

تأثير التنوع الوراثي على الاستجابة لدواء الفيدوليزوماب لدى
المصابين بأمراض الأمعاء الالتهابية

إعداد

دعاء عمر عنبر سري

رسالة مقدمة لإستكمال متطلبات الحصول على درجة الدكتوراة (علم الأدوية الإكلينيكي)

إشراف

أ.د/ سمير الحارثي

د/ محمود موصلي

أ.د/ عمر سعادة

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية

٢٠٢٣ م - ١٤٤٤ هـ

المستخلص

المقدمة

المقدمة ومشكلة الدراسة: الفيديوليزوماب هو جسم مضاد أحادي النسيلة مضاد للإنيتيجرين (ألفا ٤ بيتا ٧) يستخدم لعلاج داء الأمعاء الالتهابية من المتوسطة إلى عالية الشدة. الهدف من هذه الدراسة هو الكشف عن مدى فعالية دراسة مستوى الفيديوليزوماب في الدم للتنبؤ بالنتائج السريرية قصيرة المدى (أي في الأسبوع الرابع عشر)

المنهج المتبع للدراسة: تضمنت هذه الدراسة الاستباقية مجموعة مكونة من ستة عشر مريضاً (١٢ مريضاً القولون التقرحي، و٤ مريضاً الكرونز) اللذين لديهم تشخيص مؤكد لإصابتهم بمرض داء الأمعاء الالتهابية. جميع المرضى في الدراسة لم يتلقوا علاج الفيديوليزوماب من قبل. قمنا بإجراء اختبار الإليزا لقياس أدنى وأعلى مستوى لدواء الفيديوليزوماب في الدم في الأسابيع ٠،٢،٦، ٠،٠، ٠،٢، ٠،٤، ٠،٦، ٠،٨، ٠،٩، ١،٠، ١،٢، ١،٤ عن طريق قياس النتائج السريرية باستخدام نقاط تستخدم عادة لقياس الاستجابة في مرضى القولون التقرحي وتسمى نقاط مايو، وفي مرضى الكرونز تم قياس الاستجابة عن طريق استخدام نتيجة نشاط المرض السريري ومؤشر هارفي برادشو.

ملخص النتائج: في الأسبوع السادس لوحظ إستجابة ١٤ مريضاً من أصل ١٦ لعلاج الفيديوليزوماب، وتحققت الإستجابة ل ٧ من المرضى (٤١٪) وتم التشافي في ٧ من المرضى الآخرين (٤١٪). في الأسبوع الرابع عشر، لاحظ ٩ مرضى (٥٢،٩٪) من أصل ١٦ مريضاً الاستجابة للعلاج، ولوحظ التشافي في ٥ من المرضى (٢٩،٤٪)، بينما تمت الإستجابة السريرية لعدد ٤ (٢٣،٥٪). الإستجابة السريرية في الأسبوع الرابع عشر ارتبطت بشكل كبير مع متوسط مستوى الفيديوليزوماب في الأسبوع السادس لدى المستجيبين (٢٥،١ ميكروغرام/مل / ٩،٥٪ فاصل ثقة ١٦،٥-٤٢،٩) مقارنة بغير المستجيبين (٧،٧ ميكروغرام/مل / ٩،٥٪ فاصل ثقة: ٦،٦-١٠،٦) ($p = 0.002$). حدد تحليل منحنى مشغل جهاز الاستقبال أن المرضى الذين لديهم مستوى قياس الفيديوليزوماب < ٨ ميكروغرام / مل في الأسبوع السادس سوف يستجيبون للعلاج على فترة قصيرة الأجل (الأسبوع الرابع عشر). أظهر مؤشر كتلة الجسم والجنس ارتباطاً معنوياً بمستويات الأدنى للفيديوليزوماب ($p = 0.002$ ، $p = 0.003$ على التوالي) ولم نجد أي متغيرات أخرى مشتركة مرتبطة بمستوى الدواء في أي نقطة زمنية تم فحصها. ٣٧،٥٪ من المرضى لديهم بيانات متاحة عن الإستجابة عن طريق عينات الأنسجة في الأسبوع الرابع عشر، وحقق ٤ منهم (٢٥٪) إستجابة بناء على درجة مؤشر روبرت النسيجي وحقق ٢ منهم على الشفاء النسيجي وفقاً لتسجيل نقاط مايو.

الخلاصة: في هذه الدراسة الواقعية المرتقبة، توقعنا قياسات مستوى الفيديوليزوماب المبكرة في الأسبوع السادس في مرضى داء الأمعاء الالتهابية إلى إستجابة سريرية على المدى القصير في الأسبوع ١٤.

الكلمات المفتاحية: رصد مستويات العلاج في الدم، القولون التقرحي، الفيديوليزوماب، حركية الدواء، داء الكرونز

**Pharmacogenomics Of Vedolizumab in
Inflammatory Bowel Disease**

**By
Doaa Omar Anbarserry**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of
Doctor of Philosophy in Medical Sciences
(Clinical Pharmacology)**

**Supervised By
Prof. Sameer Alharthi
Dr. Mahmoud Mosli
Prof. Omar Saddah**

**FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
SAUDI ARABIA
1444 H / 2023 G**

Abstract

Background & Aims Vedolizumab is an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody used to treat moderate-to-severe inflammatory bowel disease (IBD). The aim of the study was to assess the effectiveness of the induction of vedolizumab trough level in predicting short-term (week 14) clinical outcomes, and variables that affect the response on Saudi Arabian patients.

Methods This prospective, real-life observational study included a total of 16 consecutive patients (4 Crohn's disease [CD] and 12 ulcerative colitis [UC]) with a confirmed diagnosis of IBD and generally naïve to receiving vedolizumab therapy. Using ELISA assay, vedolizumab induction trough and peak levels were measured at weeks 0, 2, and 6. The follow-up assessment was at week 14, where clinical outcomes were measured using the partial Mayo score for UC, and the Crohn's disease activity score (CDAI), and the Harvey Bradshaw index (HBI) for CD.

Results At week 14, 9 patients (52.9%) out of 16 patients demonstrated response to therapy; clinical remission was reported in 5 patients (29.4%), and in 4 cases, a clinical response was noted (23.5%). Clinical remission at week 14 was linked significantly with week 6 median vedolizumab levels in responders (25.1 $\mu\text{g/ml}$ 95% CI: 16.5-42.9) compared to non-responders (7.7 $\mu\text{g/ml}$, 95% CI: 4.6-10.6) ($P = 0.002$). Receiver operator curve (ROC) analysis at week 6 identified a cut-off $> 8.00 \mu\text{g/mL}$ for short-term clinical remission. Also, at week 14, Body Mass Index (BMI) and gender significantly correlated with week 6 vedolizumab trough levels ($P = 0.02$, $P = 0.03$, respectively). No other independent covariates correlated with drug levels at any time point examined.

Conclusions: Week 6 early vedolizumab trough level measurements in IBD patients predicted short-term week 14 clinical remission. At week 6, vedolizumab trough levels $> 8.00 \mu\text{g/ml}$ may represent a potential drug concentration target to achieve short-term clinical remission.

Keywords: Therapeutic drug monitoring; Ulcerative colitis; Vedolizumab; Pharmacokinetics; Crohn's disease