

Izabela Milanez¹, David Drobne²

Vpliv koncentracije vedolizumaba v serumu na uspešnost zdravljenja pri bionaivnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo

Vedolizumab Serum Concentration and Treatment Success in Bio-naïve Patients with Inflammatory Bowel Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zaviralci TNF- α , biološka zdravila, farmakokinetika, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

IZHODIŠČA. Vedolizumab je biološko zdravilo, antiintegrinsko monoklonsko protitelo, s katerim zdravimo bolnike s kronično vnetno črevesno boleznijo. Raziskave so pokazale, da koncentracija vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja napove dolgotrajno uspešnost zdravljenja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z vedolizumabom pri bolnikih s predhodno neuspešnim izidom zdravljenja z zaviralci dejavnika tumorske nekroze α . Ni pa objavljenih raziskav z bolniki, ki predhodno niso prejeli zaviralcev dejavnika tumorske nekroze α ali drugih bioloških zdravil (bionaivni bolniki). **METODE.** V prospektivno opazovalno raziskavo smo vključili 36 bionaivnih bolnikov, ki so začeli zdravljenje z vedolizumabom. Ocenili smo povezanost med koncentracijo vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja in uspešnostjo zdravljenja. Koncentracijo vedolizumaba smo določili z metodo encimske imunoadsorpcijske preiskave, uspešnost zdravljenja (endoskopski, biokemični in klinični odziv) pa 6., 14. in 30. teden po uvedbi vedolizumaba z Mann-Whitneyjevim testom. Vrednost p smo popravili glede na število treh testiranih spremenljivk, zato smo kot statistično značilno priznali vrednost $p < 0,0167$. **REZULTATI.** Mediane koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja niso bile statistično značilno različne pri bolnikih z doseženo klinično (29,0 $\mu\text{g/ml}$; 21,7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,107$), biokemično (37,9 $\mu\text{g/ml}$; 22,7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,017$) in endoskopsko remisijo (24,4 $\mu\text{g/ml}$; 26,6 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,454$) ali brez doseženih remisij 30. teden zdravljenja. **RAZPRAVA.** Koncentracija vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja ni napovedala uspešnosti zdravljenja pri bionaivnih bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Omenjene ugotovitve nasprotujejo rutinski uporabi te preiskave pri bionaivnih bolnikih.

¹ Izabela Milanez, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; izabelamilanez99@gmail.com

² Doc. dr. David Drobne, dr. med, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: TNF- α inhibitors, biologic drugs, pharmacokinetics, ulcerative colitis, Crohn's disease

BACKGROUND. Vedolizumab is a biologic drug, an anti-integrin monoclonal antibody, used for the treatment of patients with inflammatory bowel disease. Vedolizumab concentrations at treatment week six predicted the efficiency of treatment in some studies, which included patients who previously failed tumor necrosis factor α inhibitors. However, it is not clear if week six vedolizumab concentrations also predict drug success in patients that have previously not been treated with tumor necrosis factor α inhibitors (bio-naïve patients) as such studies have not been performed. **METHODS.** In this prospective observational study, we included 36 bio-naïve patients, who started treatment with vedolizumab. We correlated serum vedolizumab concentrations, which were determined with an enzyme-linked immunosorbent assay at week 6, to treatment efficiency (clinical, biochemical and endoscopic response) at week 6, 14 and 30 after the introduction of vedolizumab (using the Mann-Whitney test). $P < 0.0167$ was considered significant as this was corrected for multiple testing (three outcome variables). **RESULTS.** Median serum vedolizumab concentrations were not statistically significantly different between patients who achieved and those who did not achieve clinical (29.0 $\mu\text{g/ml}$; 21.7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.107$), biochemical (37.9 $\mu\text{g/ml}$; 22.7 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.017$) and endoscopic (24.4 $\mu\text{g/ml}$; 26.6 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.454$) remission at treatment week 30. **DISCUSSION.** Serum vedolizumab concentration at treatment week six did not predict treatment success in bio-naïve patients with inflammatory bowel disease. Our findings do not support routine determination of week six vedolizumab concentrations in bio-naïve patients.

IZHODIŠČA

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo; imunoglobulin G1 (IgG1), usmerjeno proti integrinu $\alpha 4\beta 7$, ki selektivno zavira migracijo levkocitov skozi endotelij črevesne sluznice in posledično zavira vnetje prebavil (1–7). Z njim zdravimo zmerno do močno aktivno obliko kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) bodisi ulceroznega kolitisa bodisi Crohnove bolezni (2). Zdravilo se vnaša v obliki intravenskih infuzij v odmerku 300 mg s tremi indukcijskimi odmerki (začetni odmerek, odmerek čez dva tedna in odmerek čez štiri tedne). Temu sledi vzdrževalna faza, ko bolniki trajno prejemajo zdravilo v obliki intravenskih infuzij vsakih osem tednov (6, 7).

V zadnjih letih je bilo objavljenih več raziskav, v katerih so koncentracije vedolizumaba v serumu povezali z uspešnost-

jo zdravljenja. Uspešnost zdravljenja so opredelili glede na endoskopsko, biokemično in klinično remisijo. Pomembno napovedno vlogo so pripisali koncentraciji vedolizumaba v serumu po šestih tednih zdravljenja, saj je napovedala izhod zdravljenja z vedolizumabom po 6–12 mesecih (8–13). Na podlagi odkritij je postalo določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja klinična praksa, saj je bilo možno napovedati, kateri bolniki bodo dosegli remisijo bolezni po 6–12 mesecih zdravljenja. Raziskava Hanžela je pokazala, da bolniki s koncentracijo vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pod 17 $\mu\text{g/mL}$ niso dosegli združene (endoskopske in klinične) remisije po prvem letu zdravljenja. Prav tako je pokazala, da sta dosežena praga koncentracije vedolizumaba v serumu 22 $\mu\text{g/ml}$ šesti teden in 8 $\mu\text{g/ml}$ 22. teden zdravljenja pri bolnikih

napovedala združeno remisijo po enem letu zdravljenja (10).

Večina navedenih raziskav je bila izvedena z bolniki, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) (8–13). Skoraj nobena od teh raziskav ni bila osredotočena na t. i. biološko naivne bolnike, ki vedolizumab prejmejo kot zdravilo prve izbire. Vedolizumab je v vmesnem času postal cenovno dostopnejši, zato se ga pogosto uporablja kot biološko zdravilo prve izbire (pri bionaivnih bolnikih).

Bionaivni bolniki se fenotipsko razlikujejo od bolnikov, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Bolezen pri bionaivnih bolnikih traja krajši čas, bolniki pa imajo manjše vnetno breme in manj strukturnih sprememb črevesa. Posledično je verjetno, da je tudi farmakokinetika vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih drugačna kot pri bolnikih, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili. Menimo torej, da rezultatov omenjenih raziskav, izvedenih pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli po neuspešnem zdravljenju z drugimi biološkimi zdravili (predvsem zaviralci TNF- α), ne moremo enostavno prenesti na bionaivne bolnike, ki vedolizumab prejmejo kot biološko zdravilo prve izbire (8–13).

Ker trenutno ni jasno, ali je rutinsko določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po začetku zdravljenja uporabno za napovedovanje uspešnosti zdravljenja z vedolizumabom tudi pri bionaivnih bolnikih s KVČB, smo v raziskavi proučevali povezanost med koncentracijo vedolizumaba v serumu šest tednov po začetku zdravljenja z endoskopsko, biokemično in klinično remisijo pri bionaivnih bolnikih.

METODE

Zasnova raziskave in lastnosti preiskovancev

V prospektivno opazovalno raziskavo, ki je trajala od avgusta 2018 do decembra 2019

in je potekala na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, smo vključili 36 bionaivnih bolnikov s KVČB. Bolniki so prejeli 300 mg zdravila vedolizumab v obliki intravenske infuzije po ustaljeni shemi, in sicer 0., 2. in 6. teden indukcijskega zdravljenja, nato pa vsakih 8 tednov vzdrževalnega zdravljenja. Bolniki so morebitno predhodno terapijo, ki je vključevala bodisi glukokortikoide bodisi mesalazin, z uvedbo vedolizumaba ukinili. Učinkovitost zdravljenja smo ocenili endoskopsko (endoskopski točkovnik Mayo (tabela 1), endoskopski točkovnik za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD) (tabela 2)), klinično (vprašalnik za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI) (tabela 3), vprašalnik o bolnikovih simptomih za bolnike z ulcerozno kolitisom (Patient reported outcome-2, PRO-2) (tabela 4)) in biokemično (C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP), fekalni kalprotektin).

Med sodelujočimi bolniki je bilo 17 moških in 19 žensk. Razpon starosti bolnikov je bil med 21 in 81 let s povprečno starostjo 56 let. Pri bolnikih je od datuma diagnoze do prve aplikacije vedolizumaba minilo različno let, najmanj 1 leto in največ 33 let, s povprečjem 9 let in 8 mesecev. Med raziskavo so nekateri bolniki zaradi neučinkovitosti zdravila prekinili zdravljenje. Pri teh bolnikih smo pri endoskopski, biokemični in klinični oceni v tednih po prekinutvi zdravljenja upoštevali, da niso dosegli remisije. Po 14. tednu je zdravljenje prekinila ena bolnica. Po 30. tednu je zdravljenje prekinilo sedem bolnikov (štirje moški in tri ženske).

Opredelitve

Endoskopsko remisijo smo pri ulceroznem kolitisu opredelili s stopnjo endoskopske aktivnosti Mayo 0 ali 1 (tabela 1), pri Crohnovi bolezni pa s seštevkom točk po točkovniku SES-CD < 4 točke in istočasno odsotnostjo razjed (tabela 2).

Tabela 1. Endoskopski točkovnik Mayo za oceno stopnje ulceroznega kolitisa (14).

Endoskopski točkovnik Mayo za oceno ulceroznega kolitisa		
	Stopnja Mayo	Sluznica
Remisija	0	zaceljena sluznica, jasno prosevajoča submukozna žilna risba
	1	pordela sluznica, zabrisana žilna risba, blago občutljiva sluznica
Aktivna bolezen	2	močno pordela sluznica, odsotna žilna risba, erozije
	3	spontane krvavitve sluznice, razjede

Tabela 2. Endoskopski točkovnik za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD) (14).

Endoskopski točkovnik za Crohnovo bolezen				
	0	1	2	3
Velikost premera razjed (cm)	ni razjed	aftozna razjeda 0,1–0,5	velika razjeda 0,5–2	zelo velika razjeda > 2
Delež prizadete sluznice, zajete z razjedami (%)	0	< 10	10–30	> 30
Delež prizadete sluznice (%)	neprizadet odsek	< 50	50–75	> 70
Prisotnost stenoz	ni stenoz	ena, prehodna	številne, prehodne	neprehodne stenoze

Tabela 3. Vprašalnik za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI) za bolnike s Crohnovo boleznijo (15).

Izpolni bolnik	Izpolni zdravnik
Ocenite svoje včerajšnje splošno počutje:	Tipna masa v trebuhu:
a) zelo dobro (0 točk)	a) ne (0 točk)
b) dobro (1 točka)	b) morda (1 točka)
c) slabo (2 točki)	c) zagotovo (2 točki)
d) zelo slabo (3 točki)	d) zagotovo; boleča (3 točke)
e) grozno (4 točke)	Zapleti:
Ocenite včerajšnjo bolečino v trebuhu:	a) jih ni (0 točk)
a) brez (0 točk)	b) artralgija (1 točka)
b) blaga (1 točka)	c) uveitis (1 točka)
c) zmerna (2 točki)	d) nodozni eritem (1 točka)
d) huda (3 točke)	e) aftozne razjede (1 točka)
Kolikokrat ste včeraj odvajali tekoče blato: _____	f) pyoderma gangrenosum (1 točka)
(število odvajanj je enako številu točk)	g) analne fisure (1 točka)
	h) pojav nove fistule (1 točka)
	i) absces (1 točka)
	Klinična remisija < 4 točke

Tabela 4. Vprašalnik o bolnikovih simptomih za bolnike z ulceroznim kolitisom (Patient reported outcome-2, PRO-2) (16).

Izpolni bolnik
Dnevna pogostost odvajanja blata:
a) Tolikokrat, kot preden sem zbolel/a za kronično vnetno črevesno boleznijo (0 točk).
b) 1–2 odvajanj več kot običajno (1 točka).
c) 3–4 odvajanja več kot običajno (2 točki).
d) 5 ali več odvajanj več kot običajno (3 točke).
Kri v blatu
a) V blatu ni krvi (0 točk).
b) Srage krvi ob manj kot polovici odvajanj (1 točka).
c) Primesi krvi ob večini odvajanj (2 točki).
d) Odvajanje samo krvi brez blata (3 točke).
Klinična remisija < 2 točki

Biokemično remisijo smo opredelili s koncentracijo CRP v serumu < 5 mg/l. Klinično remisijo smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo opredelili s seštevkom točk po vprašalniku za oceno HBI < 4 točke (tabela 3), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa s seštevkom točk po vprašalniku PRO-2 < 2 točki (tabela 4).

Laboratorijske meritve

Koncentracijo CRP v serumu in koncentracijo vedolizumaba v serumu smo določili šesti teden zdravljenja pred vnosom vedolizumaba. CRP smo določili z avtomatizirano imunoturbidimetrično metodo z uporabo monoklonskih protiteles proti CRP z dodatkom polietilen glikola na analizatoriju Advia 1800/Advia 2400 (Siemens Healthineers AG, Nemčija) z uporabo reagenta Advia® Chemistry CRP 2 Reagents (Siemens Healthineers AG, Nemčija).

Koncentracijo vedolizumaba smo določili z metodo encimske imunoabsorpcijske preiskave (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) z reagentom apDia Vedolizumab ELISA, Belgija. Vedolizumab se je vezal na monoklonska protitelesa, vezana na mikrotitrne plošče. Po odstranitvi nevezanih beljakovin smo dodali druga protitelesa, označena s peroksidazo. Po dodatku substrata je nastal barvni produkt, katerega intenziteta je bila premo

sorazmerna količini zdravila v serumu. Koncentracijo zdravila (v µg/l) smo določili z uporabo kalibratorjev v vsaki seriji meritve.

Statistične metode

Izračunali smo mediane in interkvartilne razpone (25–75 %) koncentracij vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja. Nato smo vrednosti bolnikov, ki so dosegli remisijo glede na različne opredelitve, primerjali z vrednostmi bolnikov, ki remisije niso dosegli, in razlike statistično ovrednotili z neparametričnim Mann-Whitneyjevim U-testom. Izračunane p-vrednosti smo popravili glede na število testiranih spremenljivk. Ker smo testirali tri spremenljivke (endoskopsko, biokemično, klinično remisijo), smo kot statistično značilno privzeli vrednost $p < 0,0167$ ($= \frac{0,5}{3}$). Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je raziskavo odobrila 4. februarja 2016 (št. vloge 0120-013/2016-2). Za statistične analize smo uporabili program IBM® SPSS Statistics®, 27.0.

REZULTATI

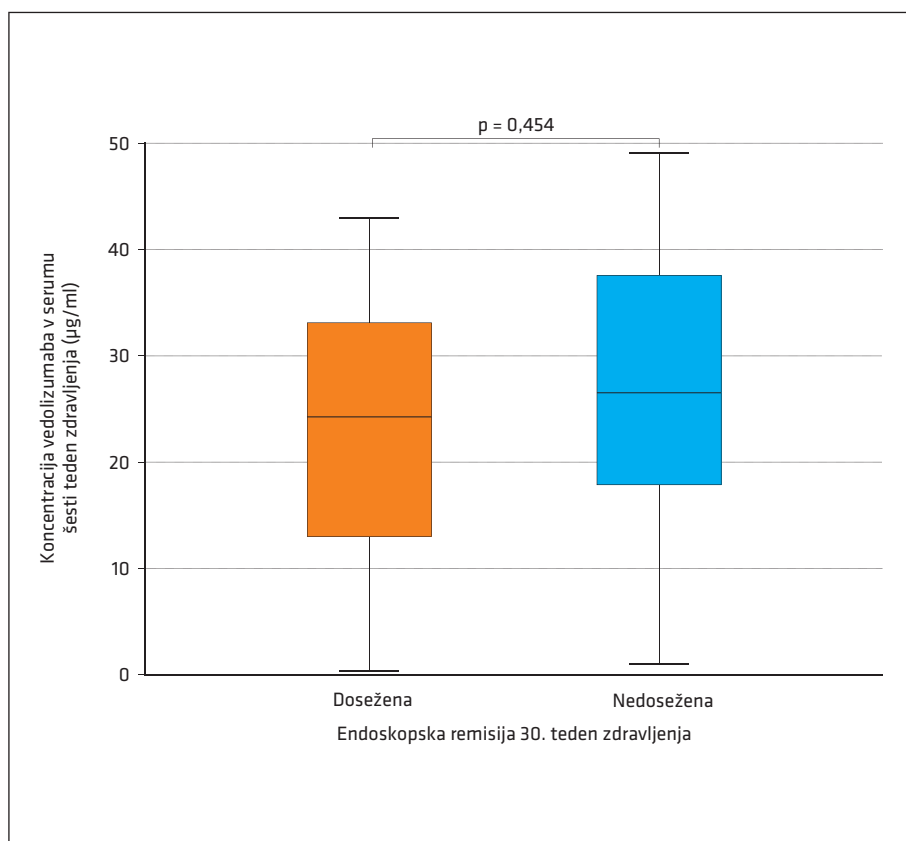
Povezanost endoskopske remisije s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Endoskopsko remisijo je doseglo 14 od 36 (38,9 %) bolnikov. Bolniki z doseženo

endoskopsko remisijo so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu $24,4 \mu\text{g/ml}$, bolniki brez dosežene endoskopske remisije pa $26,6 \mu\text{g/ml}$. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo ali brez nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) z vrednostjo $p = 0,454$. Endoskopski odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili s SES-CD, pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z endoskopskim točkovnikom Mayo. Rezultati so povzeti na sliki 1.

Povezanost biokemične remisije C-reaktivne beljakovine s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Biokemično remisijo z normalizacijo koncentracije CRP v serumu je doseglo 11 od 36 (30,6 %) bolnikov. Bolniki z doseženo biokemično remisijo 14. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu $29,0 \mu\text{g/ml}$, bolniki brez dosežene biokemične remisije pa $21,7 \mu\text{g/ml}$. Bolniki z doseženo biokemično remisijo 30.



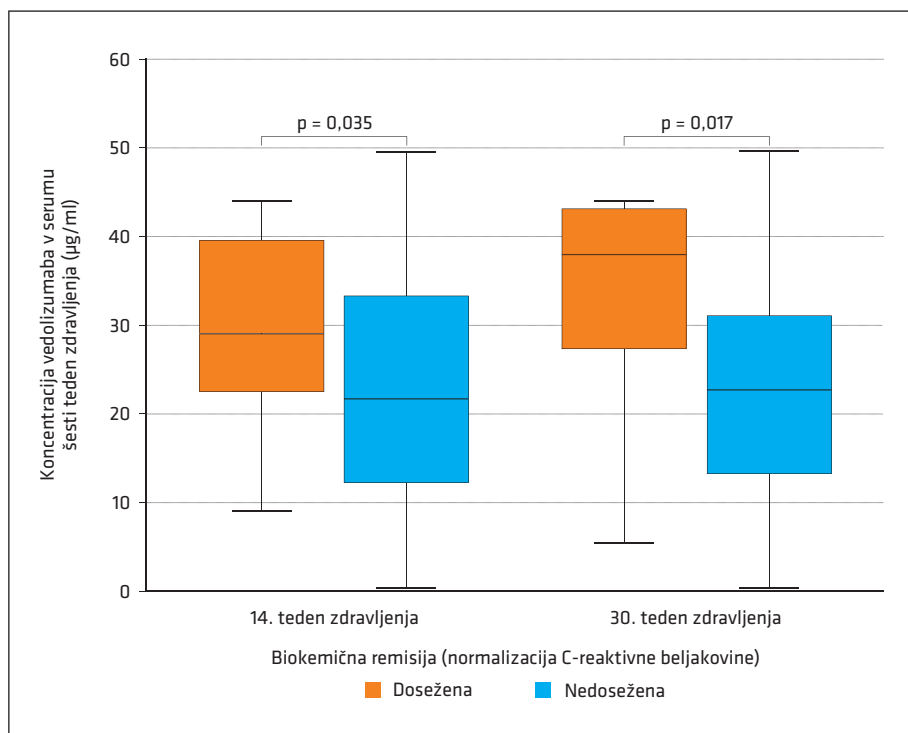
Slika 1. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje endoskopske remisije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo ali brez 30. teden zdravljenja ($24,4 \mu\text{g/ml}$; $26,6 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,454$). Endoskopski odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z endoskopskim točkovnikom za oceno stopnje Crohnove bolezni (Simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z endoskopskim točkovnikom Mayo za oceno stopnje ulceroznega kolitisa.

teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 37,9 µg/ml, bolniki brez dosežene biokemične remisije pa 22,7 µg/ml. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo biokemično remisijo ali brez 14. in 30. teden nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) od vrednosti $p = 0,035$ 14. teden in vrednosti $p = 0,017$ 30. teden zdravljenja. Rezultati so povzeti na sliki 2.

Povezanost klinične remisije s koncentracijo vedolizumaba v serumu

Klinično remisijo je doseglo 19 od 36 (52,8%) bolnikov. Bolniki z doseženo klinično remisijo šesti teden zdravljenja so imeli šest ted-

nov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 28,6 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 20,2 µg/ml. Bolniki z doseženo klinično remisijo 14. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 28,6 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 19,7 µg/ml. Bolniki z doseženo klinično remisijo 30. teden zdravljenja so imeli šest tednov po začetku zdravljenja mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu 29,0 µg/ml, bolniki brez dosežene klinične remisije pa 21,7 µg/ml. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu pri bolnikih z doseženo klinično remisijo ali brez 6., 14. in 30. teden nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) z vrednostjo $p = 0,055$



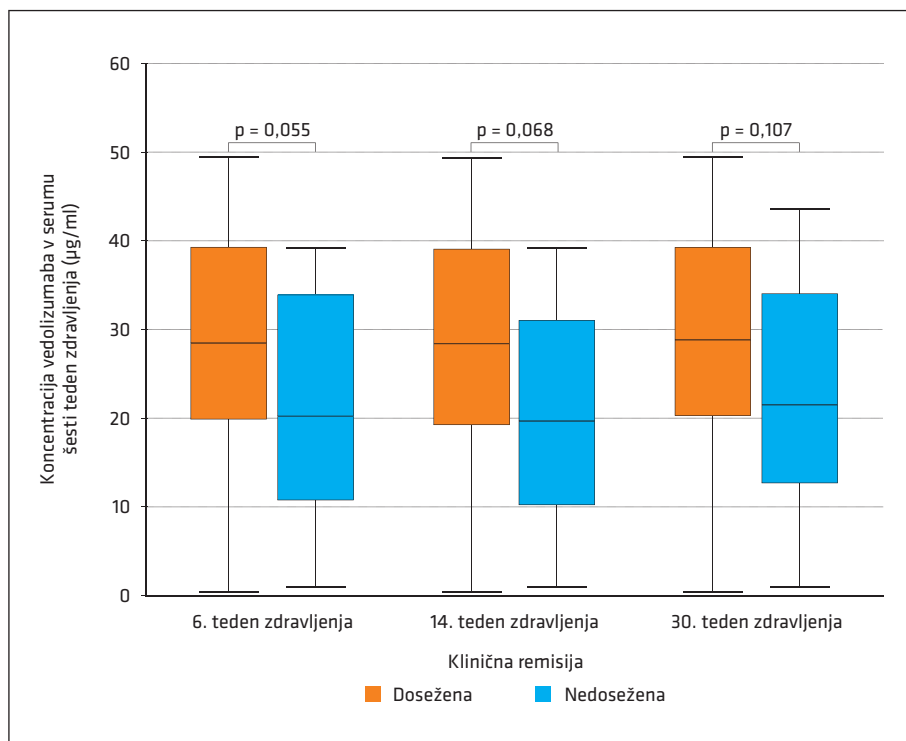
Slika 2. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje normalne koncentracije C-reaktivne beljakovine v serumu pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo biokemično remisijo ali brez 14. (29,0 µg/ml; 21,7 µg/ml, $p = 0,035$) in 30. teden zdravljenja (37,9 µg/ml; 22,7 µg/ml, $p = 0,017$).

šesti teden, vrednostjo $p = 0,068$ 14. teden in vrednostjo $p = 0,107$ 30. teden zdravljenja. Klinični odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z vprašalnikom HBI, pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z vprašalnikom PRO-2. Rezultati so povzeti na sliki 3.

RAZPRAVA

V izvedeni prospektivni opazovalni raziskavi se določanje koncentracije vedolizumaba šest tednov po uvedbi zdravljenja ni izkazalo za klinično uporabno pri bionavnih bolnikih s KVČB. Koncentracije vedolizumaba v serumu po šestih tednih niso bile povezane z endoskopsko, biokemično in kli-

nično remisijo. To dognanje se pomembno razlikuje od rezultatov objavljenih raziskav, izvedenih pri bolnikih, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev TNF- α , pri katerih so bile koncentracije vedolizumaba v serumu po šestih tednih zdravljenja povezane z uspešnostjo zdravljenja (8–13). Ta ugotovitev je pomembna za vsakodnevno klinično prakso, saj pomeni, da je določanje koncentracije vedolizumaba klinično uporabno le pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralce TNF- α , ne pa tudi pri bionavnih bolnikih. Te razlike so zelo verjetno posledica drugačnega fenotipa bolezni glede na to, ali gre za uporabo vedolizumaba



Slika 3. Koncentracija vedolizumaba glede na doseganje klinične remisije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo. Mediani koncentraciji vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja nista bili statistično značilno različni ($p > 0,0167$) pri bolnikih z doseženo klinično remisijo ali brez šesti (28,6 µg/ml; 20,2 µg/ml, $p = 0,055$), 14. (28,6 µg/ml; 19,7 µg/ml, $p = 0,068$) in 30. teden zdravljenja (29,0 µg/ml; 21,7 µg/ml, $p = 0,107$). Klinični odziv smo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ocenili z vprašalnikom za oceno indeksa Harveyja Bradshawa (Harvey Bradshaw index, HBI), pri bolnikih z ulceroznim kolitisom pa z vprašalnikom o bolnikovih simptomih za bolnike z ulceroznim kolitisom.

kot zdravila prve izbire (bionaivni bolniki) ali za reševalno zdravljenje po predhodni neučinkovitosti zaviralcev TNF- α .

Prednost raziskave je prospektivna zasnova z oceno treh različnih izidov zdravljenja (endoskopskega, biokemičnega in kliničnega). Prav tako je prednost raziskave spremljanje bolnikov v dveh časovnih obdobjih zdravljenja pri biokemični remisiji (6. in 14. teden zdravljenja) in treh časovnih obdobjih zdravljenja pri klinični remisiji (6., 14. in 30. teden zdravljenja). Opravili smo tudi ločene analize za bolnike s Crohnovo boleznijo in bolnike z ulceroznim kolitisom, ki so imele podobne rezultate. Menimo, da je opravljena raziskava zato metodološko dovolj trdna, da lahko zaključimo, da določanje koncentracij vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pri bionaivnih bolnikih v vsakodnevni praksi trenutno ni upravičeno.

Glavni omejitvi raziskave sta majhen vzorec in posledično manjša statistična moč. Prav tako koncentracij vedolizumaba v serumu nismo določali ob drugih časovnih točkah in pri bolnikih nismo merili koncentracije protiteles proti vedolizumabu, ki bi bila glede na podatke drugih raziskav lahko povezana s slabšim odzivom na zdravljenje (8–10, 12, 13). Menimo tudi, da je bila metodologija naše raziskave robustna, saj je bila raziskava prospektivna, poleg tega pa je vključevala več različnih načinov ocene učinka zdravila. Mogoče je, da bi raziskave z večjim številom preiskovancev pokazale statistično značilno povezanost, vendar je kljub temu malo verjetno, da bi bila napovedna vrednost koncentracije vedolizumaba v serumu klinično uporabna, saj so bile numerične razlike med obema skupinama bolnikov (tistih z remisijo v primerjavi s tistimi brez) minimalne.

Endoskopska remisija je pomemben cilj zdravljenja KVČB, zato so v več raziskavah proučevali morebitne zgodnje napovednike endoskopske remisije (8–10, 12, 13). V registracijski raziskavi so imeli bolniki,

ki so dosegli endoskopsko remisijo 52. teden zdravljenja, višjo mediano koncentracijo vedolizumaba v serumu v 2., 6., 14., 22. in 30. tednu, a je bila ta statistično značilno višja le v drugem in šestem tednu. Koncentracije vedolizumaba v serumu, ki so bile šesti teden zdravljenja višje ali enake 19,8 $\mu\text{g/ml}$, so bile povezane z endoskopsko remisijo v 52. tednu (12).

V raziskavi Yacouba in sodelavcev je bila mediana koncentracija vedolizumaba v serumu v šestem tednu statistično značilno višja med bolniki z endoskopsko remisijo kot med bolniki brez endoskopske remisije znotraj enega leta od začetka zdravljenja. Dosežen prag koncentracije vedolizumaba v serumu 18 $\mu\text{g/ml}$ tik pred naslednjim vnosom zdravila šesti teden zdravljenja je napovedal endoskopsko remisijo znotraj enega leta od začetka zdravljenja (13). V podobni raziskavi so bile koncentracije vedolizumaba v serumu 2. in 14. teden statistično značilno višje pri bolnikih z doseženo endoskopsko remisijo kot pri tistih, ki te niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu nad 10 mg/l 22. teden zdravljenja so bile povezane z endoskopsko remisijo 26. teden zdravljenja (9). Podobno raziskavo smo opravili tudi v našem centru. Proučevali smo hkratno klinično in endoskopsko remisijo pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Do 54. tedna je 31 % bolnikov s KVČB doseglo združeno remisijo (klinično in endoskopsko) brez statistično značilnih razlik med bolniki s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. V šestem tednu je bila mediana koncentracija vedolizumaba v serumu pri bolnikih, ki so dosegli združeno remisijo, višja kot pri bolnikih, ki združene remisije niso dosegli (10). Najdbe naše raziskave pa so drugačne, saj podobno kot za klinično remisijo tudi za endoskopsko remisijo koncentracije vedolizumaba v serumu niso bile napovedni dejavnik. Endoskopska remisija velja za najpomembnejši cilj zdravljenja KVČB, zato

so naše najdbe še pomembnejše za klinično prakso. V naši raziskavi je bila endoskopska remisija opredeljena podobno kot v drugih raziskavah, zato menimo, da je vzrok drugačnih rezultatov naše raziskave predvsem drugačen fenotip bionaivnih bolnikov (8–10, 12, 13). V omenjenih raziskavah so bile kohorte bolnikov namreč skoraj izključno sestavljene iz bolnikov, ki so bili predhodno neuspešno zdravljeni z zaviralci TNF- α , v naši raziskavi pa so sodelovali bionaivni bolniki, ki so morebitno zdravljenje z glukokortikoidi ali mesalazinom ukinili ob uvedbi vedolizumaba.

V zadnjih letih je bilo opravljenih več raziskav pri bolnikih s KVČB, v katerih so ocenjevali povezanost med koncentracijami vedolizumaba v serumu in klinično remisijo (8, 10–12). V raziskavi, ki so jo objavili Yarur in sodelavci, so imeli bolniki z doseženo klinično remisijo 30. teden zdravljenja statistično značilno višje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja kot bolniki, ki remisije niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu, ki so bile šesti teden zdravljenja višje ali enake 19,8 $\mu\text{g/ml}$, so bile povezane s klinično remisijo v 14., 22. in 30. tednu (12). Prav tako so imeli bolniki z doseženo klinično remisijo 14. teden zdravljenja v raziskavi Ostermana in sodelavcev statistično značilno višje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja kot bolniki, ki klinične remisije niso dosegli. Delež bolnikov z doseženo klinično remisijo je v raziskavi padal z naraščanjem očistka vedolizumaba in naraščal z naraščanjem koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja. Ugotovili so, da so koncentracije vedolizumaba v serumu, višje od 37,1 $\mu\text{g/ml}$, šesti teden zdravljenja ugodno vplivale na kratkoročno in dolgoročno izboljšanje ulceroznega kolitisa. Koncentracije vedolizumaba v serumu v šestem tednu so bile namreč dosledno povezane s klinično remisijo 14. in 52. teden zdravljenja (11). V raziskavi, ki so jo

opravili Guidi in sodelavci, so bile koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja statistično značilno višje med bolniki z doseženo remisijo 14. teden zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki remisije niso dosegli. Koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja, ki so bile višje od 29,9 $\mu\text{g/ml}$, so napovedale remisijo v 14. tednu zdravljenja. Koncentracije vedolizumaba v serumu 14. teden zdravljenja so bile višje med bolniki, ki so dosegli klinično remisijo v 14., 22. in 54. tednu zdravljenja (8). Tudi v te raziskave so bili pretežno vključeni bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α , poleg tega pa je bila klinična remisija opredeljena nekoliko drugače kot v naši raziskavi (8, 11, 12). Slednje bi lahko pojasnilo, zakaj povezanosti med koncentracijo vedolizumaba in uspešnostjo zdravljenja nismo potrdili in se naši rezultati razlikujejo od rezultatov omenjenih raziskav. Kar našo raziskavo dodatno razlikuje od predhodnih, je tudi dejstvo, da smo v raziskavo praviloma vključili bolnike z manjšim vnetnim bremenom, kar nam narekuje naša klinična praksa, odkar ni omejitev za biološko zdravlilo prve izbire. Objavljeni podatki namreč kažejo, da je višja koncentracija CRP pred začetkom zdravljenja povezana s slabšim izidom zdravljenja (12).

Naši rezultati potrjujejo, da je farmakokinetika vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih s KVČB drugačna kot pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Menimo, da je vzrok verjetno drugačen fenotip bolezni: bionaivni bolniki imajo praviloma krajše trajanje bolezni, manj strukturnih sprememb v črevesu in manjše vnetno breme. Ti dejavniki najverjetneje razložijo drugačno farmakokinetiko vedolizumaba pri bionaivnih bolnikih glede na bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralci TNF- α . Kljub omejitvam naše raziskave menimo, da rutinsko določanje koncentracije vedolizumaba v serumu šesti teden zdravljenja pri bionaivnih bolnikih (za

razliko od bolnikov, ki so predhodno prejemali zaviralce TNF- α), ki začenjajo zdravljenje z vedolizumabom, ni upravičeno, saj povezanosti nismo potrdili pri nobenem od treh ciljev zdravljenja (endoskopski, biokemični in klinični remisiji) v več časovnih

točkah. Naše najdbe so pomembne za klinično prakso, saj nasprotujejo rutinskemu določanju koncentracije vedolizumaba šest tednov po uvedbi vedolizumaba pri bio-naivnih bolnikih s KVČB.

LITERATURA

1. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016; 10 (12): 1437–44.
2. EMA: povzetek glavnih značilnosti zdravila vedolizumab [internet]. Netherlands: European medicines agency; c1995–2022 [citirano 2022 Avg 23]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_sl.pdf
3. Levin J. FDA approves Entyvio to treat ulcerative colitis and Crohn's disease [internet]. Fierce Biotech. 2014 [citirano ?]. Dosegljivo na: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-approves-entyvio-to-treat-ulcerative-colitis-and-crohn-s-disease>
4. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (12): 1370–7.
5. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med*. 2005; 352 (24): 2499–507.
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 699–710.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 711–21.
8. Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, et al. Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019; 7 (9): 1189–97.
9. Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019; 157 (4): 997–1006.
10. Hanžel J, Sever N, Ferkolj I, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2019; 7 (6): 741–9.
11. Osterman MT, Rosario M, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: Determining the potential for dose optimisation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49 (4): 408–18.
12. Yarur AJ, Bruss A, Naik S, et al. Vedolizumab concentrations are associated with long-term endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2019; 64 (6): 1651–9.
13. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: A multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (7): 906–12.
14. Drobne D, Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al., eds. *Interna medicina*. 6th ed., Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotštvo Buča d.o.o.; 2022. p. 595–602.
15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980; 1 (8167): 514.
16. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14 (12): 1660–6.