

## **I. Streszczenie w języku polskim**

Nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) to termin używany głównie w odniesieniu do chorób o podłożu autoimmunologicznym, które charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym w przewodzie pokarmowym. Od kilku lat obserwujemy w populacji pacjentów pediatrycznych nagły wzrost zapadalności na dwie najlepiej poznane jednostki chorobowe z kręgu NZJ: choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC). [1] Zjawisko to jest związane z wysoko przetworzoną żywnością i środowiskiem życia, a także nieprawidłową odpowiedzią układu odpornościowego na mikrobiom komensalny. [2] Predyspozycje genetyczne mogą mieć duże znaczenie w rozwoju NZJ, zwłaszcza u najmłodszych pacjentów. [3] Mimo trwających badań ich etiologia nie została jeszcze w pełni poznana. Aktualnie leki stosowane w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit to: preparaty zawierające kwas 5-aminosalicylowy, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne i immunomodulujące oraz coraz częściej leki biologiczne i małowczątkowe. Podstawowym celem terapeutycznym jest wywołanie i utrzymanie remisji. W populacji pediatrycznej leczenie z użyciem glikokortykosteroidów może powodować długotrwałe skutki uboczne, takie jak zahamowanie wzrostu, osteopenia i patologiczne złamania, dlatego tak istotne jest poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych form leczenia u pacjentów pediatrycznych z najcięższym przebiegiem nieswoistych chorób zapalnych jelit. [4,5]

Chorzy spełniający kryteria rozpoczęcia terapii z lekiem biologicznym, stanowią grupę pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem choroby, u których zawiodła terapia konwencjonalnymi lekami. U tych pacjentów istnieje wysokie ryzyko interwencji chirurgicznej, co może skutkować przedłużeniem czasu hospitalizacji i pogorszeniem jakości życia. Szersze zastosowanie leków biologicznych jako elementu postępowania w chorobach zapalnych jelit niesie za sobą wiele korzyści, zarówno biorąc pod uwagę skuteczność jak i bezpieczeństwo długoterminowej terapii. Jednak u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, standardowa jednolekowa terapia lekiem biologicznym pozwala osiągnąć remisję kliniczną jedynie u 40% badanych po 1 roku leczenia. [6,7]

Aktualne doniesienia z uznanych ośrodków leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, dały nadzieję na możliwość łączenia dwóch leków biologicznych z dobrym efektem terapeutycznym i niskim odsetkiem działań niepożądanych. Taki schemat leczenia znalazł zastosowanie również w leczeniu pacjentów Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii.

Zasadniczym celem rozprawy doktorskiej jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania łączonej terapii biologicznej u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

Rozprawa doktorska pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci” stanowi cykl publikacji monotematycznych, dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych w tym opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR).

W pierwszym opublikowanym artykule pt. „**Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit**” podsumowano przegląd literatury zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, u których zastosowano w leczeniu podwójną terapię biologiczną. W pracy uwzględniono informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz schematów leczenia łączonej terapią biologiczną w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Druga publikacja miała na uwadze zebranie i usystematyzowanie dostępnych danych naukowych na temat zastosowania połączenia leków biologicznych u dzieci. Artykuł pt. „**Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature**” stanowi przegląd piśmiennictwa w tym opisy przypadków, serię przypadków klinicznych oraz badanie retrospektywne. W publikacji opisano zastosowanie schematów leczenia, remisję wolną od przyjmowania glikokortykosteroidów, poprawę kliniczną według pediatrycznych skal aktywności choroby (PCDAI oraz PUCAI), a także wyniki badań endoskopowych. Podsumowanie materiałów źródłowych wykazało, że podwójna terapia biologiczna daje możliwość uzyskania remisji klinicznej i endoskopowej u pacjentów opornych na standardowe leczenie farmakologiczne. Stosowanie dwóch leków biologicznych o odmiennym mechanizmie działania jest efektywną formą terapii, jednak ze względu na ograniczoną ilość doniesień naukowych ta opcja terapeutyczna wymaga dalszych badań z randomizacją nad bezpieczeństwem leczenia. W pracy oryginalnej pt. „**Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study**” przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej czternaściorga pacjentów w trakcie leczenia w schemacie podwójnej terapii biologicznej w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Publikacja dotyczyła wczesnej obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do podwójnej terapii biologicznej (indukcja remisji). Po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w analizie uwzględniono: dane demograficzne, przebieg choroby u dzieci, w tym zastosowanie

wcześniejszych terapii oraz przebyte operacje, zmianę wykładników stanu zapalnego (OB, CRP) i stężenia kalprotektyny w kale, pediatryczne skale aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI) i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI) oraz dostępne wyniki badań endoskopowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna po indukcji remisji. U dziesięciorga dzieci (73%) uzyskano poprawę kliniczną w pediatrycznej skali aktywności choroby PCDAI/PUCAI po 4 miesiącach od dołączenia drugiego leku biologicznego. Ponadto siedmiu (47%) pacjentów osiągnęło remisję kliniczną po 4 miesiącach terapii. W artykule pt. „**Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period**” ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z dwoma lekami biologicznymi u dwudziestu dziewięciu pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem NZJ w 12-miesięcznej obserwacji. Analizie podlegały dane demograficzne, czas trwania choroby i dotychczasowego leczenia, porównanie obrazu endoskopowego przed kwalifikacją do podwójnej terapii biologicznej oraz po 12 miesiącach od włączenia leczenia, a także ocena wykładników stanu zapalnego i oznaczenia kalprotektyny w kale. Pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie remisji klinicznej po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły uzyskania odpowiedzi klinicznej bez stosowania glikokortykosteroidów, zmniejszenie stężenia kalprotektyny w kale o 50% podczas 12 miesięcznej obserwacji oraz oceny endoskopowej aktywności choroby. Remisję kliniczną ocenioną na podstawie skal aktywności choroby (wPCDAI/PUCAI) osiągnęło odpowiednio trzynastu (45%) i dwunastu (41%) pacjentów po 4 i 12 miesiącach stosowania podwójnej terapii biologicznej. Odpowiedź kliniczną uzyskało szesnastu (55%; 9 UC; 7 CD) i dwunastu (41% 7 UC; 5 CD) chorych według skali (wPCDAI/PUCAI), odpowiednio po 4 i 12 miesiącach obserwacji. Mediana kalprotektyny w kale zmniejszyła się istotnie statystycznie pomiędzy wartością wyjściową, a 12 miesiącem obserwacji. Dziesięciu pacjentów (34%) wykazało remisję endoskopową w kontrolnej kolonoskopii. W trakcie badania u pięciu pacjentów (17%; 3 UC, 2 CD) zgłoszono poważne działania niepożądane, które obejmowały ropień poślądka, zaburzenie czynność nerek, kardiomiopatię rozstrzeniową w trakcie infekcji COVID-19, niedrożność jelit i zakrzepicę żył głębokich.

Analiza danych dotyczących stosowania podwójnej terapia biologicznej u dzieci z rozpoznaniem choroby zapalnej jelit potwierdza, że jest to skuteczna opcja leczenia dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, oporną wobec wcześniejszych terapii.

Udowodniono skuteczność tej terapii u pacjentów, którzy utracili odpowiedź lub nie wykazali odpowiedzi na leczenie trzema i więcej lekami biologicznymi.

Ryzyko działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych nie odbiega w sposób istotny od ryzyka podczas stosowania leków biologicznych w monoterapii.

Konieczne są dalsze badania prospektywne nad bezpieczeństwem i skutecznością połączenia dwóch leków biologicznych. Decyzję o kwalifikacji do terapii i wybór schematu leczenia należy rozważyć indywidualnie wobec każdego pacjenta.