Streszczenie pracy doktorskiej lek. Romy Herman

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Fyderek

Promotor pomocniczy: dr Stanisław Pieczarkowski

Temat pracy doktorskiej: *„Magnetic resonance enterography and clinimetric methods in monitoring Lesniowski-Crohn disease treatment in pediatric patients"*

***(„Wartość enterografii rezonansu magnetycznego i metod kliniczno-laboratoryjnych w monitorowaniu pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna")* – cykl publikacji**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit o złożonej i nie w pełni poznanej etiologii. Proces chorobowy często prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń przewodu pokarmowego, a u pacjentów pediatrycznych dodatkowo do zaburzeń tempa wzrastania i procesu dojrzewania płciowego. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na ChLC wśród dzieci oraz wyraźną tendencję do obniżania się wieku wystąpienia pierwszych objawów. Prezentacja kliniczna ChLC i jej przebieg różnią się u dorosłych i u dzieci, dlatego stworzono specjalne, przeznaczone dla populacji pediatrycznej narzędzia klinimetryczne oceny fenotypu (klasyfikacja paryska) i aktywności klinicznej choroby [Pediatric Crohn's Disease activity index (PCDAI) i zmodyfikowany wskaźnik (wPCDAI) oraz Mucosal Inflammation Nonivasive Index (MINI)]. Standardy diagnostyczne ChLC (zmodyfikowane kryteria Porto 2014) obejmują: wykluczenie przyczyn infekcyjnych zapalenia jelit, laboratoryjną ocenę morfologii, odczynu Biernackiego (OB), białka C-reaktywnego (CRP) i albuminy w surowicy oraz kalprotektyny w kale, badania endoskopowe (gastroduodenoskopia i ileokolonoskopia z oceną histopatologiczną wycinków) oraz badania obrazowe (enterografia rezonansu magnetycznego (MRE). Dla powyższych metod diagnostycznych stworzono skale oceniające stopień aktywności schorzenia. Wybór metody leczenia zależy od holistycznej oceny zaawansowania choroby, która oparta jest także na wynikach określonych z pomocą wyżej wymienionych skal klinimetrycznych. Z uwagi na brak możliwości leczenia przyczynowego stosowane współcześnie sposoby leczenia mają na celu uzyskanie remisji schorzenia, definiowanej jako remisja śluzówkowa lub pełnościenna zapalenia, zapobieganie powikłaniom i progresji choroby, utrzymanie prawidłowego rozwoju fizycznego i godnej jakości życia. Postępowanie terapeutyczne obejmuje leczenie żywieniowe, terapię przeciwzapalną, immunosupresyjną i leczenie biologiczne.

Aby ocenić wartość metod kliniczno-laboratoryjnych oraz enterografii rezonansu magnetycznego w monitorowaniu dzieci z ChLC, przeprowadzono systematyczną analizę piśmiennictwa oraz zaprojektowano badanie obserwacyjne. Rozpoczęcie realizacji projektu było poprzedzone uzyskaniem zgody Komisji Bioetycznej.oraz zaprojektowaniem Clinical Report Form (CRF). Stworzono prospektywną bazę danych dla dzieci zakwalifikowanych do badania. Do badania włączeni zostali pacjenci pediatryczni z rozpoznaną (na podstawie kryteriów Porto 2014) ChLC, leczeni w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia w Instytucie Pediatrii UJCM w Krakowie w latach 2015–2017. Następnie prowadzono 1,5-roczną systematyczną obserwację i kontrolę stanu pacjentów (follow-up). Ewaluacja nasilenia aktywności choroby była wykonywana w momencie rozpoznania, po 6–12 tygodniach od włączenia leczenia indukującego remisję, po 1–1,5 roku od ustalenia rozpoznania oraz w trakcie każdej hospitalizacji związanej z badaniami kontrolnymi i zaostrzeniami choroby podstawowej.

W pierwszej kolejności oceniano wartość kliniczną nowo powstałej (2020 rok) nieinwazyjnej skali służącej do oceny stopnia zapalenia śluzówki jelita: Mucosal Inflammation Noninvasive Index (MINI). Spośród 60 kolejnych nowo rozpoznanych przypadków ChLC do badania włączono 55 dzieci, które spełniły określone kryteria. Wykazano, iż MINI koreluje pozytywnie zarówno ze skalą endoskopową SES-CD, jak i z dotychczas stosowaną skalą PCDAI. Dodatkowo ustalono próg punktowy w skali MINI, który w populacji naszych pacjentów wskazywał na ciężką postać choroby, definiowaną jako ± 16 pkt w skali SES-CD (z czułością 90% i specyficznością 50%). Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że nowo powstała skala MINI może być brana pod uwagę jako nieinwazyjne narzędzie klinimetryczne do oceny stopnia stanu zapalnego śluzówki w nowo rozpoznanych przypadkach pacjentów pediatrycznych z ChLC.
Następnie ewaluacji poddano znaczenie metod kliniczno-laboratoryjnych (MINI, PCDAI i kalprotektyny) w monitorowaniu skuteczności indukcji remisji u dzieci z ChLC. Indukcja opierała się głównie na wyłącznym leczeniu żywieniowym trwającym 6–8 tygodni. Na kolejnym etapie określano liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń ChLC w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego. Spośród 55 pacjentów 31 ukończyło 6–8 tygodni wyłącznego leczenia żywieniowego. U 24 (77%) pacjentów uzyskano remisję kliniczną. U dzieci, u których obserwowano remisję kliniczną, MINI uległo istotnemu statystycznie obniżeniu z 19 pkt do 12 pkt. Zarówno dla MINI, jak i kalprotektyny oznaczanych po indukcji obserwowano wysoką czułość i swoistość diagnostyczną dla niepowodzenia leczniczego [AUC: 0,899 (95% CI: 0,737–1,000) i 0,762 (95% CI: 0,570–0,954)]. Dodatkowo 25 (80,6%) pacjentów ukończyło roczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia żywieniowego. W wyniku przeprowadzonej analizy potwierdzono skuteczność MINI jako narzędzia do monitorowania odpowiedzi na indukcję remisji. Wykazano również, iż w przeciwieństwie do kalprotektyny wynik MINI po zakończeniu indukcji może mieć wartość prognostyczną dla utrzymywania się remisji klinicznej w ciągu roku od zakończenia leczenia żywieniowego.
W celu oceny wartości enterografii rezonansu magnetycznego (MRE) przeprowadzono analizę piśmiennictwa. Na podstawie przeglądu 316 prac z bazy PubMed (styczeń 2008 – listopad 2021) dotyczących indeksów aktywności ChLC używanych w enterografii rezonansu magnetycznego stwierdzono, iż dotychczas jedynie cztery skale były stosowane u dzieci: Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS), visual analogue scale (VAS).
Badania dotyczące wykorzystania indeksów oceny aktywności choroby w MRE przeprowadzone w ciągu ostatnich 13 lat wykazały korzyści płynące z zastosowania tych skal zarówno w procesie diagnostycznym, jak i monitorowaniu efektu terapeutycznego. Wiele z nich koreluje z endoskopowymi (Simple Endoscopic Score – SES-CD) oraz klinicznymi (PCDAI) skalami oceny aktywności choroby. Indeksy pozwalają na obiektywną, systematyczną i wystandaryzowaną ocenę zaawansowania choroby u dzieci. Niestety, dotychczas nie została stworzona skala przeznaczona dla pacjentów pediatrycznych, jednak prowadzone są badania w tym celu (Pediatric Inflammatory Crohn's MRE Index – PICMI).
W Polsce możliwość refundacji niektórych form terapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależy m.in. od liczby punktów przyznanych w skalach oceniających aktywność choroby (PCDAI). Prawidłowa ocena zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, a następnie odpowiedzi na leczenie jest kluczowa dla utrzymania remisji

śluzówkowej i pełnościennej, zapobiegania powikłaniom i niepełnosprawności. Poszukuje się prostych, intuicyjnych i jak najmniej inwazyjnych metod oceny aktywności choroby, ponieważ częsta ocena aktywności za pomocą badań endoskopowych jest u dzieci trudna do realizacji i obarczona ryzykiem powikłań (z uwagi na konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego). Przedstawione wyniki dotyczące nowych, nieinwazyjnych metod oceny aktywności ChLC mogą przyczynić się do ułatwienia podejmowania decyzji klinicznych, zmniejszenia częstości wykonywania inwazyjnych procedur diagnostycznych u dzieci oraz pomóc w efektywnym monitorowaniu aktywności choroby.

Summary

Crohn's disease (CD) is a type of inflammatory bowel disease (IBD). It is a chronic transmural disorder that may affect any segment of the gastrointestinal tract. CD pathogenesis is not fully understood and involves a complex interplay over time between genetic, epigenetic, immunological and microbiological mechanisms affected by exposure to triggering factors. Although IBD is usually diagnosed in young adults, the rate of pediatric diagnosis has steadily been increasing over the recent years. Studies show that an early onset of CD has a different disease pattern and more aggressive evolution compared to adult onset. Therefore, clinimetric methods assessing disease phenotype (The Paris Classification) and disease activity in pediatric patients (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI; Mucosal Inflammation Noninvasive Index – MINI) were created. According to the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2014 revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents, an accurate diagnosis of IBD should be based on the following data: past medical history, physical and laboratory examination (with the exclusion of enteric infections), esophagoduodenoscopy (EGD), ileocolonoscopy with histology and imaging of the small bowel. For the above-mentioned diagnostic procedures, specific activity scores were invented. Studies have demonstrated a lack of correlation between clinical symptoms and disease activity, therefore achieving mucosal healing (MH) and transmural healing (TH) is nowadays the most eligible therapeutic goal. Ileocolonoscopy remains the gold standard in assessing MH, however, the use of ileocolonoscopy in pediatric patients is fraught with several limitations. Therefore**,** surrogate markers of MH are investigated. In adult as well as in pediatric population of patients, the correlation between endoscopic scores, imaging scores and clinical activity scores are inconclusive, yet the score derived from these scales (PCDAI) may imply further management. In Poland, PCDAI is one of the inclusion criteria to the National Health Fund Therapeutic Program for the biological treatment (Infliximab, Adalimumab) of pediatric patients.

Our study aimed to assess the utility of magnetic resonance enterography (MRE) and clinimetric methods in monitoring Lesniowski-Crohn disease treatment in pediatric patients.

This preliminary, observational, single-centre research involved 60 consecutive newly diagnosed CD pediatric patients (diagnosed between 2015 and 2017 at the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, University Children's Hospital of Cracow, Poland). The study was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University, Krakow (No: 122.6120.52.2015). The obtained results were published in a series of articles in 2021-2022.

In the first publication we examined the relationship between the Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD), the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), laboratory findings and the newly developed MINI index. Our analysis revealed a strong positive correlation between MINI and PCDAI and a moderate positive correlation between MINI and SES-CD. We also established that the MINI score of 17 points or more indicated severe CD defined as SES-CD ≥16 points (with sensitivity of 90% and specificity of 50%). The study showed that the newly developed MINI index is a simple and intuitive clinimetric score which can be useful in assessing mucosal inflammation among newly diagnosed CD pediatric patients.

The aim of the second publication was to evaluate MINI as a tool for assessing the effectiveness of induction of remission. The primary objective of this study was to compare the MINI and

fecal calprotectin (FC) pre- and post-induction therapy with exclusive enteral nutrition (EEN) in children who achieved and those who did not achieve a clinical response defined as reduction in PCDAI score of ≥12 points. The secondary objective involved finding associations between the post-EEN MINI score, post-EEN FC and the number of exacerbations of CD during one-year follow-up. Data from 31 children who completed 6-8 weeks of EEN were analyzed. As many as 24 (77%) children responded to EEN. In responders we observed a significant decrease of the MINI score from 19 to 12 points. The diagnostic accuracy of post-EEN MINI and post-EEN fecal calprotectin (FC) for treatment failure were AUC: 0.899 (95% CI: 0.737-1.000) and 0.762 (95% CI: 0.570-0.954), respectively. In the follow-up of 25 patients (80,6%), the post-EEN MINI score of 13 points predicted CD relapse (87,5% sensitivity; 64,7% specificity) while FC had no prognostic value. This result shows that MINI is a simple, noninvasive, clinimetric tool that allows for tight monitoring of induction therapy in pediatric CD patients. The decrease of MINI by fewer than 4 points during EEN is prognostic for an unfavorable treatment outcome. Overall, post-EEN MINI performed better as a prognostic factor of CD relapse than FC.

The aims of the last publication were threefold: to objectively compare different MRE scoring systems for Crohn's disease activity in the pediatric population, to show the strengths and weaknesses of these systems and to evaluate their usefulness in pediatrician's clinical practice. Following the PubMed database literature search (January 2008 – November 2021), out of 316 research papers, 10 original papers about MRE-CD activity indexes were included in the analysis. Four MRE-based scoring systems were discussed: the Magnetic Resonance Index of Activity (MARIA), the Crohn's Disease Magnetic Resonance Imaging Index (CDMI), the Magnetic Resonance Enterography Global Score (MEGS) and the visual analogue scale (VAS). The review revealed that over the last 13 years, studies have proved that MRE-based CD activity indexes correspond with endoscopic findings and clinical scores of CD activity. They integrate imaging findings in a systematic and reproducible manner and help to standardize measured outcomes in clinical trials and academic research.

The last decade brought a shift in therapeutic goals in pediatric CD, from symptom control to mucosal and transmural healing. What is more, complete MH after EEN induction predicts sustained remission. To date, studies in children and in adults have shown the overall superiority of composite scores (including FC, biochemical inflammatory markers and the activity score assessed with PCDAI or with the Crohn's Disease Activity Index – CDAI) over individual items such as CRP or calprotectin alone in indicating mucosal inflammation. The results from a series of articles presented above confirm this hypothesis. Both MRE-based CD activity indices as well as newly developed noninvasive activity scores are helpful during the clinical decision-making process and may contribute to effective and tight monitoring of pediatric patients with Crohn's disease.