

Lek. Maciej Jesionowski

**Efektywność stosowania budezonidu MMX u pacjentów z aktywną postacią
łagodnego do umiarkowanego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
w populacji polskiej.**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

**Klinika Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapaleń Jelit,
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie**

Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Lipiński

**Klinika Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapaleń Jelit,
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2018

8. STRESZCZENIE

Efektywność stosowania budezonidu MMX u pacjentów z aktywną postacią łagodnego do umiarkowanego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji polskiej

Budezonid MMX w postaci doustnej jest nowym preparatem w terapii WZJG. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach dla tego preparatu wykazano skuteczność terapeutyczną u pacjentów z WZJG. Badania takie nie są odzwierciedleniem rzeczywistości klinicznej.

Przedmiotem pracy jest ocena terapii budezonidem MMX u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w codziennej praktyce lekarskiej. Badaną populacją byli polscy pacjenci (177), którzy wzięli udział w wielośrodkowym międzynarodowym badaniu obserwacyjnym o nazwie CORE Practice.

W trwającej 8 tygodni terapii budezonidem MMX 9 mg, oceniono odsetek pacjentów z remisją kliniczną (część kliniczna skali Mayo ≤ 1) oraz odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów, czyli wynik 0 dla częstości wypróżnień i krwawień z jelita grubego. Ocenie podlegała również jakość życia wg kwestionariusza SIBDQ i satysfakcja z leczenia wg wizualno-analogowej skali VAS. W badaniu określono przynależność pacjentów do trzech kohort. Pierwsze dwie kohorty stanowili pacjenci, u których budezonid MMX był dodawany do terapii preparatem 5-ASA po (kohorta 1) lub przed (kohorta 2) upływem 14. dni od zwiększenia dawki leku 5-ASA celem indukcji emisji. Kohorta 3. obejmowała pacjentów, u których budezonid MMX był stosowany w monoterapii. Wszystkie wyżej wymienione oceniane parametry zostały przeanalizowane w całej grupie badanej oraz w podziale na 3 w/w kohorty.

W niniejszej pracy sformułowano następujące cele:

- Ocena odpowiedzi klinicznej na terapię indukcyjną budezonidem MMX w łagodnej do umiarkowanej postaci WZJG
- Analiza stosowania budezonidu MMX w terapii dodanej i w monoterapii wraz z próbą określenia miejsca leku w procesie terapeutycznym
- Ocena wpływu leczenia indukcyjnego budezonidem MMX na jakość życia pacjentów
- Ocena satysfakcji pacjenta z zastosowanej terapii

Po 8. Tygodniowej terapii budezonidem MMX w dawce 9mg w całej grupie badanej remisję kliniczną miało 55,9% pacjentów, natomiast całkowite ustąpienie objawów stwierdzono u 52,5% pacjentów. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie.

Nastąpiła również istotna statystycznie poprawa jakości życia ze średniej wartości 40 do 56 punktów wg kwestionariusza SIBDQ. Nie zaobserwowano istotności statystycznej w różnicy między kohortami.

W kohortach, najwyższy odsetek pacjentów z remisją kliniczną wystąpił przy zastosowaniu budezonidu MMX w terapii dodanej i wyniósł 70,4% w kohorcie 2 oraz 55,5% chorych w kohorcie 1. Całkowite ustąpienie objawów na zakończenie leczenia w najwyższym odsetku zanotowano w kohorcie 2 (55,6%) a w kohorcie 3 odsetek ten wyniósł 51,6%. Nie zostały zaobserwowane różnice istotne statystycznie między kohortami w wynikach dotyczących remisji klinicznej i ustąpienia objawów. W kohorcie 3, w której budezonid MMX był stosowany w monoterapii wysoki odsetek pacjentów (40,9%) uzyskał remisję kliniczną i ustąpienie objawów (54,5%).

Wyniki uzyskane na podstawie badania obserwacyjnego CORE Practice w populacji polskiej potwierdzają skuteczność kliniczną budezonidu MMX w dawce 9mg, przy 8. tygodniowej terapii indukcji remisji u pacjentów z WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego przede wszystkim w terapii dodanej. Pozytywny efekt kliniczny uzyskano niezależnie od momentu dołączenia budezonidu MMX w proces terapeutyczny preparatami 5-ASA. W badaniu zaobserwowano także korzystny efekt terapeutyczny, gdy budezonid MMX był stosowany w monoterapii. Została wykazana poprawa jakości życia u badanych pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników i przeprowadzonej analizy statystycznej skonstruowano następujące wnioski

1. Uzyskanie remisji klinicznej u 55,9% oraz ustąpienie objawów u 52,5% pacjentów populacji polskiej potwierdza zasadność dodania budezonidu MMX do terapii 5-ASA w aktywnej postaci łagodnego do umiarkowanego WZJG.
2. W obu kohortach w terapii dodanej uzyskano remisję kliniczną u 55,5% i 70,4% pacjentów a ustąpienie objawów u 51,6% i 55,6% chorych bez różnic istotnych statystycznie między kohortami, co potwierdza, że niezależnie od czasu jaki upłynął od zwiększenia dawki preparatu 5-ASA korzystne jest dodanie budezonidu MMX celem indukcji remisji WZJG.
3. Wysoki odsetek pacjentów w kohorcie 3, którzy uzyskali remisję kliniczną - 40,9% wskazuje, iż zastosowanie budezonidu MMX może być również efektywne klinicznie w monoterapii.
4. Poprawa jakości życia w kwestionariuszu SIBDQ z 40 do 56 punktów potwierdza, że zastosowanie budezonidu MMX u pacjentów z aktywną postacią WZJG może korzystnie wpłynąć w znaczący sposób na codzienne funkcjonowanie chorych.

9. SUMMARY

The effectiveness of budesonide MMX for treatment mild to moderate active ulcerative colitis in the Polish population.

Budesonide MMX as the oral formulation is new agent for treatment of UC (ulcerative colitis). In randomized controlled trials (RCT) effectiveness of budesonide MMX was demonstrated in patients with UC. However, it is unknown, how this proven efficacy in RCT translates into effectiveness in clinical reality.

The subject of the study was the assessment of therapy with budesonide MMX in patients with active, mild to moderate UC in daily medical practice. The studied population was Polish patients (177), who participated in a multicenter, international, observational study CORE Practice.

After 8 weeks treatment of budesonide MMX 9 mg, the percentages of patients with clinical remission (clinical part of Mayo score ≤ 1) and patients with complete resolution of symptoms, when the score was 0 for the stool frequency and rectal bleeding were evaluated. The quality of life was assessed by the SIBDQ questionnaire, while the VAS scale was used to assess the satisfaction with treatment. In the study patients were assigned to three cohorts. The first two cohorts were patients, in whom budesonide MMX was added to the 5-ASA treatment after 14 days (cohort 1) and before 14 days (cohort 2) from increasing the dose of 5-ASA in induction. The third cohort included patients in whom budesonide MMX was used as monotherapy. Response to therapy was determined using the Mayo clinical score. The outcomes of above parameters were analyzed in the entire study group and with division into three cohorts.

The following objectives were formulated in this study:

- Evaluation of clinical response to induction therapy with budesonide MMX in mild to moderate ulcerative colitis
- Analysis of the use of budesonide MMX in add-on therapy and monotherapy, along with an attempt to determine the place of the drug in the therapeutic process
- Evaluation of induction therapy with budesonide MMX on the patient's quality of life
- Assessment of patient satisfaction with the therapy

After 8 weeks of treatment with budesonide MMX, in the entire study group 55, 9% of patients achieved clinical remission, while 52.5% of patients had completely symptoms resolution. The obtained results were statistically significant. The improvement of quality of life was observed according to the SIBDQ questionnaire with significance, achieving from 40 to 56 points. No statistically difference was observed between cohorts.

Analyzing the results in individual cohorts, the highest percentage of patients with clinical remission occurred when budesonide MMX was used as add-on therapy in cohort 2 (70.4%) and in cohort 1 (55, 5%). Complete symptoms resolution at the end of treatment in the highest percentage was noted in cohort 2 (55.6%) and in cohort 3 was 51,6%. There were no statistically significant differences between cohorts in terms of clinical remission and symptoms resolution. In cohort 3 (budesonide in monotherapy) a high percentage of patients (40.9%) achieved clinical remission and the complete symptoms resolution occurred in 54.5% of them.

The results obtained on the basis of the CORE Practice observational study among the Polish patients confirm the clinical efficacy of 8 weeks treatment with budesonide MMX 9 mg in the induction of remission in patients with mild to moderate UC, especially in add-on therapy. The beneficial clinical effect was obtained irrespective of the time when budesonide MMX was added to the therapeutic process with 5-ASA. There were observed also a beneficial therapeutic effect when budesonide MMX was used in monotherapy. Improvement of the quality of life among observed patients was demonstrated.

On the basis of the results and the statistical analysis the following conclusions were made:

1. Clinical remission in 55.9% of patients in the Polish population confirms the legitimacy of budesonide MMX use as add-on to 5-ASA therapy for treatment of mild to moderate UC.
2. In add-on therapy cohorts, clinical remission was achieved in 55,5% and 70,4% of patients and complete symptoms resolution in 51,6% and 55,6% of patients, but without statistically significance between cohorts, suggesting that the addition of budesonide MMX may be effective regardless of the period after which the dose of 5-ASA was increased to induce UC remission.
3. A high percentage of patients in cohort 3, who achieved clinical remission - 40.9% and complete symptoms resolution - 54.5%, indicates that the use of budesonide MMX may also be clinically effective in monotherapy.
4. The improvement of the quality of life in the SIBDQ questionnaire from 40 of 56 points confirms that the use of budesonide MMX in patients with active mild to moderate UC may have a beneficial effect on the daily functioning of patients.