



Duální biologická terapie současný pohled



PAVEL WOHL
IKEM





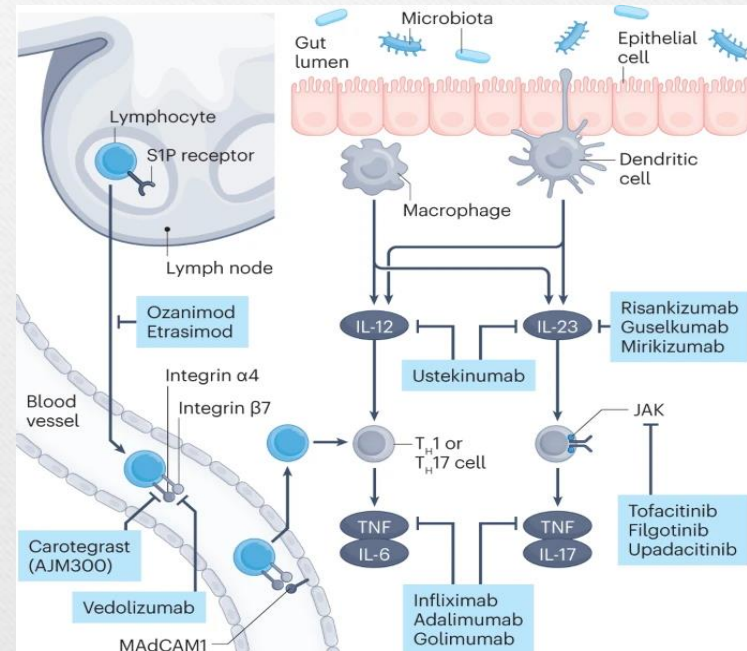
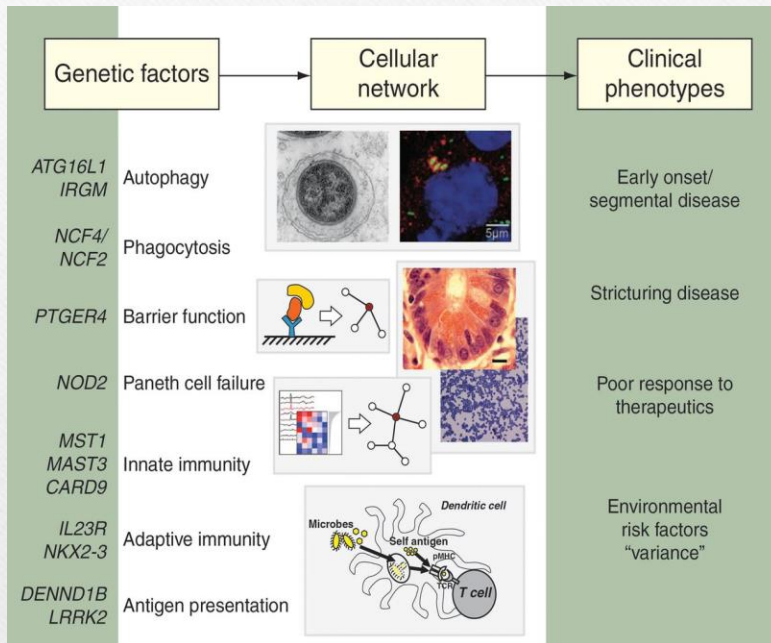
Úvod



- Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou heterogenní autoimunitní střevní onemocnění, jejíž etiologie není zatím jednoznačně objasněna.
- Mezi IBD řadíme Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC).
- Tzv. nedeterminovaná kolitida stojí na pomezí CN a UC.
- V širším smyslu mezi ně navíc můžeme řadit i mikroskopické kolitidy.
- Incidence UC v ČR je 3–5/100 000, prevalence 21–47/100 000.
- Incidence CN je v ČR 1–2/100 000, prevalence 11–22/100 000.
- Předpoklad: v 2030 až 78 000 !

Patogeneze IBD

- UC a CN vznikají v důsledku porušení geneticky determinované slizniční rovnováhy mezi mohutným imunitním systémem střeva a obrovským luminálním antigenním potenciálem mikrobiálním a potravinovým. Různé fenotypové projevy IBD

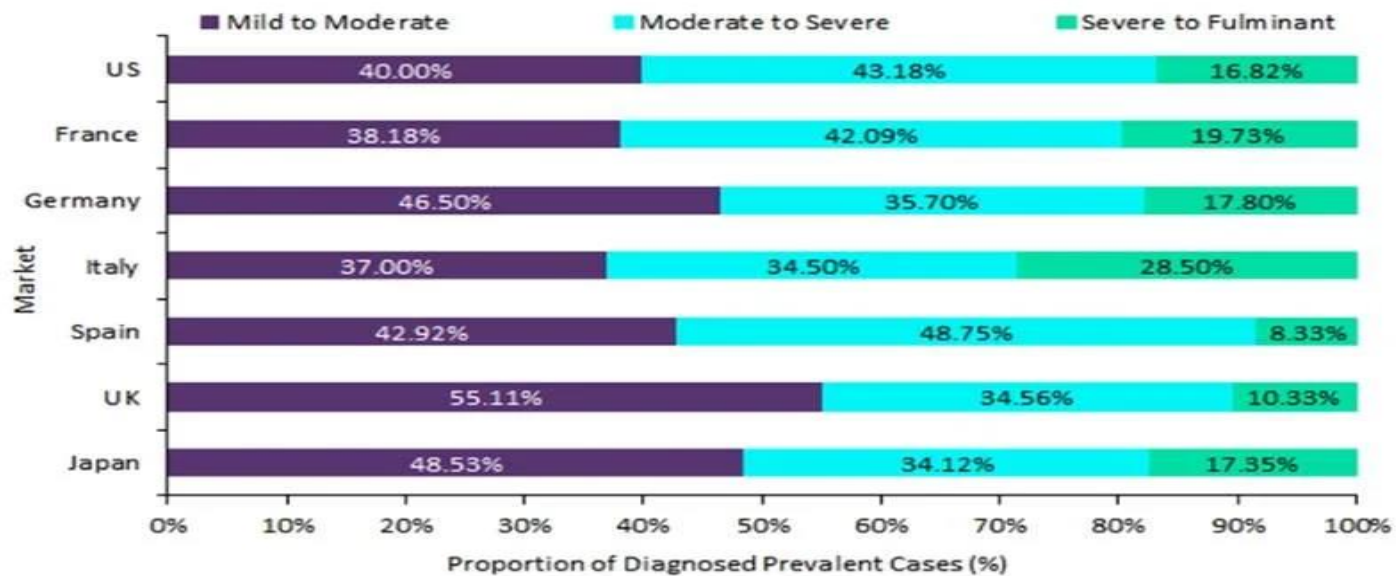


Klinický obraz IBD

| | Typical UC features | Typical CD features |
|-----------------------------|--|--|
| Clinical | <ul style="list-style-type: none"> • Frequent small-volume diarrhea with urgency • Predominantly bloody diarrhea | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea accompanied by abdominal pain and malnutrition • Abdominal mass • Perianal lesions |
| Endoscopic and radiological | <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse superficial colonic inflammation • Involvement of rectum, but this can be patchy • Shallow erosions and ulcers • Spontaneous bleeding | <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuous transmural asymmetric lesions • Mainly involving ileum and right-sided colon • Cobblestone appearance • Longitudinal ulcer • Deep fissures |
| Histopathological | <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse inflammation in mucosa or submucosa • Crypt architecture distortion | <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatous inflammation • Fissures or aphthous ulcers can be seen; often transmural inflammation |
| Serological markers | <ul style="list-style-type: none"> • Antineutrophil cytoplasmic antibodies | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> and other antibodies to microbial antigens |

Kolik je těžkých průběhů IBD ?

Figure 1: 7MM, Diagnosed Prevalent Cases of CD by Severity, Both Sexes, All Ages, 2016



- **ASUC** - acute severe ulcerative colitis - 1 ze 4 nemocných (až 34%)

EXTRAINTESTINÁLNÍ KOMPLIKACE

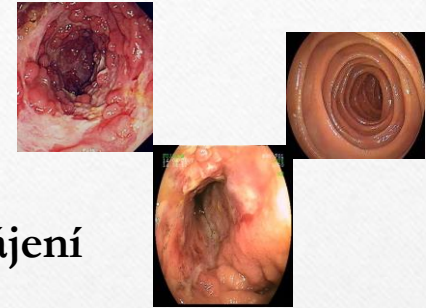
součástí závažnosti IBD i rozvahy

Classification of EIM

| | | |
|--|--|---|
| Extraintestinal immune-related manifestations of IBD | <ul style="list-style-type: none">• arthritis• erythema nodosum• pyoderma gangrenosum• aphthous stomatitis• iritis/uveitis | <ul style="list-style-type: none">• the same pathogenic mechanism• associated with intestinal inflammatory activity |
| Autoimmune disorders associated to IBD | <ul style="list-style-type: none">• ankylosing spondylitis• primary sclerosing cholangitis• polymyositis• primary biliary cirrhosis• alopecia areata• thyroid disease | <ul style="list-style-type: none">• major susceptibility to autoimmunity• independent of IBD |
| Extraintestinal complications | <ul style="list-style-type: none">• osteoporosis• biliary/urinary lithiasis• anemia• tromboembolic events• amyloidosis• fatty liver | <ul style="list-style-type: none">• metabolic or anatomical abnormalities due to IBD• inflammatory activity• medication use• poor nutrient intake/absorption |

Terapie a CD

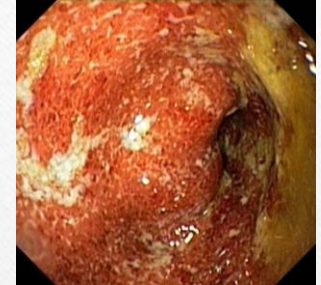
modifikace průběhu onemocnění – časné zahájení
BT - střevní i mimostřevní problematika



- Léčba spočívá v navození klidové fáze (remise), v terapii relapsů a léčbě komplikací. Enterální a parenterální terapie. TPN
- **Rizikové onemocnění CN v mladém věku, s postižením tenkého střeva (nejen terminálního ilea) nebo s těžkým postižením orální části GIT u CN a také perianální postižení**
- Klinická odpověď - mukózní hojení – modifikace choroby
- Většina strategií je směřována na CN, UC se dá vyřešit chirurgicky

Terapie a UC

modifikace průběhu onemocnění – časné zahájení
BT - střevní i mimostřevní problematika



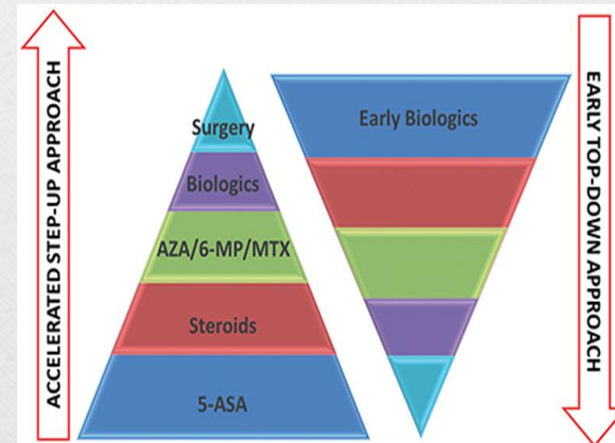
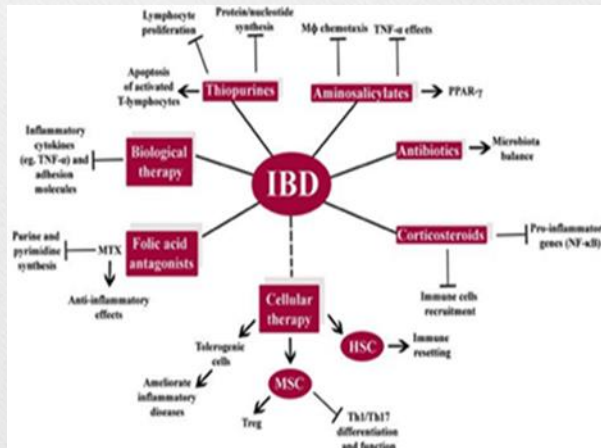
U UC jsou rizikovými faktory těžšího průběhu :

- pozitivní rodinná anamnéza
- mužské pohlaví
- refrakterní proktitida, extenzivní kolitida, trvání choroby déle než 10 let
- přítomnost PSC. (PSC-UC)
- vysoká zánětlivá aktivita onemocnění a nutnost kortikosteroidů nebo hospitalizaci
- **Klinická odpověď - mukózní hojení – modifikace choroby**

Současná léčba IBD



- Terapie - kortikoidy, imunomodulátory a 5-ASA...
- BT představuje jeden z největších pokroků současné klinické gastroenterologie. Z širšího pohledu rozumíme BT aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce. Časné podání BT



Indikace BT



CN: Střední a vysoká aktivita CN

Peri-anální píštěle

Kortikodependentní průběh CN

UC: **Střední a vysoká aktivita**

Záchranná terapie u UC s vysokou aktivitou

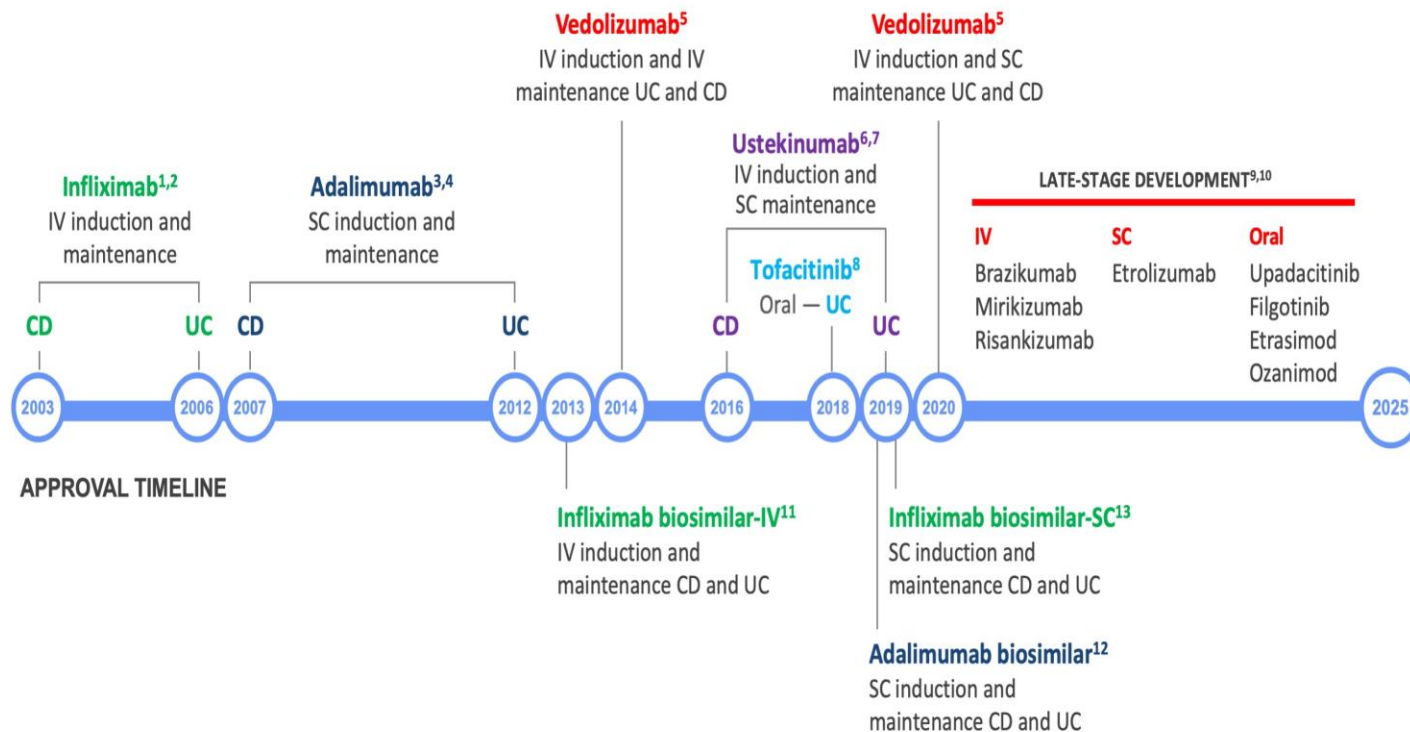
Kortikodependentní průběh UC

Mimostřevní indikace :

pyoderma gangrenosum, erytéma nodosum, leukocytoklastická vaskulitida)
oční (iridocyklitida, recidivující episkleritida) kloubní (enteropatická artritida
koincidující ankylózující spondylitida, sakroileitidou, revmatoidní artritida



Advances in IBD therapy have provided patients and healthcare providers with a wealth of treatment options



CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IV, intravenous; SC, subcutaneous; UC, ulcerative colitis.

1. P&T Community. 21 May 2003. 2. P&T Community. 9 Mar 2006. 3. Abbott. 11 Apr 2012. 4. Abbott. 30 Aug 2012. 5. Takeda. 28 May 2014. 6. Johnson & Johnson. 11 Nov 2016. 7. Johnson & Johnson. 21 Oct 2019.

8. Pfizer. 1 Aug 2018. 9. Pérez-Jeldres T, et al. Front Pharmacol. 2019;10:212. 10. Rawla P, et al. J Inflamm Res. 2018;11:215-26. 11. Cision PR Newswire. 10 Sep 2013.

12. Sandoz. 27 Jul 2018. 13. Nadpara N, et al. Dig Dis Sci. 2020;10.1007/s10620-020-06471-4.



A. Crohn' disease

| Naïve luminal CD, induction (bio-native, post OP) | and maintenance (NB: best strategy: using the same agent) | Prior response to infliximab (LOR) | Prior failure to Anti-TNF agents (1-2x) (PNR) | Prior failure of Vedolizumab | Age >65 , comorbidities (safety aspects data) | Pregnancy (based on current data) | Extraintestinales manifestations | Fistulizing disease |
|---|---|------------------------------------|---|------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| IFX * | ADA | ADA | USTE | IFX | USTE VEDO | CZP | IFX | IFX * |
| ADA* | USTE USTE IFX VEDO | VEDO USTE | VEDO | USTE ADA | ADA CZP IFX | IFX ADA | ADA CZP | ADA * |
| VEDO | CZP | CZP | | CZP | | VEDO USTE | USTE USTE | USTE CZP |
| CZP | | | | | | | VEDO | VEDO |

Based on AGA technical review (Singh *et al.*, 2021) and recommendations and meta-analyses mentioned previously in the article; * ideally in combination therapy with azathioprine or methotrexate (or antibiotics, for fistula) , mostly for a duration of 6 months. LOR, loss of response; PNR, primary non response. Disclaimer: overall low certainty of evidence (GRADE) due to serious imprecision, intransitivity.

IFX, infliximab ; ADA, adalimumab; CZP, certolizumab pegol; USTE, ustekinumab; VEDO, vedolizumab

B. Ulcerative colitis

| Naïve luminal UC, induction (bio-native,) | and maintenance (NB: best strategy: using the same agent) | Prior response to infliximab (LOR) | Prior failure to Anti-TNF agents (1-2x) (PNR) | Prior failure of Vedolizumab | Age >65 , comorbidities (safety aspects data) | Pregnancy (based on current data) | Extraintestinales manifestations | Pouchitis (based on current data) |
|---|---|------------------------------------|---|------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| IFX* | VEDO | GOL | USTE | IFX | USTE VEDO | IFX | IFX | VEDO |
| VEDO | IFX | ADA | VEDO | USTE | GOL GOL IFX ADA | ADA GOL | GOL | ADA |
| USTE | | | | | | | ADA | IFX |
| GOL | GOL USTE | USTE VEDO | | ADA | | USTE VEDO | USTE | USTE |
| ADA | ADA | | | | | | VEDO | GOL |

Based on guidelines, national recommendations and meta-analyses mentioned previously in the article; * ideally in combination therapy with azathioprin (or antibiotics, for fistula). Disclaimer: overall low certainty of evidence.

IFX, infliximab; ADA, adalimumab; GOL, golimumab; USTE, ustekinumab; VEDO, vedolizumab



Nežádoucí účinky terapie

- Alergické reakce závažné 1%, (5-13%)
- Malignity (hepatosplenickým lymfom, kožní nemelalomové až 4x vyšší riziko)
- Infekce TBC 110/100000, HBV
- Seps, absces, oportunní infekce Autoimunitní NÚ, kloubní, kožní...až 20 % Lupus-like, psoriasiformní, zvýšení autoprotilátek..
- DBT kolem 30 %, SAE kolem 5 %

Hodnocení léčby a nežádoucí účinky



- Indukční fáze 8-12. týden
- Klinický obraz, CRP, calprotektin, ASCA...
- Zobrazovací metody - sonografie, endoskopie, MR...
- CD indexy SES-CD/ CDEIS, UC- MAYO skóre

Predikce

- CD – PATH (pouze v USA, klinické serologické genetické, NOD2)
- CD8 lymfocyty IBD 1 a IBD 2 – IBD 1 agresivnější průběh
- CDST - Clinical Decision Support tool - stanovení 5 prediktorů u léčby vedolizumabem
- Genové signatury, regulační dráhy T lymfocytů

Současnost a poněkud méně naplněná očekávání

- Současná léčba je stále ne - moc efektivní ...
- Klinická remise „jen“ u 50 %
- Celkem až 50 % v průběhu času ztratí odpověď na BT
- Roční ztráta odpovědi 20-30 % nemocných
- 20 % nemá odpověď na indukci

Intenzifikace BT



Zjištění příčiny zhoršení/ relapsu – infekce ?

Zkrácení doby

IFX : 8 týdnů – 6 týdnů

ADA : 14 dnů - 7 dnů

VEDO: 1 M, sc. 1 T

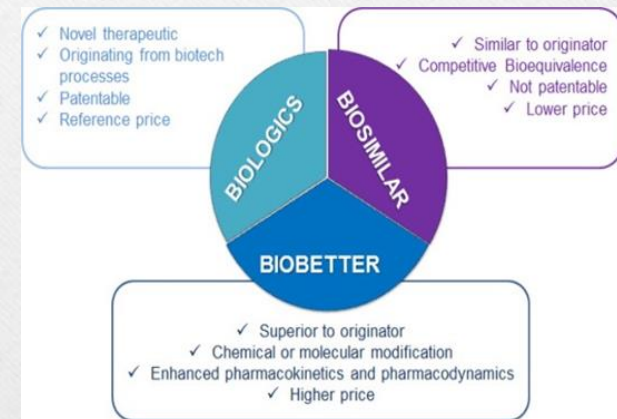
Navýšení dávky

IFX : 5 mg /kg --- 7,5 mg/kg 10 mg/kg

ADA : 80 mg

Kombinace obou

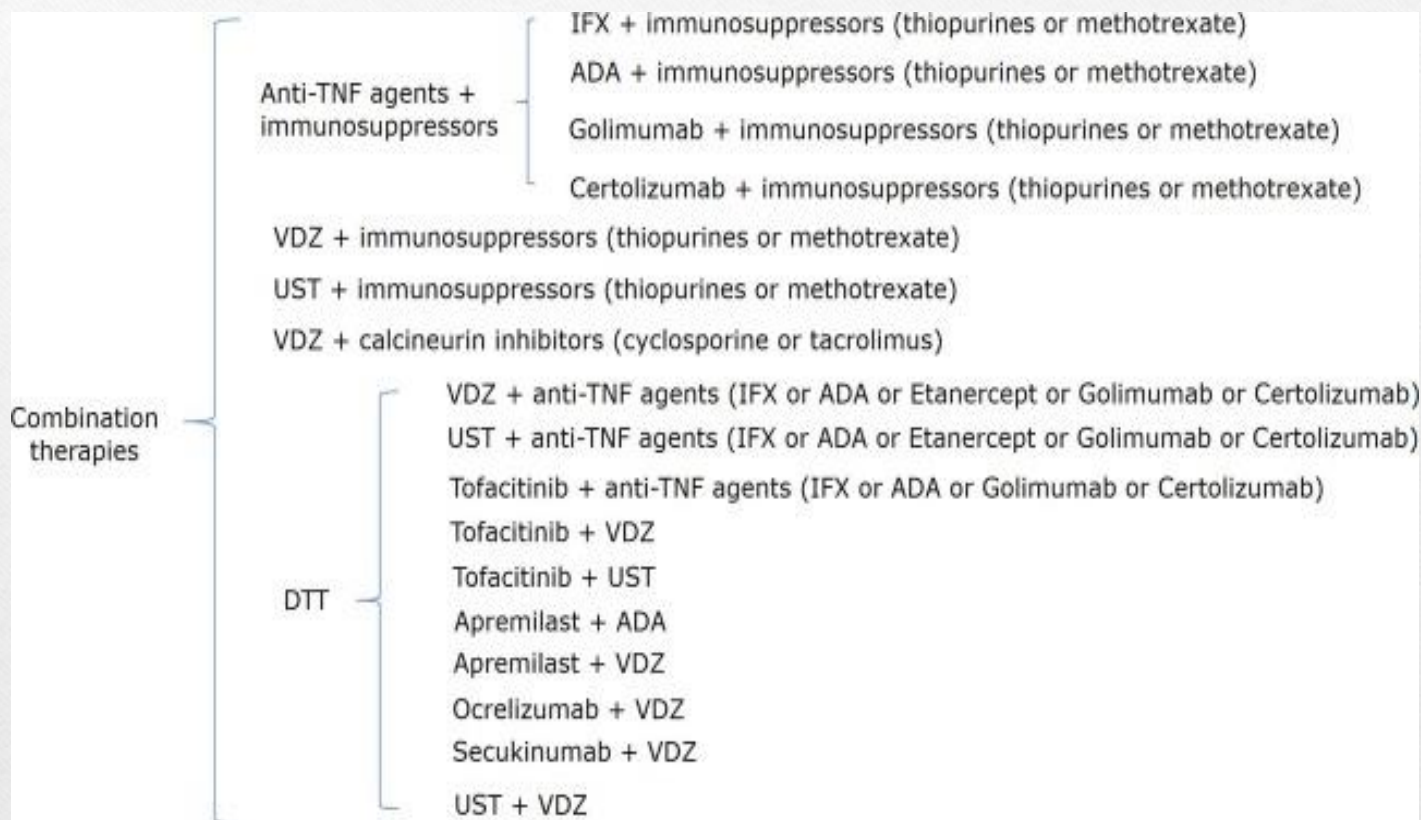
- Jiná léková skupina anebo převedení na **biobetter** : IFX i.v. na IFX s.c.



Duální terapie

2007 první studie s DBT

Sands et al. TNF + antintegrin



Možnosti DT a DBT

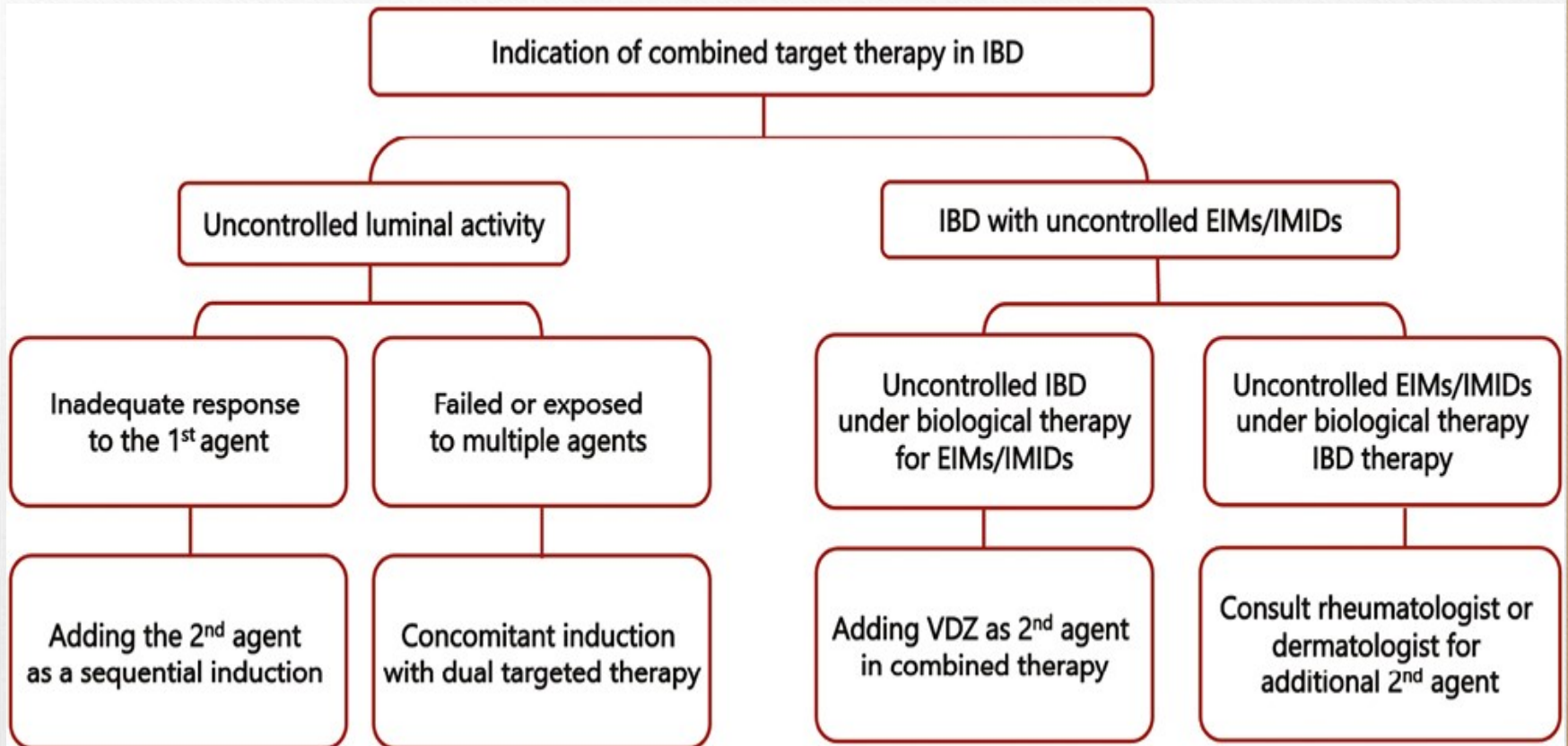
- **Biologické a inovativní molekuly**
 - 1) kombinace 2 nezávislých mechanismů (TNF + AZA)
 - 2) kombinace s překryvným mechanismem TNF s JAK nebo anti-IL 12/23 nebo IL 23
 - 3) částečný překryv TNF nebo anti- L-12/23 s antiintegriny nebo modulátory S1P
 - 4) komplementární mechanismus za současného akceptovatelného bezpečnostního rizika

Kombinace DBT – současné možnosti

Table 2. Possible combination therapy options in IBD

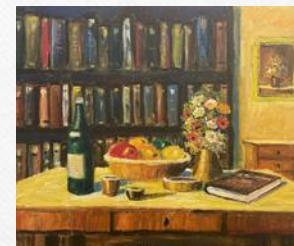
| | Anti-TNF | Selective anti-integrin | Anti-IL 12/23 | Anti-IL 23 | Systemic JAK inhibitor | Local JAK inhibitor | S1P1 modulator |
|-------------------------|----------|-------------------------|---------------|------------|------------------------|---------------------|----------------|
| Anti-TNF | — | Yes | ? Yes | ? | No | Yes | ? Yes |
| Selective anti-integrin | Yes | — | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Anti-IL 12/23 | ? Yes | Yes | — | — | ? No | Yes | ? |
| Anti-IL 23 | ? | Yes | — | — | No | Yes | ? |
| Systemic JAK inhibitor | No | Yes | No | No | — | No | ? Yes |
| Local JAK inhibitor | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | — | Yes |
| S1P1 modulator | ? Yes | Yes | Yes | Yes | No | Yes | — |

Indikace DBT



DBT

účinnost



| | VEDO + UST | TNF+VEDO | TNF +USTE | VEDO + TOFA |
|-------------------------|---------------|-------------|--------------|----------------|
| Klin. odpověď | 80 % | 50 % | 44 % | - |
| Klin. remise | 57 % | 29 % | 57 % | - |
| Endo odpověď | 76 % | 58% | 33 % | 67 % |
| Endo remise | 25 % | 25 % | 33 % | - |
| Nežádoucí účinky | 18 % | 19 % | - | - |

DBT

studie 2024



- **Sands, 2007 CD** n= 79
IFX + NATA v 2, 6 a 10 T 15%, 23% a 36 %
- **Colombel 2022 CD** n=55
VEDO + ADA+ MTX, klinická remise 54 %, endoskopická 34 %
- **VEGA - Feagen 2023** n= 214 UC
GUS + GOL W12 klinická odpověď 83 %, endo 49 %
- **DUET CD i UC** 715 + 550 pacientů
výsledky 2024



Závěr



- Biologická léčba zlepšuje a ovlivňuje průběh nemocných s IBD (slizniční hojení a setrvalá hluboká remise)
- Anti TNF - infliximab- stále nejdůležitější a nejúčinnější biologikum a to i v kombinaci
- Duální biologická léčba u refrakterních onemocnění a EIM
- Nejčastější kombinace : Vedolizumab + Ustekinumab a Infliximab + Vedolizumab
- Časná léčba IBD - modifikace průběhu onemocnění

Ale na zázračnou léčbu nejen v léčbě IBD čekáme.....