clinic, biologic și endoscopic al cohorței la momentul înrolării

5.2.1 Subgrupul pacienților cu colită ulcerativă

La momentul înrolării, 53(40%) dintre pacienți erau în remisiune clinică, iar 77(60%) aveau activitate clinică de boală, definită folosind valori ale scorului Mayo parțial ≥ 2 . Dintre cei cu simptomatologie prezentă, 39(30%) aveau activitate ușoară, 22(17%) aveau activitate moderată, iar restul (6, 5%) au prezentat un puseu sever de boală.

La evaluarea activității clinice în funcție de extensia bolii pe segmente anatomice observăm că scorul Mayo parțial este mai mare la pacienții cu colită stângă sau pancolită comparativ cu pacienții cu boală limitată (proctită) (Figura 5.8).

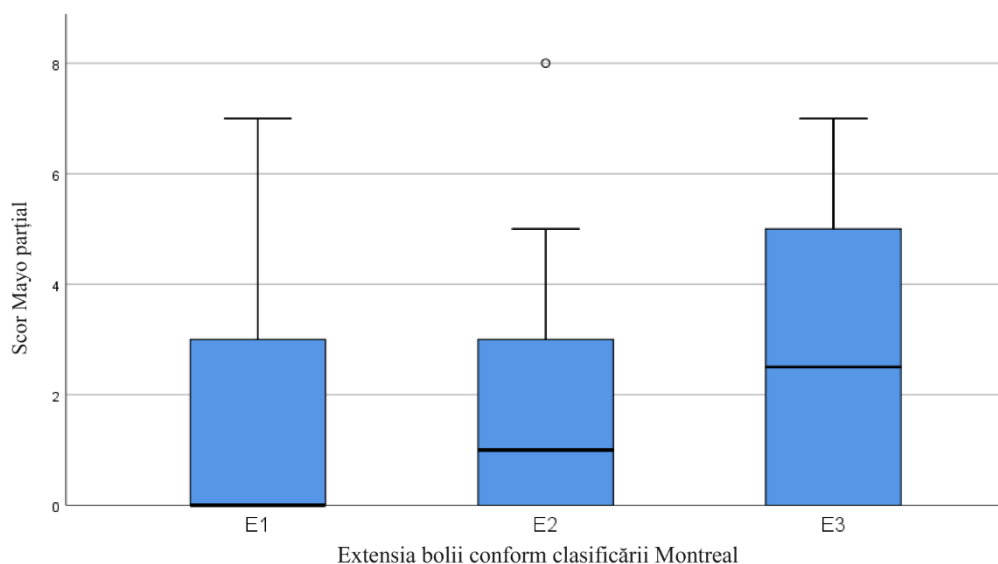


Figura 5.8 – Activitatea clinică exprimată prin scorul Mayo parțial în funcție de extensia bolii

În ceea ce privește activitatea endoscopică, 23(17%) de pacienți prezentau vindecare mucosală, 43 (32%) au avut un scor Mayo endoscopic 1, 29 (22%) scor Mayo endoscopic 2 și 27 (20%) scor Mayo endoscopic 3, indicând leziuni severe endoscopice (Figura 5.9).

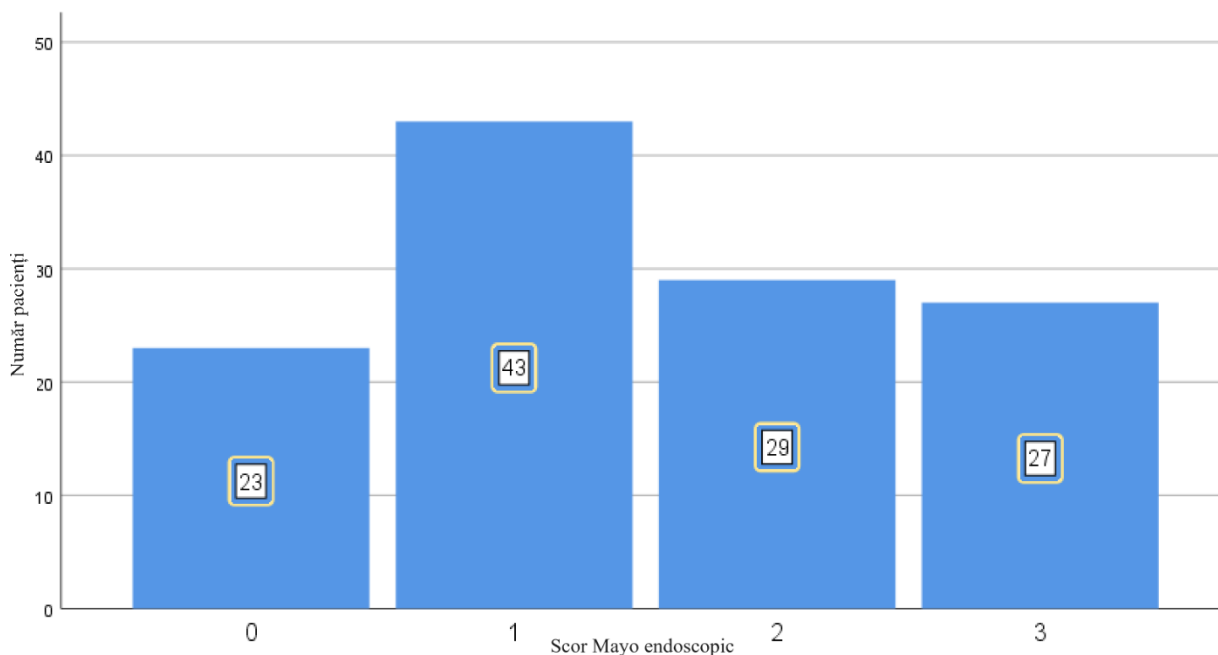


Figura 5.9 – Activitatea endoscopică la înrolare

Calprotectina fecală. Pentru determinarea calprotectinei am efectuat teste cantitative. Valoarea medie a acesteia la momentul înrolării pentru pacienții cu CU a fost $252 \mu\text{g/g}$ (± 154). Am ales să raportez succint rezultatele privind calprotectina fecală, doar pentru subgrupul de pacienți cu colită ulcerativă, din două motive. Primul este că rezultate provenind din cohorta MAID au fost deja publicate și detaliate în teza de doctorat a mentorului meu, domnul doctor Theodor Alexandru Voiosu[15]. Al doilea motiv se referă la utilitatea ei îndeosebi la pacienții cu colită ulcerativă, pe care am vrut să o raportez așa cum reiese din datele culese pentru cohorta de pacienți urmărită, acestea evidențiind mai ales limitările acestei metode și necesitatea identificării unor alți markeri non-invazivi pentru aprecierea activității bolii.

Valorile medii ale acestui marker fecal au fost semnificativ mai mici la cei în remisiune clinică față de cei cu boală clinic activă ($163 \mu\text{g/g}$ față de $230 \mu\text{g/g}$, $p=0.021$) (Figura 5.13).

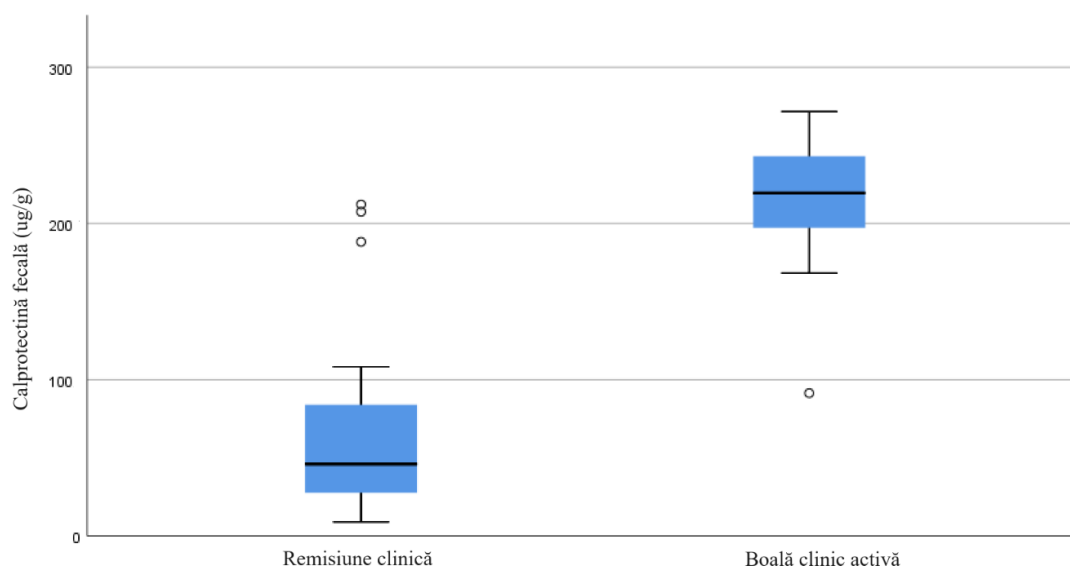


Figura 5.13 – Valorile calprotectinei fecale în funcție de activitatea clinică a bolii

Această diferență a fost și mai mare când am analizat valorile medii ale calprotectinei în funcție de activitatea endoscopică a bolii (209 μ g/g la cei cu leziuni endoscopice față de 30 μ g/g la cei cu vindecare mucosală, $p < 0.01$).

Calculând acuratețea diagnostică a calprotectinei fecale în decelarea activității clinice la pacienții cu BII constatăm o arie de sub curbă de 0.8 (IC 95% 0.62-0.99). La o valoare prag de 250 μ g/g calprotectina fecală prezintă o sensibilitate de 58% și o specificitate de 98% în decelarea activității endoscopice la acest grup de pacienți. Dacă raportăm rezultatele obținute la cele raportate în literatură, observăm că acestea sunt concordante.

5.2.2 Subgrupul pacienților cu boală Crohn

La momentul înrolării, 44/88(50%) prezentau activitate clinică, restul fiind în remisiune clinică conform scorului CDAI < 150 . Dintre pacienții cu boală clinic manifestă, 19/44(43%) prezentau afectare ușoară indicată de un scor CDAI cuprins între 151-219, 18/44(40%) prezentau afectare moderată indicată de un scor CDAI cuprins între 220-450, iar 7/44(15%) afectare severă, indicată de un scor CDAI mai mare de 450.

În ceea ce privește activitate endoscopică, la momentul înrolării, 69/88(78%) prezentau activitate inflamatorie la evaluarea colonoscopică, definită printr-un scor SESCO mai mare de

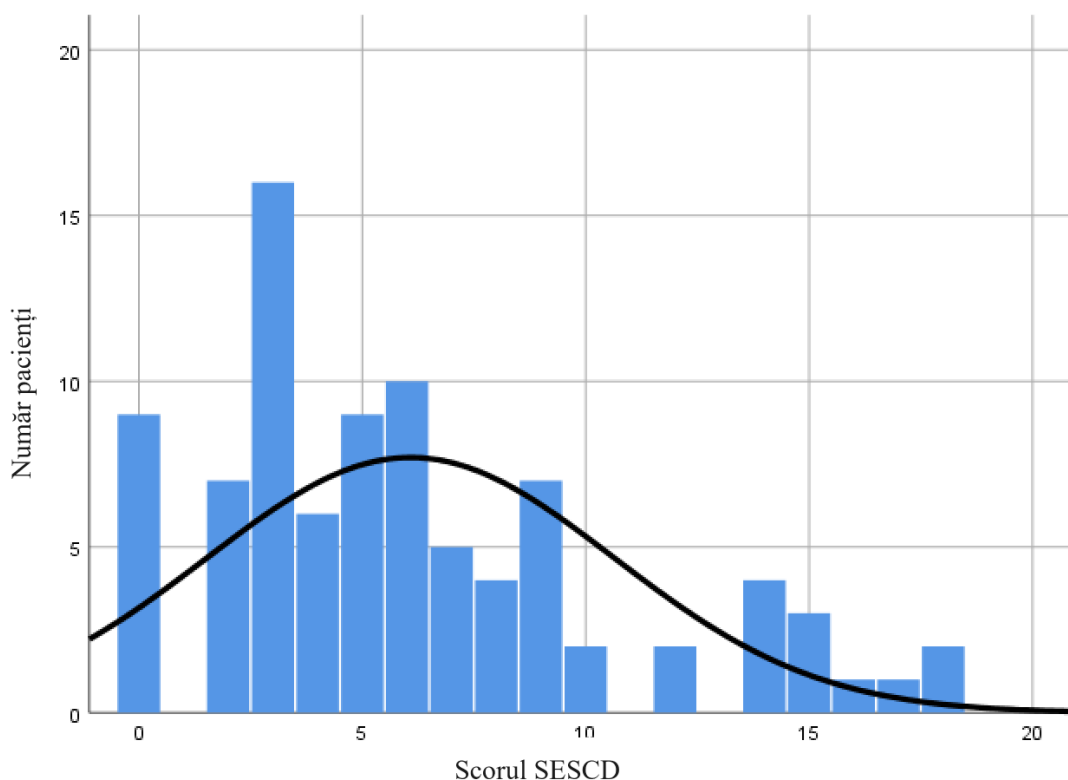


Figura 5.16 – Activitatea endoscopică la înrolare

Valorile mediane PCR au avut valori mari la pacienții cu activitate clinică (valori mediane 9.3 versus 2.13 la cei cu remisiune clinică, $p=0.02$, Chi-square test) și leziuni endoscopice prezente (8,14 versus 1.18mg/dL, $p=0.02$, Chi-square test). Spre deosebire de CU, pentru pacienții cu BC, valorile PCR reflectă cu mai mare acuratețe prezența activității clinice și endoscopice de boală.

5.3 Evoluția cohorței de pacienți pe durata urmăririi

La nivelul întregii cohorțe, durata medie de urmărire a pacienților a fost de 24 de luni (minim 12 luni, maxim 60 luni). Din totalul de 219 pacienți, 115(52%) au completat bilanțul de la vizita de 12 luni de urmărire. La înrolarea în studiu, 45% (97/219) dintre pacienți erau în remisiune clinică, iar la vizita de urmărire de la 12 luni, 64% (74/115) atinseseră această țintă terapeutică. Dintre pacienții care erau în remisiune la vizita inițială, 8 au avut o recădere de boală pe parcursul primelor 12 luni de tratament.

Analizând rezultatele în funcție de boală, se observă că pentru pacienții cu CU, atât ratele de remisiune clinică (41% vs 61%) cât și de vindecare mucosală (21% versus 29%) au crescut după 12 luni de monitorizare.

În ceea ce privește grupul de pacienți cu BC, 44/88(50%) dintre aceștia se aflau în remisiune clinică la înrolare, proporția acestora crescând la vizita de evaluare de la 12 luni la

72%. Și în privința activității endoscopice am constatat o creștere a ratelor de vindecare mucosală, de la 21% la 39%.

Se observă că succesul terapeutic după 12 luni de urmărire se reflectă într-o creștere de aproximativ 20% a procentului pacienților aflați în remisiune clinică, indiferent de tipul de boală și o creștere a ratei vindecării mucosale de aproximativ 10% pentru pacienții cu CU și 20% la cei cu BC.

5.4 Calitatea vieții în evoluție

La momentul înrolării în studiu, calitatea vieții pacienților era suboptimală, cu o valoare mediană de 4.9 (valori ale SIBDQ <5.5 au fost folosite pentru definirea unei calități scăzute a vieții).

Prezența activității clinice de boala și a inflamației sistemice (valori peste limita normală ale PCR) sunt asociate cu o calitate a vieții mai scăzută pentru pacienții incluși în analiza noastră. Scorul median SIBDQ a fost semnificativ mai mic la cei cu activitate clinică prezentă față de cei cu remisiune clinică (4.3 versus 5.7, $p < 0.001$, Mann-Whitney u).

Scorul SIBDQ a fost de asemenea semnificativ mai mare la pacienții cu vindecare mucosală față de cei cu boală endoscopic activă. (4.7 versus 5.7, $p < 0.001$, Mann-Whitney u).

În ceea ce privește evoluția în timp a calității vieții pacienților, o primă observație ar fi că scorul calității vieții crește de-a lungul perioadei de urmărire, fără să depășească o valoare mediană de 56 puncte (Figura 5.26).

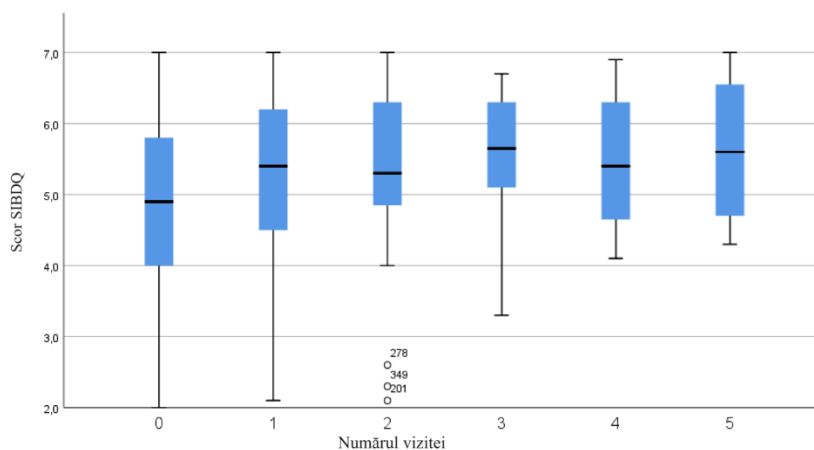


Figura 5.26 – Variația scorului SIBDQ de-a lungul perioadei de urmărire

De la vizita de înrolare, am observat o creștere semnificativă a scorului SIBDQ, de la 49 la 55 puncte, la următoarea vizită de monitorizare ($p < 0.005$, Mann-Whitney u). Această creștere este importantă pentru că presupune virajul valorilor mediane către scoruri care indică o calitate a vieții bună. Plafonarea valorilor după această vizită ar putea să fie interpretată fie prin numărul redus al pacienților de la vizitele următoare derulate în studiu, fie prin existența

unei afectări a calității vieții chiar și după obținerea țintelor terapeutice uzuale (remisiune clinică, vindecare mucosală).

La analiza de regresie logistică, după ce am ajustat pentru corticoterapie și terapia biologică, vârstă, PCR și tipul bolii, doar sexul feminin (OR 1.97 CI 95% 1.1-3.5), vizita inițială (OR 2.01 95%CI 1.13-3.58) și activitatea clinică (OR 5.81, 95%CI 3.1-10.88) au fost predictori independenți pentru un scor al calității vieții < 5.5 .

6. Rezultate histopatologice pentru subgrupul pacienților cu colită ulcerativă

6.1 Introducere

Normalizarea histologică nu este una dintre țintele terapeutice obligatorii stabilite de ghidurile în vigoare, pentru nici una dintre tipuri de boli inflamatorii intestinale. Totuși, datele publicate până în prezent pledează pentru utilizarea acesteia pentru confirmarea unui control profund al bolii. Absența activității inflamatorii endoscopice nu exclude persistența inflamației microscopice, corelată la rândul ei cu recăderea bolii [16]. Având în vedere aceste aspecte, am decis să efectuăm o analiză a subgrupului de pacienți cu colită ulcerativă incluși în cohortă. Obiectivul principal a fost raportarea ratei vindecării histologice din cohorta urmărită, cât și identificarea unor parametri clinici și endoscopici cu potențial predictiv pentru acest rezultat terapeutic.

6.2 Materiale și metode

Din cohorta urmărită au fost selectați pacienții cu CU, pentru care a fost înregistrată cel puțin o vizită cu activitate inflamatorie endoscopică urmată de o vizită la care s-a consemnat vindecarea endoscopică. Vindecarea histologică a fost definită printr-un scor Geboes ≤ 2.0 (absența neutrofilelor de la nivelul epiteliului). Răspunsul histologic a fost definit printr-un scor Geboes GS < 3.0 [36]. Expresia și distribuția limfocitelor CD4+ și CD8+ au fost analizate prin teste imunohistochimice, pentru probele prelevate atât la vizita cu activitate endoscopică prezentă, cât și la una dintre vizitele la care s-a consemnat vindecarea mucosală.

6.3 Rezultate

Dintre pacienții incluși în studiu, i-am selectat pe cei 131 cu diagnosticul de colită ulcerativă. Aceștia au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 2 ani (0-5), fiind efectuate în total 266 de vizite. La momentul înrolării, majoritatea pacienților prezentau activitate inflamatorie endoscopică (99, 75%) și doar jumătate aveau și boală clinic activă (77, 58%).

La vizita inițială, severitatea activității inflamatorii endoscopice apreciată prin scorul Mayo a fost ușoară (scor Mayo 1). La analiza univariată, remisiunea clinică îndelungată (>12 luni), SIBDQ ≥ 5.5 , PCR $\leq 5\text{mg/dl}$ și absența corticoterapiei au fost asociate cu vindecarea mucosală.

Din totalul celor 70 de vizite la care s-a consemnat absența leziunilor endoscopice, au putut fi evaluate rezultatele histopatologice pentru 48 dintre acestea. La 18/48 (37%) vizite pentru care nu s-au raportat leziuni endoscopice, a fost confirmată și vindecarea histologică. La analiza univariată, scorul SIBDQ ≥ 5.5 și valori PCR în limita normalului au fost asociate cu vindecare histologică. În continuare am identificat un subgrup de 20 de pacienți cu CU pentru care a fost consemnată vindecarea mucosală pe parcursul urmăririi. Dintre pacienții evaluați, 9 au avut un scor Geboes cuprins între 0.3-1.3, indicând vindecare histologică, iar alți 8 au avut un scor mai mic de 3.1.

6.4 Discuții

Rezultatele obținute pentru cohorta urmărită demonstrează că ratele vindecării endoscopice și histologice în practica curentă din România sunt scăzute. Doar 47/131 (35%) dintre pacienți au avut vindecare mucosală la un moment dat pe parcursul monitorizării și pentru o proporție și mai mică a fost raportată și normalizarea histologică (18/131, 13%). Datele disponibile în literatura indică o variabilitate mare vindecării histologice, leziuni microscopice fiind prezente la 16-100% dintre pacienții fără activitate inflamatorie endoscopică[163].

6.5 Concluzii

Cea mai importantă concluzie care se desprinde din această subanaliză este că vindecarea leziunilor endoscopice și normalizarea histologică sunt obținute doar pentru o parte dintre pacienții cu CU, rezultate suboptimale și descurajatoare. Instrumente simple, cum sunt chestionarele de evaluare a calității vieții și dozarea PCR, s-au putea dovedi utile în aprecierea non-invazivă a țintelor de tratament, mai ales în asociere cu alți factori, prin construirea de modele predictive.

7. Rolul biomarkerilor non-invazivi în estimarea evoluției severe a bolii

7.1 Introducere

Integrarea biomarkerilor în practica clinică crește calitatea îngrijirilor pacienților, prin îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung și facilitează implementarea strategiilor personalizate de tratament. Acești indicatori ai proceselor fiziopatologice sau a răspunsului farmacologic pot

fi folosiți în mai multe etape cheie ale îngrijirii pacienților cu BII: diagnostic, monitorizarea bolii, predicția răspunsului la tratament sau detecția precoce a recăderilor[17]. Dintre acestea, evaluarea non-invazivă a activității inflamatorii de la nivelul tubului digestiv a făcut obiectul numeroaselor studii din domeniu, demersuri motivate de necesitatea înlocuirii procedurilor invazive, cum este și colonoscopia[18,19,20,21].

Un număr redus de biomarkeri și-au dovedit utilitatea în aprecierea evoluției bolii și au răspuns nevoii de reducere a numărului de colonoscopii efectuate de pacienți pe parcursul urmăririi. Dintre aceștia, proteina C-reactivă și calprotectina fecală sunt singurii markeri validați în cohorte mari de pacienți, cu rol clar în aprecierea activității bolii,. Cea mai importantă limitare în folosirea lor rămâne lipsa corelației cu gradul activității inflamatorii intestinale pentru o parte dintre pacienți, conform evaluării colonoscopice[22,23].

Astfel, ne-am propus, pornind de la datele și probele colectate în cohorta urmărită să evaluăm utilitatea unei panel de markeri serici în aprecierea activității inflamatorii intestinale la pacienții cu colită ulcerativă și să determinăm potențialul rol în predicția evoluției bolii și rezultatelor pe termen lung ale pacienților. Factorii serologici investigați au fost: visfatina, amiloidul seric A, lipocalina, matrix-metaloproteinazele 1 și 2, TFF3 (trefoil factor 3), LRG (alfa 2 glicoproteină bogată în leucină), precum și un grup de interleukine (IL-4, IL-6, IL-7, IL-17). Alegerea acestora a fost făcută după ce am trecut în revistă într-o manieră sistematică toate datele publicate pe această temă în literatura[131].

7.2 Materiale și metode

Din cohorta de pacienți au fost selectate două grupuri de pacienți, fiecare dintre acestea cu rezultate diferite pe parcursul urmăririi. Astfel, am condus un studiu explorator, caz-control, retrospectiv (Figura 7.1). Studiul condus a beneficiat de finanțare prin Ministerul Cercetării și Inovației, în urma câștigării unui grant de cercetare, elaborate de echipa de cercetare a Secției de Gastroenterologie, alături de colegii din serviciul de Anatomie Patologică (CCCDI-UEFISCDI, Număr Proiect PN-III-P1-1.1-TE-2021-0801/2022).

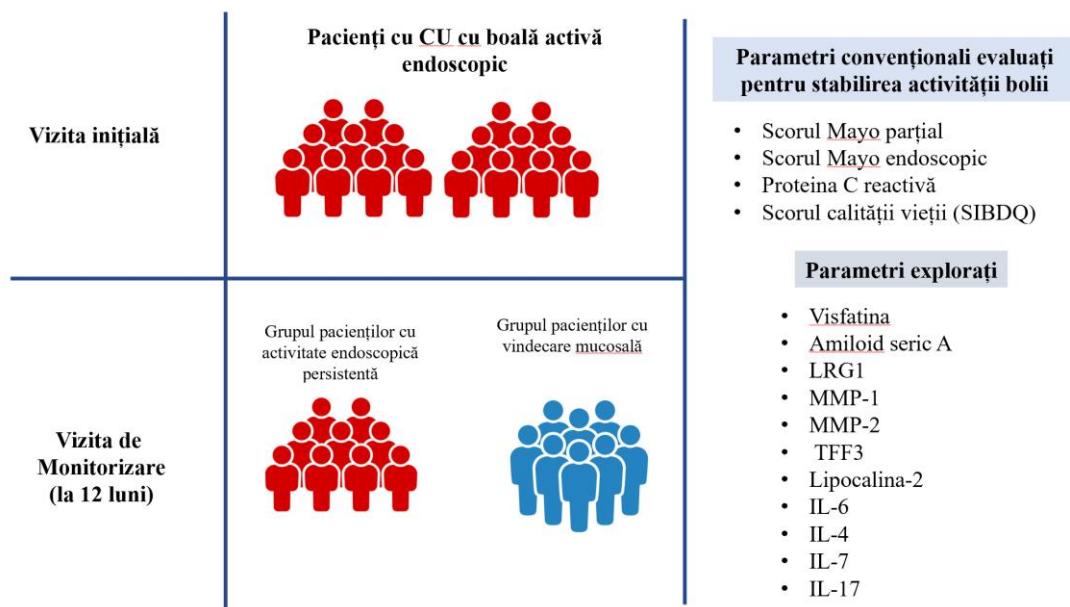


Figura 7.1 – Designul studiului explorator

Parametri serologici supuși investigației au fost selectați pornind de la rezultatele analizei sistematice a literaturii efectuate de echipa de cercetare [131]. Am determinat concentrația serică a parametrilor serologici selectați la cele două vizite, pentru fiecare grup în parte.

Obiectivul principal al studiului a fost aprecierea valorii predictive a markerilor selectați pentru activitatea inflamatorie persistentă (minim 12 luni), definită printr-un scor Mayo endoscopic mai mare de 0.

Obiectivele secundare au fost determinarea acurateții acestor markeri precum și investigarea utilității unor combinații de factori pentru detecția activității inflamatorii endoscopice.

Pentru analiza subgrupul de pacienți selectați, am analizat 84 de probe de ser de la 42 de pacienți cu CU, 21 cu vindecare mucosală și alți 21 cu activitate endoscopică persistentă la vizita de monitorizare.

Analiza caracteristicilor lotului de pacienți incluși arată că sexul masculin, pacienții mai tineri, cu IMC mai mic și scoruri de severitate endoscopică mai mari sunt mai frecvent întâlniți în grupul pacienților cu activitate endoscopică persistentă, comparativ cu cei cu vindecare mucosală în dinamică.

7.3.1 Aprecierea valorii predictive a markerilor selectați

Pentru lipocalină și interleukina 7 am identificat o creștere semnificativă la vizita de monitorizare față de valorile inițiale, în cazul pacienților cu activitate endoscopică persistentă (Tabel 7.3).

Tabelul 7.3 – Nivelul seric în dinamică pentru parametrii evaluați în grupul pacienților cu activitate endoscopică persistentă

Parametru (unitate de măsură)	Vizita inițială (medie, DS)	Vizita de monitorizare (medie, DS)	p
Visfatina (ng/mL),	105(34.2)	92.7(33.7)	0.5
Amiloid seric A(ng/mL)	357.1(59.5)	340.5(47.2)	0.67
LRG1(μg/mL)	81.7(17.1)	84.7(13.7)	0.67
MMP-1(ng/mL)	40.7(19.7)	44(19.2)	0.43
MMP-2(ng/mL)	48.8(150)	11.3(31.3)	0.68
TFF3 (ng/mL)	12.9(15.9)	2.35(6.68)	0.59
Lipocalina-2 (NGAL) (μg/mL)	5.9(21.6)	11.5(29.6)	0.05
IL-6(pg/mL)	9.9(20.6)	106(326)	0.98
IL-7(pg/mL)	6.8(15.5)	23.5(82.85)	0.05

Nivelul seric al lipocalinei la vizita inițială a avut cea mai bună performanță în predicția activității endoscopice la vizita de monitorizare (12 luni de urmărire), cu o sensibilitate de 90% și specificitate de 95% pentru o valoare prag de 0,421 $\mu\text{g/mL}$ (AUROC 0,677). Următorul marker, în termeni de performanță a fost interleukina 7, cu o sensibilitate de 95% și specificitate de 95% pentru o valoare prag de 22.6 pg/mL (AUROC 0,615).

Ținând cont de performanța acestor doi markeri și diferențele observate între grupurile de pacienți evaluate, am contruit modele predictive, în care am inclus caracteristici clinice și biologice evaluate uzual la pacienții cu colită ulcerativă. Combinația dintre lipocalina serică, vârstă și IMC are o acuratețe bună în predicția activității persistente la 12 luni de urmărire ((AUROC 0.87, 95% CI, 0.762-0.979) (Figura 7.3).

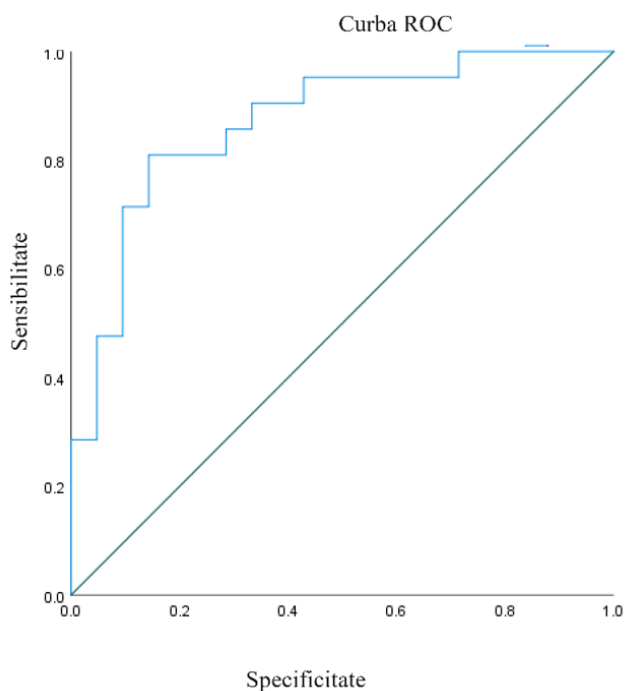


Figura 7.3 Randamentul combinației dintre lipocalină, vârstă și IMC pentru predicția activității endoscopice persistente

7.3.2 Rolul markerilor investigați în aprecierea activității endoscopice

Analiza comparativă a nivelului seric acestor parametri între cele două grupuri de pacienți nu a arătat diferențe semnificative pentru niciunul dintre markerii investigați, inclusiv PCR sau scorurile de calitate a vieții. Similar, la pacienții cu vindecare mucosală la vizita de monitorizare nu am observat diferențe semnificative pentru cele două vizite.

Totuși, în analiza separată a grupului cu vindecare mucosală în dinamică, scorul SIBDQ a fost singurul factor cu diferență semnificativă statistic la vizita de monitorizare (valoarea mediană 5.3 versus 6.2, $p < 0.05$, test Wilcoxon).

Un rezultat interesant al analizei noastre este că tratamentul cu biologice sau expunerea anterioară la această clasă terapeutică nu a fost un indicator pentru rezultatele obținute la vizita de monitorizare. La momentul colectării datelor, singurele biologice disponibile pentru pacienții cu BII erau infliximabul și adalimumabul, de obicei prescrise în cadrul unei strategii de tip step-up. Deși rezultatele analizei noastre trebuie să fie interpretate cu prudență, ținând cont de numărul limitat al pacienților și probelor colectate, lipocalina și interleukina 7 arată rezultate promițătoare în identificarea pacienților cu viitoare persistență a activității endoscopice. Validarea rezultatelor obținute de echipa noastră ar putea sprijini eforturile de standardizare a strategiilor de tratament în BII și în identificarea pacienților cu o evoluție mai agresivă a bolii.

8. Eficiența, siguranța și persistența pe tratament pentru terapiile avansate

8.1 Introducere

Pentru evaluarea impactului terapiilor avansate asupra evoluției bolilor inflamatorii intestinale, mi-am propus să analizez rezultatele obținute pentru pacienții din cohorta MAID. Am colectat retrospectiv date pentru pacienții cărora li s-a inițiat un tratament avansat (biologice sau molecule mici) într-o perioadă de 24 de luni (Decembrie 2019-Decembrie 2021). Am ales această perioadă pentru a include în analiză toate moleculele folosite în prezent, pentru care timpul de urmărire să poată fi similar. Datele obținute din această analiză au colectate într-un studiu cu design multicentric, național, în care au fost implicate alte 23 de centre de boli inflamatorii intestinale, rezultatele fiind ulterior publicate[24].

8.2 Materiale și metode

Din baza de date creată anterior, am selectat informațiile de interes, care ar putea avea un impact asupra tratamentului ales și al evoluției bolii și anume:

- Date generale despre pacienți: sex, vârstă, statutul de fumător;
- Date despre boală: extensie, fenotip în cazul bolii Crohn, durată de evoluție, istoric de intervenții chirurgicale;
- Date despre tratamentul anterior: eșecul la alte linii de tratament (AZA, ADA, IFX, TOFA, USTE, VEDO), durata tratamentelor primite anterior și motivul întreruperii acestora (lipsă primară de răspuns, pierderea răspunsului, reacții adverse, remisiune profundă sau alt motiv).

Am selectat informațiile și am construit baza de date pentru această analiză, urmărind trei categorii de evenimente:

- 1) Inițierea unui tratament avansat (IFX/ADA/VEDO/USTE/TOFA) în perioada desemnată, durata acestuia și necesitatea administrării concomitente de corticosteroizi;
- 2) Consemnarea de reacții adverse (infecții oportuniste, infecții severe, spitalizare legată de BII, agravarea BII sau apariția/agravarea manifestărilor extraintestinale, cancer, intervenții chirurgicale, reacții alergice) și atitudinea luată (oprirea/continuarea tratamentului);
- 3) Rezultatele obținute sub tratament: remisiune clinică, vindecare mucosală, persistența pe tratament.

8.3 Rezultate

În această analiză am inclus 93 de pacienți din cohorta MAID, care au început tratamentul avansat cu una din cele cinci opțiuni disponibile (ADA, IFX, TOFA, USTE, VEDO) în perioada Decembrie 2019-Decembrie 2021.

8.3.1. Istoricul terapiei

Pentru pacienții incluși în studiu am investigat istoricul medicației anterioare, și anume expunerea la azatioprină, biologice sau tofacitinib. Terapia anterioară a fost considerată pentru această analiză orice medicație avansată primită și întreruptă înaintea întocmirii bazei de date și analizei curente (înainte de aprilie 2022). Rezultatele pot fi consultate în Figura 8.1. Din totalul pacienților, 21/93 (22%) au primit azatioprină anterior perioadei investigate, fie ca monoterapie, fie în combinație cu infliximab.

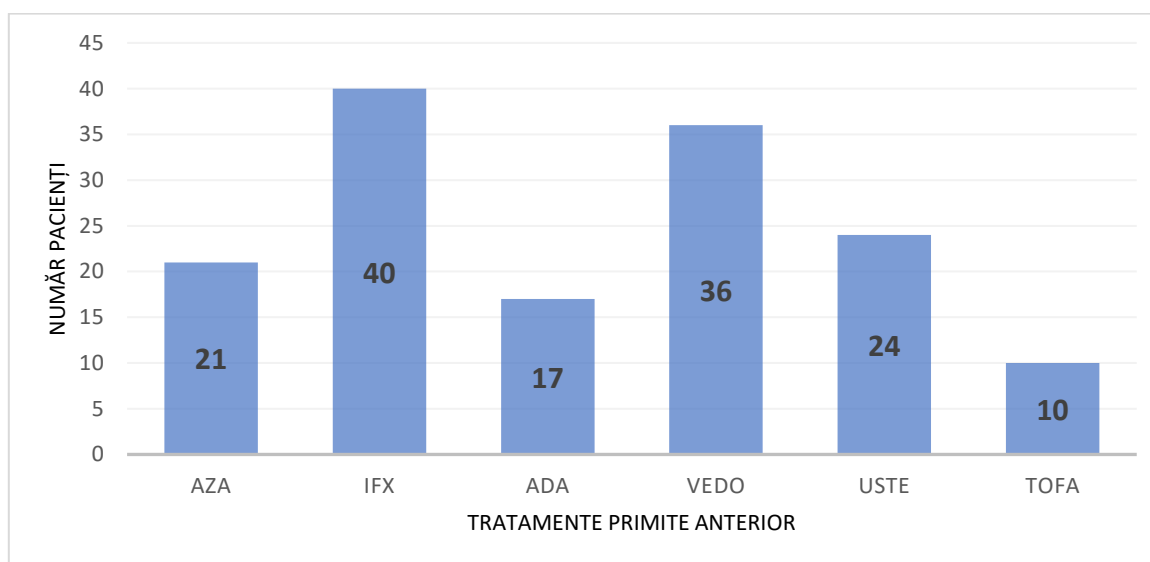


Figura 8.1 – Istoricul terapiei

În ceea ce privește expunerea anterioară la terapii avansate, putem observa că doar 26/93 (27%) sunt pacienți naivi, restul fiind tratați cu una sau mai multe medicamente anterior (Figura 8.2). Majoritatea au eșuat la una (28/93, 30%) sau mai multe linii de tratament, 4 pacienți fiind tratați anterior cu 4 alte medicamente (dintre cele investigate: IFX/ADA/USTE/TOFA/VEDO).

Principala cauză a întreruperii tratamentului a fost pierderea răspunsului, urmată de lipsa inițială de răspuns la medicație sau evenimente adverse. În perioada urmărită, molecula cu frecvența cea mai mare a prescrierii a fost VEDO (27/93,29%), urmată de USTE, IFX, ADA și TOFA (Figura 8.3).

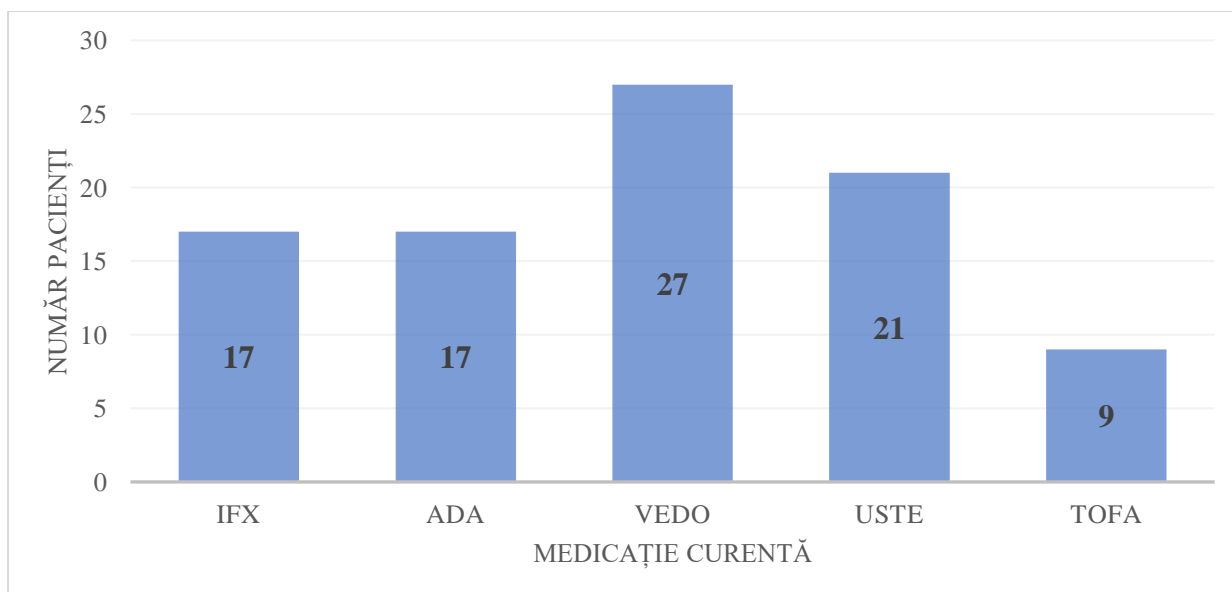


Figura 8.3 – Frecvența inițierii tratamentelor avansate

La pacienții naivi la biologice (26/93), în toate cazurile s-a optat pentru inițierea unui agent anti-TNF, în proporții asemănătoare pentru CU, dar și BC.

Pentru tratamentele curente, perioada mediană de urmărire a fost de 9 luni (cea mai lungă pentru adalimumab, de 14 luni, urmată de infliximab, tofacitinib și ustekinumab. Cea mai redusă perioadă de urmărire a fost calculată pentru vedolizumab (6 luni). La analiza multivariabilă, necesarul de corticosteroizi și boala Crohn au fost factori predictori pentru persistența pe tratament la 6 și 12 luni de urmărire.

Pentru evaluarea rezultatelor obținute cu tratamentul curent, am urmărit atingerea a celor mai importante ținte terapeutice recomandate de ghidurile în vigoare (remisiune clinică și vindecare mucosală)[35,36] (Figurile 8.6 și 8.7).

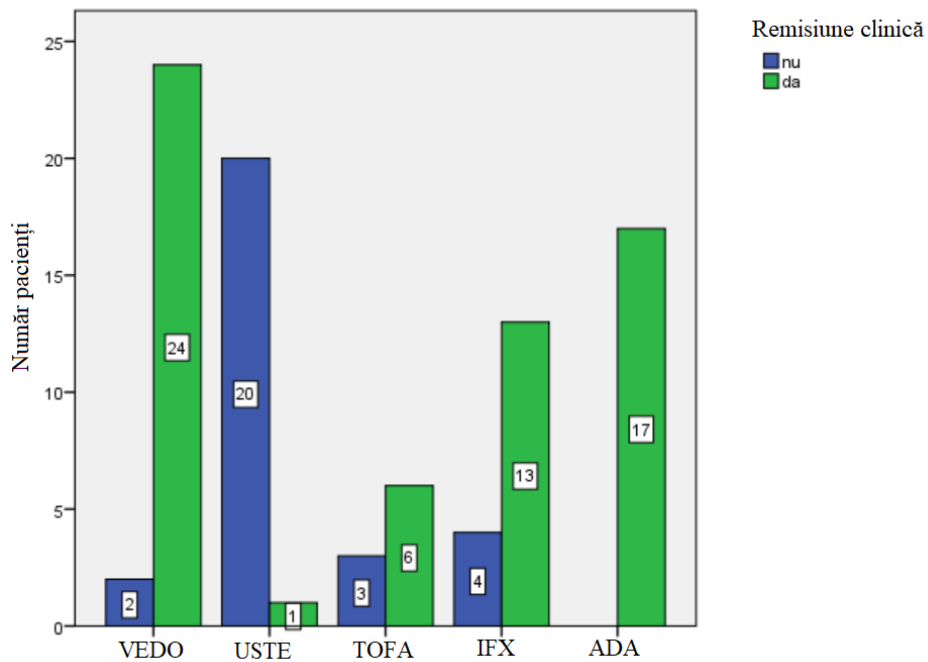


Figura 8.6 – Pacienți în remisiune clinică sub tratamentele curente

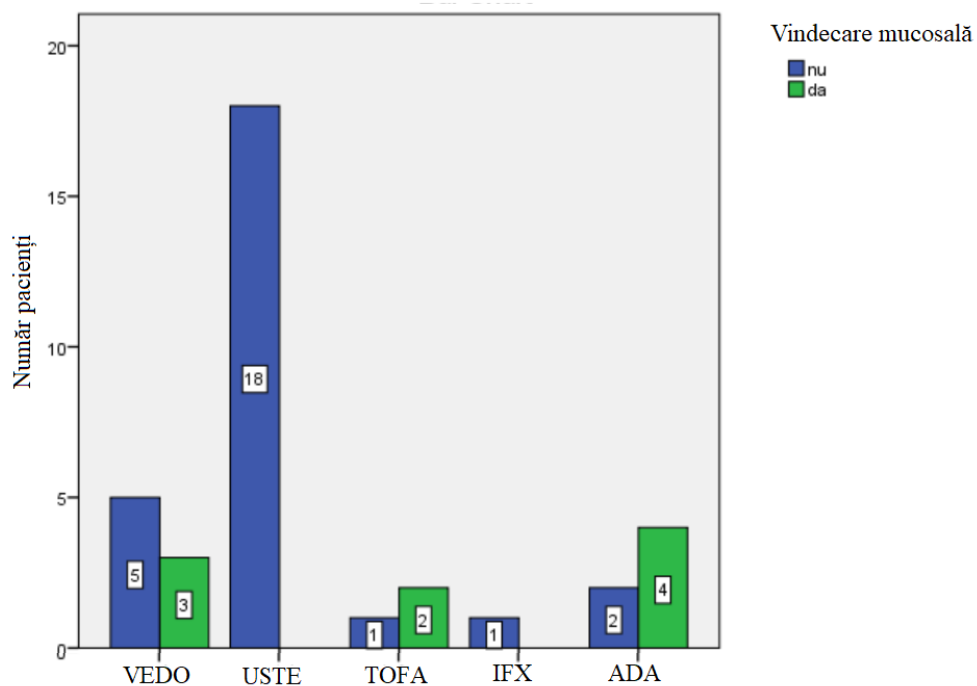


Figura 8.7– Pacienți cu vindecare mucosală sub tratamentele curente

La momentul evaluării rezultatelor obținute sub tratamentele curente, la 65%(61 pacienți) s-a obținut remisiunea clinică a bolii și în cazul a 10% (9 pacienți) și vindecarea mucosală. Design-ul studiului și numărul mic de pacienți nu au permis o analiză comparativă a eficienței moleculelor investigate.

8.3.3 Date privind persistența pe tratamentele avansate

Pentru o evaluare cât mai corectă a persistenței pe tratament, colectarea datelor ar trebui să fie făcută prospectiv și pe o durată îndelungată (>36 luni). Datele disponibile în evaluarea de față fac obiectul unui bias de selecție, pacienții incluși fiind pacienți considerați “dificili”, cu eșec la mai multe linii de tratament, tratați la momentul evaluării cu unul dintre tratamentele avansate. Din totalul pacienților incluși, cei mai mulți au fost tratați cu un agent anti-TNF (40/93 cu IFX, 17/93 cu ADA). Dintre cei 57 de pacienți tratați cu agenți anti-TNF, 13 au primit ambele molecule disponibile de-a lungul evoluției (IFX și ADA).

Perioada mediană de tratament cu IFX pentru pacienții din cohorta MAID este de 18 luni, 15/40 (37%) întrerupând tratamentul până la 12 luni. Perioada mediană de tratament cu ADA pentru pacienții din cohorta MAID este de 7 luni, 14/17 (82%) întrerupând tratamentul până la 12 luni. În cazul pacienților cu eșec la VEDO, perioada mediană de tratament a fost de 7 luni, 25/36 (69%) întrerupând tratamentul până la 12 luni. Perioada mediană de tratament cu USTE a fost de 7.5 luni, 22/24 (91%) întrerupând tratamentul până la 12 luni (Figura 8.11), iar pentru TOFA, perioada mediană de tratament este de 9 luni, 9/10 (90%) întrerupând tratamentul până la 12 luni.

La analiza retrospectivă a datelor am identificat cinci evenimente adverse (5.4%), fiind raportate un caz de infecție oportunistă la un pacient tratat cu IFX și patru cazuri de agravare a manifestărilor extraintestinale, care au condus la sistarea medicației.

Datele din cohorta MAID oferă o primă imagine a modului în care sunt folosite aceste tratamente în practica clinică, dar prezintă și numeroase neajunsuri. În primul rând, pacienții luați în discuție sunt pacienți considerați „dificil de tratat” și cu prognostic nefavorabil, la care au eșuat deja mai multe linii de tratament. În al doilea rând, o consecință directă a profilului de pacient selectat în această analiză este că ratele de întrerupere a tratamentului și rezultatele obținute sunt probabil mult mai optimiste în populații heterogene de pacienți. Datele din această analiză arată că dintre pacienții care au început un nou tratament în cele 24 de luni de urmărire, doar 29-52% au atins 12 luni de administrare. Pentru agenții anti-TNF (pentru care există date publicate în literatură), rezultatele sunt similare celor calculate[25].

Cea mai relevantă concluzie care se desprinde din analiza efectuată este că populația de pacienți cu BII expusă la tratamente biologice este în creștere, fiind tot mai dificilă obținerea controlului bolii.

9. Concluzii si contribuții personale

Pe parcursul studiului doctoral, am efectuat un studiu prospectiv de cohortă care a inclus 219 pacienți cu BII. Concluziile principale ale activității mele de cercetare sunt următoarele:

1. Ratele de remisiune clinică și endoscopică sunt semnificativ mai mari atât pentru pacienții cu boală Crohn, cât și colită ulcerativă la 12 luni de tratament. Cu toate acestea, controlul bolii în general este suboptimal
2. SIBDQ are o sensibilitate de 54% și specificitate de 86% (AUROC 0.78 , IC 95% 0.73-0.83) pentru aprecierea prezenței activității endoscopice. Pe de altă parte, acuratețea diagnostică pentru vindecarea mucosală este ceva mai mică, cu o sensibilitate de 57% și specificitate de 72% (AUROC 0.65 , IC 95% 0.58-0.72)
3. Ratele vindecării endoscopice și histologice în practica curentă din România sunt scăzute. Normalizarea histologică a fost consemnată pentru o proporție redusă de pacienți pe parcursul urmăririi (18/131, 13%).
4. Dintre factorii serologici investigați (visfatina, amiloidul seric A, lipocalina, matrix-metaloproteinazele 1 și 2, TFF3 (trefoil factor 3), LRG (alfa 2 glicoproteină bogată în leucină), IL-4, IL-6, IL-7, IL-17, doar pentru lipocalina și IL-7 am identificat un potențial rol predictiv pentru activitatea inflamatorie persistentă
5. Nivelul seric al lipocalinei la vizita inițială a avut cea mai bună performanță în predicția activității endoscopice la vizita de monitorizare (12 luni de urmărire), cu o sensibilitate de 90% și specificitate de 95% pentru o valoare prag de 0,421 $\mu\text{g/mL}$ (AUROC 0,677).
6. Sexul masculin, pacienții mai tineri, cu IMC mai mic și scoruri de severitate endoscopică mai mari sunt asociate cu activitate endoscopică persistentă
7. Combinația dintre lipocalina serică, vârstă și IMC are o acuratețe bună în predicția activității persistente la 12 luni de urmărire ((AUROC 0.87, 95% CI, 0.762-0.979)
8. O proporție importantă dintre pacienții urmăriți au fost expuși la mai multe clase de tratament avansat, ceea ce indică prezența unor boli dificil de controlat.
9. Ratele de întrerupere a tratamentului sunt mari, pentru toate moleculele eșecul fiind consemnat mai ales în primele 12 luni de tratament.

Prin urmare, prin derularea acestui studiu, am acest studiu am raportat în detaliu rezultatele obținute pentru o cohortă de pacienți cu BII din România, fiind puține studii prospective observaționale desfășurate în țara noastră până la acest moment. Am identificat mai mulți parametri cu importanță variabilă în evaluarea prognosticului pe termen lung în colita

ulcerativă, dar și în boala Crohn. Rezultatele noastre subliniază importanța monitorizării atente a pacienților, prin utilizare instrumentelor clinice și de laborator, dar și cu evaluarea histopatologică a biopsiilor prelevate de la acești pacienți.

Studii multicentrice prospective de durată sunt necesare pentru a stabili cu exactitate rolul unor factori clinici, biologici sau tisulari asupra evoluției pacienților, precum și pentru a optimiza strategiile de tratament actuale.

Bibliografie selectivă

- ¹ Song EM, Yang SK. Natural history of inflammatory bowel disease: a comparison between the East and the West. *Intest Res.* 2022 Oct;20(4):418-430
- ² Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322–37
- ³ Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van Den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423–39
- ⁴ Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785–94
- ⁵ Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Michetti P, Rogler G, Vavricka SR; IBD Cohort Study Group. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol.* 2013 Nov;108(11):1744-53; quiz 1754
- ⁶ Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bitton A, Paré P, Vermeire S, D'Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Nov 7;386(10006):1825-34
- ⁷ Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2779-2789
- ⁸ Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. 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 Apr;160(5):1570-1583

-
- ⁹ Jen MY, Shahrokhi M, Varacallo M. Predictive Medicine. 2022 Oct 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28722970.
- ¹⁰ Wanderås MH, Moum BA, Høivik ML, Hovde Ø. Predictive factors for a severe clinical course in ulcerative colitis: Results from population-based studies. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 May 6;7(2):235-41. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i2.235
- ¹¹ Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff LA, Targownik LE, Walker JR, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Predicting complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):274-83. doi: 10.1111/apt.12368
- ¹² Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008 Jul-Sep;71(3):303-7.
- ¹³ Annese V, Annese M. Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 29;13(17):2797. doi: 10.3390/diagnostics13172797.
- ¹⁴ State M, Negreanu L, Voiosu T, Voiosu A, Balanescu P, Mateescu RB. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1828-1840. doi:10.3748/wjg.v27.i16.1828
- ¹⁵ Voiosu T, Benguş A, Dinu R, Voiosu AM, Bălănescu P, Băicuş C, Diculescu M, Voiosu R, Mateescu B. Rapid fecal calprotectin level assessment and the SIBDQ score can accurately detect active mucosal inflammation in IBD patients in clinical remission: a prospective study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014 Sep;23(3):273-8. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.233.thv.
- ¹⁶ R.V. Bryant and others, Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 8, Issue 12, 1 December 2014, Pages 1582–1597
- ¹⁷ Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, Al Khodor S. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 23;23(13):6966. doi: 10.3390/ijms23136966
- ¹⁸ Sandborn WJ, Abreu MT, Dubinsky MC. A Noninvasive Method to Assess Mucosal Healing in Patients* With Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 May;14(5 Suppl 2):1-12.
- ¹⁹ Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med.* 2015 May;30(3):271-8. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.271

²⁰ Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Ichinose M. Noninvasive evaluation of mucosal healing in inflammatory bowel diseases. *Clin J Gastroenterol*. 2013 Feb;6(1):1-7. doi: 10.1007/s12328-012-0346-x

²¹ Bromke MA, Neubauer K, Kempniński R, Krzystek-Korpacka M. Faecal Calprotectin in Assessment of Mucosal Healing in Adults with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 May 19;10(10):2203. doi: 10.3390/jcm10102203

²² Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M, Zhang S. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 22;7:123. doi: 10.3389/fmed.2020.00123.

²³ Benítez JM, García-Sánchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Nov 15;6(4):203-9. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.203

²⁴ Mateescu RB, Gheorghe C, Trifan AV, Saftoiu A, Seicean A, Diculescu MM, Banciu C, Gheorghe LS, Busuioc B, Goldis A, Dobru D, Fratila O, Eugen D, Bataga S, Constantinescu G, Gheonea D, Tantau A, Jinga M, Brisc C, Cijevschi Prelipcean C, Chira R, Fierbințeanu-Braticevici C, Dumitrascu D, State M, Voiosu T, Negreanu L. Safety, Efficacy and Persistence of Advanced Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Results from ORIGINS. A Retrospective Observational Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2023 Dec 22;32(4):444-451. doi: 10.15403/jgld-5128.

²⁵ Lynn Huynh, MPH, MBA, DrPH, Steve Hass, PhD, Laurent Peyrin-Biroulet, MD, Mei Sheng Duh, RPh, MPH, ScD, Heather Sipsma, PhD, Mu Cheng, MPH, Angie Lax, MPH, Arpita Nag, PhD, MBA, MS, Real-World Treatment Patterns and Physician Preferences for Biologics in Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Chart Review in Europe, *Crohn's & Colitis 360*. 2022 Jan; 4(1)

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Mateescu RB, Gheorghe C, Trifan AV, Saftoiu A, Seicean A, Diculescu MM, Banciu C, Gheorghe LS, Busuioc B, Goldis A, Dobru D, Fratila O, Eugen D, Bataga S, Constantinescu G, Gheonea D, Tantau A, Jinga M, Brisc C, Cijevschi Prelipcean C, Chira R, Fierbințeanu-Braticevici C, Dumitrascu D, **State M**, Voiosu T, Negreanu L. Safety, Efficacy and Persistence of Advanced Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Results from ORIGINS. A Retrospective Observational Study. *J Gastrointest Liver Dis*. **2023** Dec 22;32(4):444-451. doi: 10.15403/jgld-5128 (Capitolul 8, pag 84-99).

2. **State M**, Balanescu P, Voiosu T, Bengus A, Voiosu A, Coman A, Mustatea P, Negreanu L, Mateescu RB, Popp C. Real-World Endoscopic and Histologic Outcomes in Ulcerative

Colitis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1860. doi.org/10.3390/biomedicines11071860 (Capitolul 6, pag 61-69)

3. **State M**, Negreanu L, Voiosu T, Voiosu A, Balanescu P, Mateescu RB. Surrogate markers of mucosal healing in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1828-1840. doi:10.3748/wjg.v27.i16.1828 (Capitolul 7, pag 70).
4. Tocia C, Dumitru A, Mateescu B, Negreanu L, **State M**, Cozaru GC, Mitroi AF, Brinzan C, Popescu R, Leopa N, Iordache MM, Manea M, Matei E, Dumitru E, Alexandrescu L. Tissue and Circulating MicroRNA-31, MicroRNA-200b, and MicroRNA-200c Reflects Disease Activity in Crohn's Disease Patients: Results from the BIOMIR Study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2023 Mar 31;32(1):30-38. doi: 10.15403/jgld-4656. PMID: 37004230 (Capitolul 2, pag 20)
5. **State M**, Negreanu L. Defining the Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Advanced Therapies: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Feb 13;11(2):544. doi: 10.3390/biomedicines11020544. PMID: 36831079; PMCID: PMC9953124 (Capitolul 2, pag 23)
6. Diaconu C, **State M**, Birligea M, Ifrim M, Bajdechi G, Georgescu T, Mateescu B, Voiosu T. The Role of Artificial Intelligence in Monitoring Inflammatory Bowel Disease-The Future Is Now. *Diagnostics (Basel).* 2023 Feb 15;13(4):735. doi: 10.3390/diagnostics13040735. PMID: 36832222; PMCID: PMC9954871 (Capitolul 2, pag 24)
7. Goran L, **State M**, Negreanu A, Negreanu L. Quality of Care in Inflammatory Bowel Disease: the Role of Steroid Assessment Tool (SAT) - a Review. *Medicina Moderna - Modern Medicine.* 2020;27. 171-176. 10.31689/rmm.2020.27.3.171 (Capitolul 5, pag 57).
8. Goran L. **State M**, Negreanu AM, Negreanu L. Pursuing therapeutic success in Crohn's disease: A matter of definition, tools and longterm outcomes. *European Journal of Inflammation* Volume 18: 1–10, 2020, doi.org/10.1177/2058739220962896 (Capitolul 1, pag 6)
9. Negreanu L, Voiosu T, **State M**, Mateescu RB. Quality of colonoscopy preparation in patients with inflammatory bowel disease: retrospective analysis of 348 colonoscopies. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060520903654. doi:10.1177/0300060520903654 (Capitolul 4, pag 34)
10. Negreanu L, Voiosu T, **State M**, Voiosu A, Bengus A, Mateescu BR. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019 Jul 24;12:1756284819865153. doi: 10.1177/1756284819865153. PMID: 31384307; PMCID: PMC6657117 (Capitolul 2, pag 22)