

Edyta Zagórowicz

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Wybrane doniesienia z kongresu *European Crohn's and Colitis Organisation 2014*

Selected presentations from the Congress of European Crohn's and Colitis Organisation 2014

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono pokrótce wybrane prace oryginalne, prezentowane ustnie lub w postaci plakatów podczas IX Kongresu *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), który odbył się w Kopenhadze (Dania) w dniach 19–21 lutego 2014. Kryterium wyboru prac były nowe i ważne wnioski z nich wynikłe,

przydatne w praktyce klinicznej lekarzy zajmujących się wszechstronnym leczeniem nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 143–147

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), leczenie biologiczne

ABSTRACT

This paper presents summaries of selected original oral and abstract presentations from IX Congress of European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), held in Copenhagen (Denmark) on 19–21 February 2014. Selected were presentations with new findings of clinical

importance for physicians involved in comprehensive treatment of inflammatory bowel disease.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 143–147

Key words: inflammatory bowel disease, *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), biological treatment

PALENIE PAPIEROSÓW GROZI UTRATĄ ODPOWIEDZI NA INFLIKSYMAB, A MŁODY WIEK PRZED NIĄ CHRONI

Przeciwciała przeciwko infliksymabowi (ATI, *antibodies to infliximab*) pojawiają się nawet u 45% leczonych, a ich obecność łączy się z niższymi stężeniami leku w osoczu, występowaniem reakcji poinfuzyjnych i utratą odpowiedzi na lek. Wiadomo, że jednoczesowe leczenie immunosupresyjne oraz podawanie kortykosteroidów przed wlewem infliksymabu może zmniejszać immunogenność leku, a epizodyczne (w przeciwieństwie do regularnego) podawanie infliksymabu daje przeciwny efekt. Autorzy z Izraela prospektywnie zbadali

stężenie infliksymabu i ATI u 155 pacjentów leczonych infliksymabem w latach 2009–2013 i przeanalizowali wyniki tych oznaczeń oraz inne czynniki kliniczne i demograficzne, które mogły mieć związek z wynikami leczenia. W analizie wieloczynnikowej występowanie przeciwciał korelowało z terapią epizodyczną (OR 3,07, 95% CI 1,1–8,65, $p=0,034$), natomiast leczenie immunosupresyjne zapobiegało ich wytwarzaniu (OR 0,38 95% CI 0,17–0,85, $p=0,017$). Rodzaj nieswoistej choroby zapalnej jelit (NChZJ), czas jej trwania, płeć i masa ciała pacjenta ani palenie papierosów nie miały wpływu na powstawanie przeciwciał. Palenie papierosów było natomiast czynnikiem ryzyka utraty odpowiedzi na infliksymab

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Edyta Zagórowicz
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 28 31,
faks: 22 546 30 35
e-mail: ezagorowicz@wp.pl

(OR [odds ratio] 7,9, 95% CI 1,77–35,3, $p=0,007$), podobnie jak starszy wiek ($36,2 \pm 14$ v. $29,8 \pm 13,5$, $p=0,008$). Ponieważ w tych dwóch podgrupach pacjentów nie stwierdzono częstszego występowania przeciwciał, obserwowane zjawisko najprawdopodobniej nie ma podłoża immunologicznego.

DOP062. Predictors of formation of antibodies to infliximab (ATI) and secondary loss of response in IBD patients treated with infliximab.

B. Ungar, U. Kopylov, M. Yavzori et al.

SKRÓCENIE CZASU MIĘDZY KOLEJNYMI DAWKAMI INFLIKSYMABU W CIĘŻKIM RZUCIE WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO ZMNIEJSZA CZĘSTOŚĆ KOLEKTOMII

Inflixymab, podawany jako leczenie ratunkowe w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opornym na dożylną kortykoterapię, zmniejsza częstość kolektomii wykonywanych w pierwszych miesiącach. W ocenie długoterminowej odsetek operacji w erze leków biologicznych jest jednak taki, jak w okresie przed ich wprowadzeniem. Czas półtrwania infliksymabu w ciężkim rzucie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) może być skrócony i autorzy z Irlandii wysunęli hipotezę, że do uzyskania terapeutycznego stężenia pacjenci mogą wymagać większych dawek leku niż standardowe. W 2011 roku wprowadzili w swoim ośrodku protokół przyspieszonego dawkowania infliksymabu, zgodnie z którym pacjenci w pierwszych dwóch tygodniach leczenia otrzymywali nie dwie, ale trzy dawki leku, a następne dawki podawano już standardowo co 8 tygodni. W retrospektywnej analizie, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infliksymab w latach 2005–2013, autorzy przedstawili wyniki po 3,6 i 12 miesiącach leczenia u pacjentów leczonych według przyspieszonego protokołu i porównali je z grupą leczoną w sposób konwencjonalny. Infliksymab otrzymało 52 pacjentów; 38 według standardowego schematu, a 14 według przyspieszonego. Wiek chorych, czas trwania choroby oraz wykładniki nasilenia zapalenia były podobne w obu grupach. W ciągu 12 miesięcy kolektomię wykonano u 18/38 (47,3%) pacjentów leczonych standardowo oraz u 4/14 (28,5%) pacjentów leczonych według przyspieszonego schematu. Różnica na korzyść tego ostatniego, statystycznie znamiennej po 3 miesiącach leczenia (1/14 [7,1%] v. 14/38 [36,8%], test zgodności Fishera $p=0,04$), po

upływie 12 miesięcy była już znacznie mniejsza (4/14 [29%] v. 15/38 [39%], $p=0,53$). Autorzy wnioskują, że w ciężkim rzucie WZJG, przy wysokich stężeniach anty-TNF-alfa, eliminacja infliksymabu jest szybsza i dlatego bardziej agresywne leczenie w połączeniu z monitorowaniem stężenia infliksymabu może zmniejszyć ryzyko kolektomii we wczesnym okresie.

DOP084. An accelerated infliximab dosing strategy for rescue therapy in acute severe colitis is associated with reduced early colectomy rate.

D.J. Gibson, Z. Heetun, K. Byrne et al.

POSTĘPOWANIE PRZY NIEJEDNOZNACZNYM WYNIKU OZNACZENIA INTERFERONU GAMMA PODCZAS PRZYGOTOWANIA DO LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Ponieważ leczenie przeciwciałami anty-TNF może wywołać reaktywację gruźlicy, przed jego rozpoczęciem obowiązkowe jest badanie przesiewowe w kierunku aktywnej lub utajonej postaci tej choroby. *European Crohn's and Colitis Organisation* zaleca badanie surowicy w kierunku uwalniania interferonu gamma (IGRA, *interferon gamma release assay*), ponieważ — inaczej niż w przypadku podskórnego podania tuberkuliny — szczepienie przeciwko gruźlicy nie powoduje dodatniego wyniku testu. Zdarza się, że wynik IGRA jest nieokreślony lub niemożliwy do interpretacji, ale nie ma ogólnie przyjętych zasad postępowania w takich przypadkach. Brytyjscy autorzy sprawdzili u ilu pacjentów z NChZJ, u których planowano leczenie biologiczne w ich ośrodku, wynik testu TB IGRA Elispot był nieokreślony lub niemożliwy do interpretacji. To retrospektywne badanie objęło lata 2010–2013 i 140 pacjentów (mediana wieku 34 lata, rozpiętość 24–86, 50% mężczyzn), z których 92% miało Chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C), 4% WZJG, a pozostałe 4% niesklasyfikowaną postać NChZJ. Podczas wykonywania IGRA, 115 pacjentów stosowało leczenie immunosupresyjne lub kortykosteroidy. Wynik dodatni uzyskano u 3 pacjentów, wynik nieokreślony także u 3 (wszyscy w trakcie immunosupresji), a u 10 wynik był niemożliwy do interpretacji (9 w trakcie immunosupresji). Po powtórzeniu IGRA, wynik ujemny uzyskano u 5/13 pacjentów, pozostałe wyniki były niemożliwe do interpretacji. U jednego z tych pacjentów z powodu czynników ryzyka gruźlicy skiero-

wano na leczenie profilaktyczne, a pozostałych pięciu pacjentów, którzy nie mieli czynników ryzyka, rozpoczęto leczenie anty-TNF i dotąd nie obserwowano reaktywacji gruźlicy (rozpiętość okresu obserwacji: 1–18 miesięcy). U pacjentów z IGRA niemożliwym do interpretacji częściej obserwowano limfopenię (mediana liczby limfocytów = 0,4 w porównaniu z = 1,2 u pozostałych pacjentów; $p = 0,015$). W podsumowaniu autorzy doceniają przydatność IGRA jako badania przesiewowego w kierunku gruźlicy, a w przypadku wyników wątpliwych, częstszych u pacjentów z immunosupresją i limfopenią, zalecają powtórzenie testu i uzależnienie dalszego postępowania od drugiego wyniku oraz obecności czynników ryzyka gruźlicy.

P207. Indeterminate and inconclusive results are common when using interferon gamma release assay as screening for TB in patients with IBD

I. Nasr, R. Goel, M. Ward et al.

REMISJA JEST NIECZĘSTYM POWODEM ZAKOŃCZENIA LECZENIA ANTY-TNF U PACJENTÓW Z CHL-C

Leki biologiczne są coraz częściej stosowane dla podtrzymania remisji ChL-C. W Wielkiej Brytanii po 12 miesiącach leczenia należy ocenić stan pacjenta i w przypadku stabilnej remisji je zakończyć. Z wcześniejszych prac wynika, że po zakończeniu stosowania anty-TNF remisja utrzymuje się u nie więcej niż 50–60% pacjentów, i dlatego zaleca się, aby przy podejmowaniu decyzji o tym, czy leczenie kontynuować, czy przerwać, wziąć pod uwagę wcześniejszy przebieg choroby. W materiale ze swojego ośrodka autorzy sprawdzili, w ilu przypadkach ChL-C zakończono leczenie infliksymabem z powodu klinicznej remisji. Analiza objęła 150 pacjentów leczonych infliksymabem w latach 2006–2013, z których leczenie powyżej 6 tygodni (podtrzymujące) otrzymało 127 (84,7%). W tej grupie leczenie zakończono u 63/127 pacjentów (49,6%), a kontynuowano u 64/127 (50,4%). Mediana czasu leczenia wynosiła 79 tygodni (rozpiętość: 8–329 tygodni). Z powodu remisji ChL-C przerwano leczenie infliksymabem tylko u 27% pacjentów (17/63), z powodu powikłań u 33,3% (21/63), a u pozostałych 38,1% (24/63) z powodu braku odpowiedzi, operacji lub zgonu. Wśród tych, którzy kontynuowali leczenie powyżej 1 roku, 77,1% otrzymywało jednocześnie leczenie immunosupresyjne,

a 39,6% wymagało zwiększenia dawki lub skrócenia odstępu między dawkami. Podsumowując, tylko niewielu pacjentów z ChL-C kończy leczenie infliksymabem z powodu remisji. Większość dłużej leczonych pacjentów przyjmuje jednocześnie leczenie immunosupresyjne, a mimo to często potrzebne jest zwiększenie dawki infliksymabu.

P467. How often do we discontinue maintenance infliximab due to clinical remission in Crohn's disease?

S.J. Budas, J.P. Seenan, N. Jamieson et al.

CZYNNIKI RYZYKA NIESZCZELNOŚCI ZESPOLENIA PO PROKTOKOLEKTOMII OTWÓRCZEJ Z WYTWORZENIEM ZBIORNIKA JELITOWEGO

Nieszczelność zespolenia jest jednym z najgroźniejszych powikłań proktokolektomii otwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego, które może niekorzystnie wpłynąć na wyniki odległe, takie jak czynność zbiornika i jakość życia osoby operowanej. Czynniki ryzyka tego powikłania są wciąż przedmiotem debaty. Celem prezentowanej pracy było zidentyfikowanie klinicznych i chirurgicznych czynników związanych z występowaniem nieszczelności zespolenia. W trzech ośrodkach w latach 1990–2013 omawiany zabieg wykonano u 691 pacjentów (55,7% mężczyzn, średnia wieku 39 lat, rozpiętość 17–77) z powodu NChZJ, dysplazji lub polipowatości gruczolakowatej rodzinnej. Nieszczelność zespolenia, rozpoznana na podstawie wycieku kontrastu w badaniach obrazowych lub podczas re-laparotomii, wystąpiła u 102 pacjentów (14,8%). W analizie wieloczynnikowej, niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju tego powikłania były długi czas trwania choroby (OR 1,79, 95% CI 1,03–3,14), wysoki wynik w skali ASA (*American Society of Anaesthesiology*) oraz skojarzenie leczenia anty-TNF i kortykoterapii w czasie 3 miesięcy poprzedzających zabieg (OR 3,96, 95% CI 1,15–13,77). Autorzy uważają, że w obecności tych czynników, najwłaściwszym postępowaniem będzie etapowe wykonywanie tej operacji (proktokolektomia z ileostomią, następnie wytworzenie zbiornika i ileostomii odbarczającej, a następnie zamknięcie ileostomii).

DOP046. A multicenter evaluation of clinical and surgical risk factors for anastomotic leak after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis.

S. Sahami, C. Buskens, R. Lindeboom et al.

RYZIKO ROZWOJU NChZJ U KREWNYCH CHOREGO: POPULACYJNE BADANIE DUŃSKIE

Jednym z czynników ryzyka wystąpienia NChZJ są predyspozycje genetyczne. W kohorcie, którą stanowiła cała populacja Danii ($n = 8,410,048$) oceniono rodzinne występowanie NChZJ w latach 1977–2011. Systemowo gromadzone dane pozwoliły zidentyfikować wszystkie osoby, u których w badanym okresie rozpoznano NChZJ ($n = 69,915$) i ustalić stopień pokrewieństwa między nimi, jeśli takie było. W ocenie statystycznej posłużono się analizą regresji Poissona. Ryzyko ChL-C było 8,48-krotnie wyższe wśród osób, które miały dwoje lub więcej krewnych 1 stopnia z rozpoznaniem NChZJ, 4,5-krotnie wyższe u osób z jednym krewnym 1 stopnia osoby z ChL-C i 3-krotnie wyższe u osób z jednym krewnym 1 stopnia osoby z WZJG. Względne ryzyko WZJG było 5,98-krotnie wyższe wśród osób, które miały dwoje lub więcej krewnych 1 stopnia z rozpoznaniem NChZJ, 2,19 u osób z jednym krewnym 1 stopnia osoby z ChL-C i 3,04 u osób z jednym krewnym pierwszego stopnia osoby z WZJG. Wśród krewnych 2. i 3. stopnia to ryzyko było mniejsze, ale nadal istotnie większe niż ryzyko stwierdzane u osób bez krewnych z NChZJ. Z pracy wynika zatem, że zarówno ryzyko rozwoju ChL-C, jak i WZJG jest zwiększone u osób, których krewni chorują te choroby. Ryzyko jest tym wyższe, im bliższy stopień pokrewieństwa oraz im więcej krewnych ma rozpoznaną ChL-C lub WZJG. O te informacje prosi niemal każdy młody człowiek z NChZJ planujący założenie rodziny.

DOP021. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977 2011.

F. Trier Moller, V. Andersen, T. Jess

WPLYW PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO ADALIMUMABOWI NA STĘŻENIE ADALIMUMABU, STĘŻENIE TNF- α I WYNIKI LECZENIA

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że niskie stężenie infliksymabu oraz obecność przeciwciał przeciwko infliksymabowi ATI odgrywają rolę w braku lub utracie odpowiedzi na ten lek. Takich danych na temat adalimumabu jest natomiast bardzo niewiele. Autorzy prospektywnie zbadali stężenie adalimumabu i przeciwciał przeciwko adalimumabowi (AAA, *antibodies anti adalimumab*)

oraz TNF- α w grupie 23 pacjentów z ChL-C (14 mężczyzn i 9 kobiet; średni wiek 41 [rozpiętość 21–66]) wcześniej nieleczonych anty-TNF, pobierając krew przed podaniem leku, potem co 6 miesięcy w ciągu 24 miesięcy leczenia, a także w przypadku nawrotu choroby. Przyjęto, że dodatni wynik badania na obecność przeciwciał był wtedy, gdy ich stężenie przekraczało 1,7 j./ml, a pożądane stężenie adalimumabu wynosiło powyżej 5 mg/ml. Podczas leczenia regularnie oceniano aktywność ChL-C za pomocą wskaźników klinicznych i biochemicznych. Wśród 189 zbadanych próbek krwi, AAA stwierdzono w 42 (22,2%), ale stężenie powyżej 1,7 j./ml stwierdzono w 16/42 próbek (5/23 pacjentów [21,7%]). Stężenie adalimumabu udało się oznaczyć w 183/189 próbek, i w 168/183 (91,8%) przekraczało ono wartość 5 mg/ml. Wśród pacjentów z obecnymi AAA stężenie adalimumabu było niższe od średniego (7,54 [0,26–49] v. 9,45 [0,14–23,2]; $p = 0,002$), a stężenie TNF wyższe (5,9 [4,1–11,5] v. 3,6 [0–27,2]; $p = 0,0007$). Kliniczna aktywność choroby była wyższa w grupie pacjentów z przeciwciałami. Można więc wnioskować, że wytwarzanie przeciwciał przeciwko adalimumabowi wpływa na stężenie leku i stężenie TNF- α , a także kliniczną aktywność choroby.

DOP057. The influence of anti-adalimumab antibodies on adalimumab trough levels, TNF- α levels and clinical outcome.

G. Bodini, V. Savarino, P. Dulbecco, I. Baldissarro, E. Savarino.

OZNACZANIE STĘŻENIA PRZECIWCIAŁ ANTY-TNF- α U PACJENTÓW Z NChZJ

Ostatnie badania sugerują zależność między stężeniem przeciwciał anty-TNF- α a skutecznością leczenia biologicznego u pacjentów z NChZJ. W przypadku infliksymabu, za optymalne stężenie leku przed podaniem następnej dawki uważa się 5–12 $\mu\text{g/ml}$, a adalimumabu — 2–7 $\mu\text{g/ml}$, ale dowodów na to jest niewiele. W latach 2011–2013 autorzy z Norwegii oznaczyli stężenie infliksymabu przed podaniem następnych dawek u 751 pacjentów (2336 oznaczeń) oraz stężenie adalimumabu w różnych odstępach czasu od podania leku u 420 pacjentów (610 oznaczeń). Lekarze prowadzący pacjentów znali wyniki oznaczeń i mogli modyfikować dawki leków. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem 28% wyników było poniżej 2 $\mu\text{g/ml}$, a 18% powyżej 8 $\mu\text{g/ml}$. Odsetek pacjentów leczonych infliksymabem,

u których stężenie leku mieściło się w zalecanych granicach, wzrósł z 47% przy pierwszym oznaczeniu do 59% przy szóstym oznaczeniu. Wśród pacjentów leczonych adalimumabem, 41% wyników oznaczeń było poniżej 5 µg/ml. Z pracy wynika, że u znacznej części niewyselekcjonowanych pacjentów z NChZJ leczonych przeciwciałami anti-TNF- α stężenie leku jest niższe lub wyższe od zalecanego. Autorzy nie przedstawili możliwych zależności między stężeniem leków i wynikami leczenia, które prawdopodobnie poznamy dopiero w publikacji. Dopiero pełne wyniki tej pracy mogą wpłynąć na praktykę kliniczną.

P561. Anti-TNF alpha drug level measurements in IBD patients.

M. Rekvig, M. Gedde J. Dahl et al.

OPTIMALIZACJA POSTĘPOWANIA PO RESEKCJI JELITOWEJ Z POWODU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

U większości pacjentów po resekcji jelita z powodu choroby ChL-C dochodzi do jej nawrotu. Przed wystąpieniem objawów klinicznych można endoskopowo stwierdzić zmiany zapalne w okolicy zespolenia. W wielośrodkowym badaniu z Australii sprawdzono, czy wczesna ocena endoskopowa z intensyfikacją leczenia w przypadku stwierdzenia nawrotu jest lepsza niż standardowa farmakoterapia. Drugim celem badania było ustalenie, czy oznaczenie kalprotektyny w kale może zastąpić endoskopowe monitorowanie aktywności choroby. W badaniu *Post-Operative Crohn's Endoscopic Recurrence* (POCER) wszyscy pacjenci przez 3 miesiące po operacji przyjmowali najpierw metronidazol. Pacjenci wysokiego ryzyka (palacze, ci, u których była to druga operacja z powodu ChL-C oraz pacjenci z przetokami) otrzymali także tiopuryny, a w przypadku ich nietolerancji — adalimumab. Pacjentów losowo przydzielono do grupy, w której po 6 miesiącach wykonano kolonoskopię (aktywna opieka) lub do grupy leczonej standardowo, bez kolonoskopii. Podczas kolonoskopii aktywność ChL-C w okolicy zespolenia oceniano w skali

Rutgeerts. Przy endoskopowym nawrocie choroby po 6 miesiącach pacjentom z niskim ryzykiem zalecano tiopurynę, a pacjentom z wysokim ryzykiem adalimumab co 2 tygodnie. U tych, którzy przyjmowali już adalimumab co dwa tygodnie, zmieniano dawkowanie na cotygodniowe. U wszystkich pacjentów wykonano kolonoskopię po 18 miesiącach. Stężenie kalprotektyny i CRP (*C-reactive protein*) oraz CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) mierzono po 6, 12 i 18 miesiącach. W badaniu wzięło udział 174 pacjentów (83% z wysokim ryzykiem). W grupie „aktywnej opieki” po 6 miesiącach 39% pacjentów wymagało intensyfikacji leczenia. Po 18 miesiącach nawrót endoskopowy obserwowano u 49% w grupie aktywnej opieki oraz u 67% w grupie leczonej standardowo ($p = 0,028$). W podgrupie pacjentów z nawrotem endoskopowym, u których po 6 miesiącach zintensyfikowano leczenie, 38% po upływie następnych 12 miesięcy było w remisji. W podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach byli w remisji, u 41% po upływie następnych 12 miesięcy wystąpił nawrót choroby. Stężenie kalprotektyny korelowało z nawrotem endoskopowym ($r = 0,42$, $p < 0,001$), natomiast stężenie CRP i CDAI nie korelowały. Stężenie kalprotektyny powyżej 100 µg/g wskazywało na nawrót endoskopowy z czułością 0,89 i wartością predykcyjną wyniku ujemnego 91%. W podsumowaniu, wczesna kolonoskopia i intensyfikacja leczenia w przypadku nawrotu lepiej zapobiegają nawrotom ChL-C niż standardowa opieka. Immunosupresja u wybranych pacjentów i modyfikacja leczenia w zależności od wyniku kolonoskopii pozwala u większości pacjentów skutecznie kontrolować stan zapalny. Kalprotektyna może być przydatna w monitorowaniu aktywności ChL-C po operacji i sprawdza się w tej roli lepiej niż CRP oraz CDAI.

OP023. Optimising post-operative Crohn's disease management: Best drug therapy alone versus endoscopic monitoring, disease evolution, and faecal calprotectin monitoring. The POCER study.

M.A. Kamm, P.P. De Cruz, E.K. Wright et al.