



PRIMÁRNÍ NEODPOVÍDAVOST NA ANTI-TNF TERAPII

Kučerová L., Zbořil V., Prokopová L., Dujsíková H.
III. Interní gastroenterologická klinika, FN Brno a Lékařská fakulta MU
Přednosta Prof. MUDr. A. Hep, CSc.



F FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

Téměř třetina pacientů indikovaných k anti-TNF terapii na tuto léčbu nezareaguje - absence stádia klinické remise a známek slizničního hojení

PRIMÁRNÍ NON-RESPONDENCE

- Po iniciaci léčby: **IFX** v průběhu prvního 8-týdenního intervalu
ADA Po podání první cyklické dávky 40mg
- 10-30% pacientů s CD, až 40% pacientů s UC

SEKUNDÁRNÍ NON-RESPONDENCE

- ztráta odpovědi nastupuje v průběhu terapie - postihne více než 50% pacientů, v průběhu 12-ti měsíců od iniciace v 23-46%

LOR (loss of response)

PROBLÉM DEFINICE

◎ ECCO workshop:

Hyams, J.: REACH study group. Gastroenterology, 2007, 132:863-873

Allez, M.: J Crohns Colitis, 2010, 4:355-366

➤ reaktivace závažných symptomů po navozené remisi

➤ vzestup CDAI ≥ 70 bodů

◎ jiná definice:

Karmir

Gisber

de Ridder L.: Inflamm Bowel Dis 2008, 14,: 353-8

V průběhu 1.roku anti-TNF terapie:

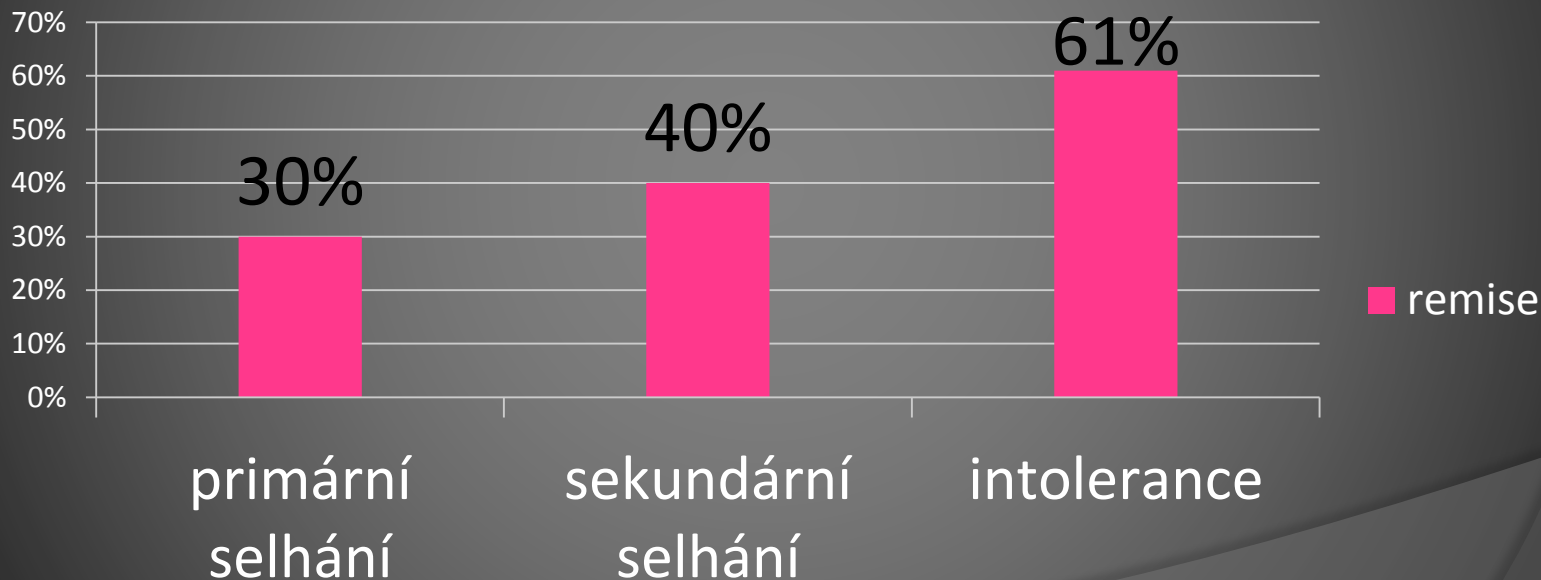
- 23-46% nezbytnosti eskalace
- 5-13% nezbytnosti přerušení léčby

➤ nezbytnost eskalace dávek / switch / ukončení léčby / chirurgická léčba

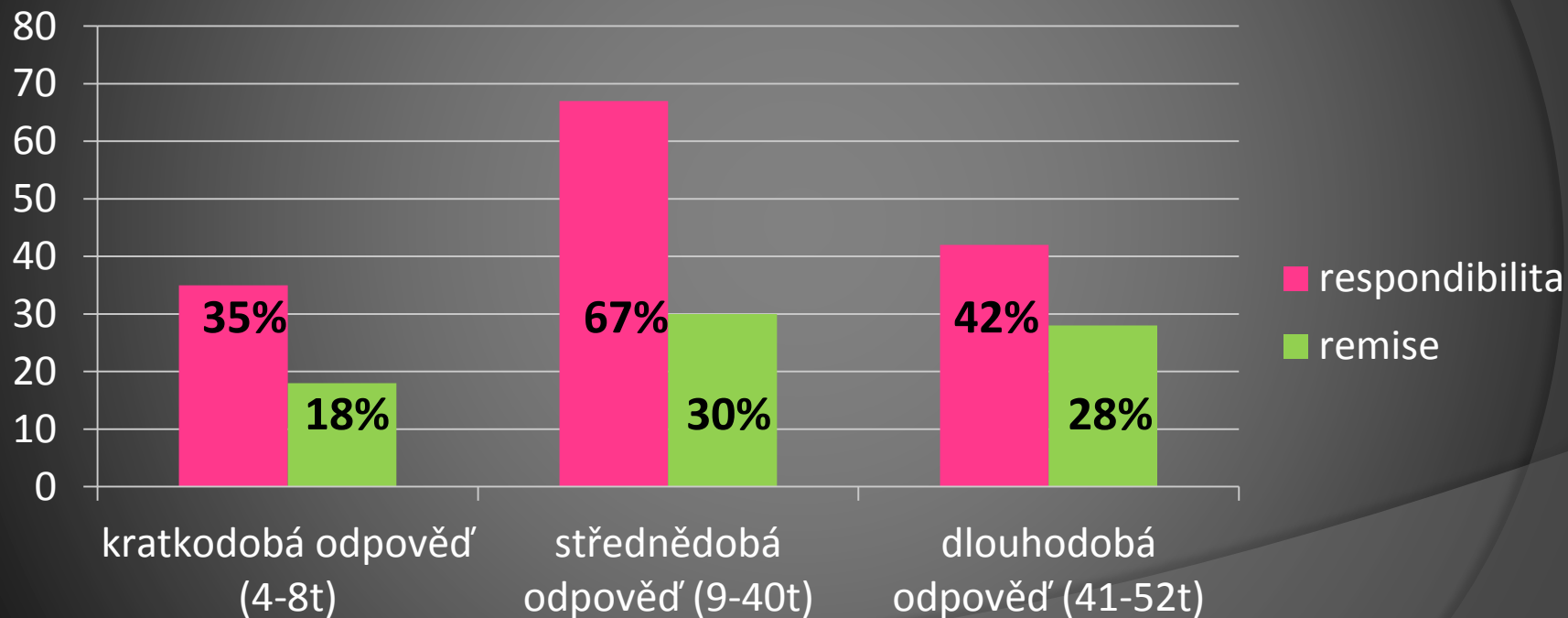
důvod

?

Indikace **Switch** na jiný anti-TNF α preparát



Switch primární neodpovídavost na anti-TNF α

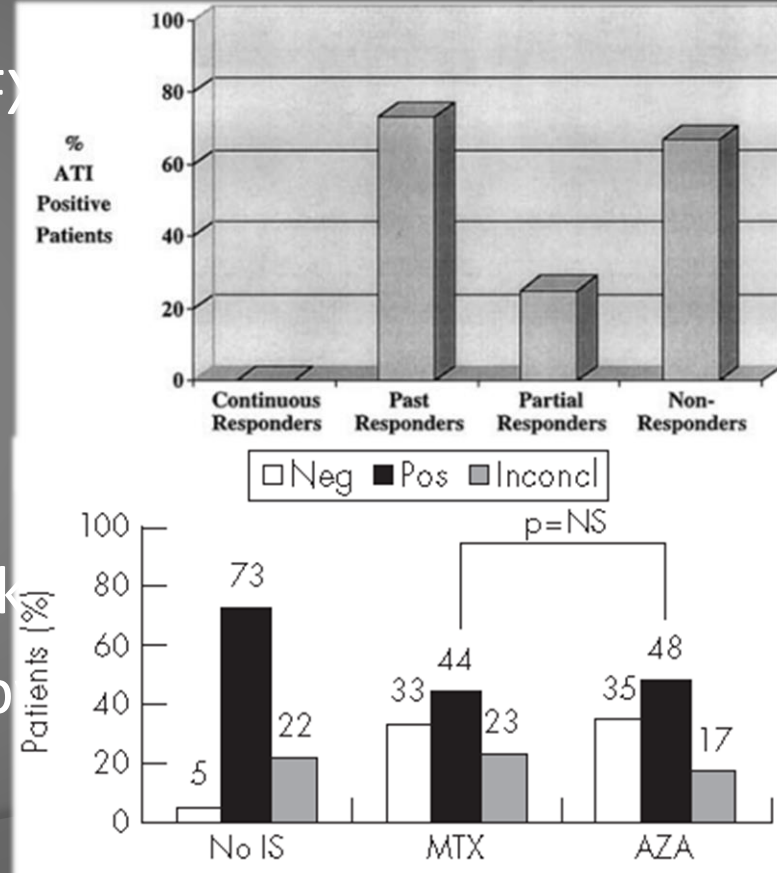


Prediktory selhání odpovědi

- ⊙ Doba trvání choroby, věk, anamnesa kouření
- ⊙ Lokalizace postižení, přítomnost striktur
- ⊙ Markery zánětu (CRP < 5mg/l u responderů 2t po iniciaci)
- ⊙ Nutriční stav pacienta, těžký akutní průběh
- ⊙ Souběžná, či předchozí terapie (GCS, CyA) x konkomitantně IS
- ⊙ Koinfekce (CMV, Clostridium Difficile)
- ⊙ Genetické faktory – slizniční genová exprese (OPG, stanniocalcin-1, IL11, cyklooxygenasa 2b....)

Prediktory selhání odpovědi

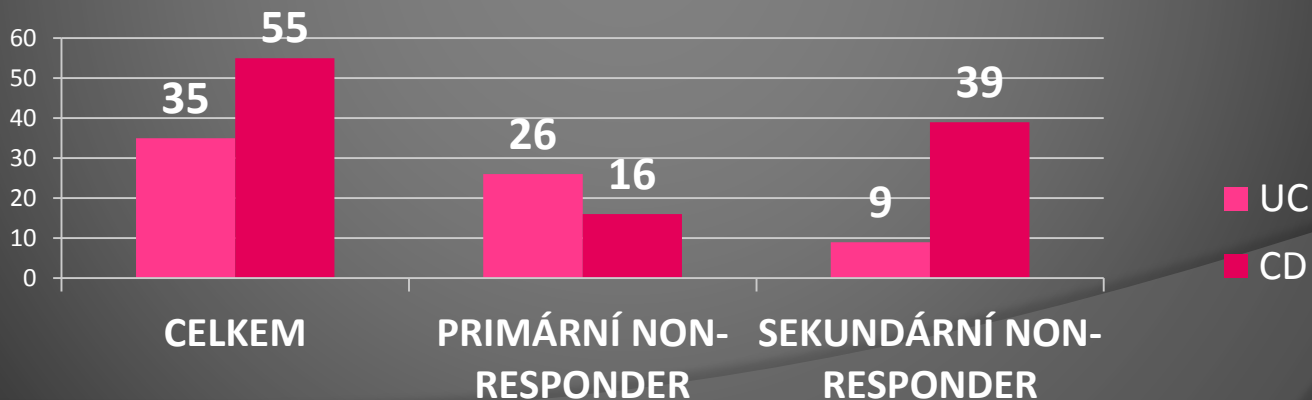
- Formace ATI/ATA (+ pokles hladiny IF)
- Konkomitativní IS terapie redukuje riziko tvorby ATI/ATA
- Příznivá odpověď thiopurin-naivních
- Při tvorbě protilátek - efekt switch
- Při nízké hladině biologika – efekt eskalace
- Premedikace HCT snižuje riziko tvorby ATI/ATA
- cílem steroid-free remise



- Predikce nepříznivé prognózy nemoci
= benefit časně zahájení anti-TNF th.

Soubor

	celkem	primární non-responder	sekundární non-responder
UC	35	26	9
CD	55	16	39
celkem	90	42	48



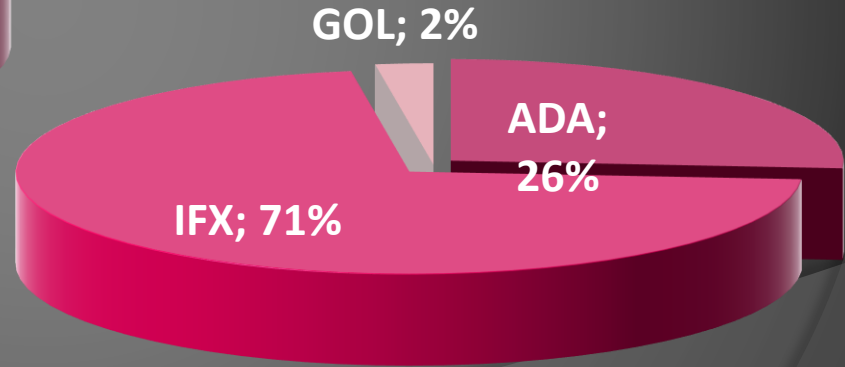
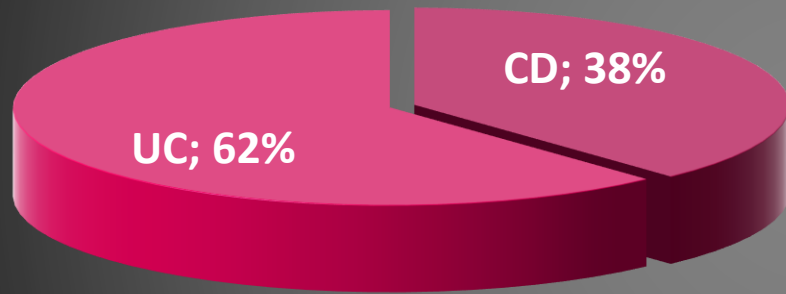
Metodika

- Retrospektivní analýza primárních non-responderů biologické léčby
- Bez odpovědi po podání 1-2 dávek anti-TNF
- Bez efektu eskalace či switch
- Všichni pacienti byli operováni
- Hodnocení:
 - sérových parametrů zánětu a nutrice
 - lokalizace postižení
 - konkomitanti terapie

Soubor dat – PRIMÁRNÍ NON-RESPONDEŘI

celkem primární non-repondeři	42
muži / ženy (%)	24 (54) / 18 (43)
průměrný věk (roky)	38
trvání choroby (roky)	5,7
kouření (%)	9 (21)
CD /UC (%)	16 (38) / 26 (62)
IFX / ADA / GOL	30 (71) / 11(26) / 1(2)
počet dávek v průměru	4,07

Soubor dat – PRIMÁRNÍ NON-RESPONDEŘI



VÝSLEDKY I.

Lokalizace postižení

pankologické	80%	33
levostranné postižení	5%	2
ileocékum	2%	1
perianální	12%	5

Fulminantní průběh 3 pacienti

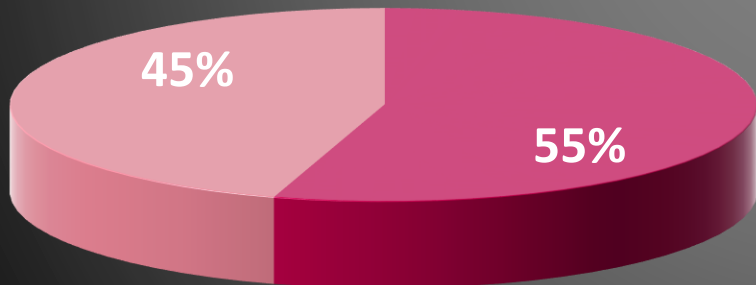


VÝSLEDKY II.

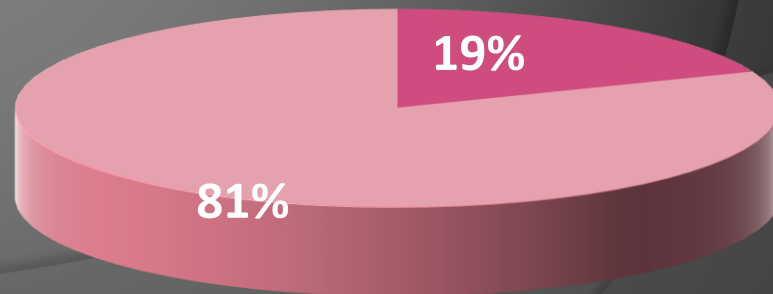
eskalace - switch

eskalace / bez eskalace (%)	23 (55) / 19 (45)	
switch (%)	8 (19)	7x na ADA / 1x na IFX
eskalace po switch	3 (38)	2x ADA / 1x IFX

■ eskalace ■ chirurgie



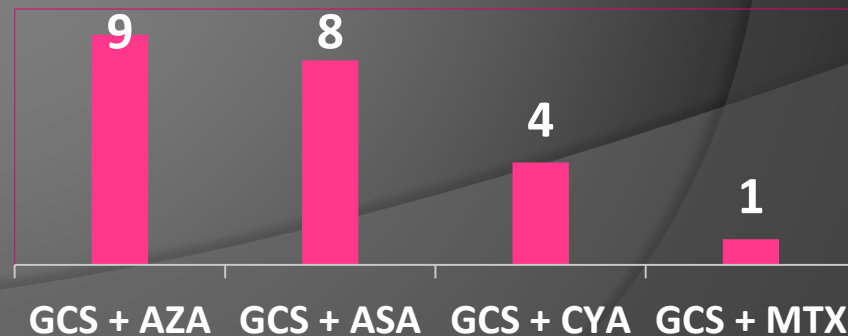
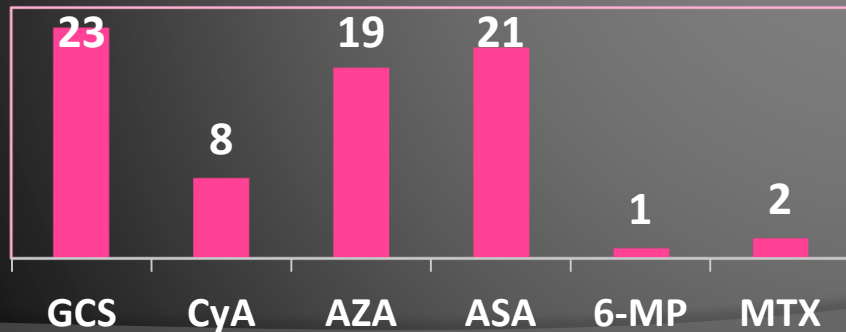
■ switch ■ chirurgie



VÝSLEDKY III.

konkomitantní terapie

GCS (%)	23 (55)
CyA (%)	8 (19)
AZA (%)	19 (45)
ASA (%)	21 (50)
6-MP (%)	1 (2)
MTX (%)	2 (5)
IS naivní (%)	7 (17)



VÝSLEDKY IV.

kortikoterapie v době anti-TNF iniciace

kortikoterapie v době iniciace anti-TNF (%)	23 (55)
dependence /rezistence (%)	12 (53) / 5 (22)
dávka Prednisonu (mg)	30
doba CGS terapie (měsíce)	14

VÝSLEDKY V.

laboratorní výsledky

CRP průměr (mg/l)	29,8
CRP > 5mg/l (%)	34 (89)
Albumin průměr (g/l)	30,6
Albumin < 34 g/l (%)	29 (69)
CB průměr (g/l)	59,9
CB < 64 g/l (%)	22 (52)
Hb průměr (g/l)	94,6
Hb < 120 g/l (%) ženy, 135 g/ (%) muži	38 (90)
Koinfekce Clostridium difficile (pac.)	2
Albumin před operací –průměr (g/l)	28,2

ZÁVĚR I.

- Celkem jsme analyzovali průběh neúspěšné anti-TNF léčby u 90 pacientů
- Primární selhání anti-TNF léčby v našem souboru postihlo 47% z celkového počtu operovaných pacientů s IBD
- Dominantní bylo primární selhání anti-TNF léčby při UC (26 pacientů / 62%)
- Z predikčních faktorů se uplatnily: extenzivní UC, GCSdependence hypoalbuminémie, zvýšené CRP, koincidence s infekcí *Cl.difficile*
- Řešení primární anti-TNF rezistence eskalací dávky vstupního preparátu bylo nutné u 23 pacientů, nicméně bez efektu
- Řešení primární anti-TNF rezistence switchem na jiný preparát bylo nutné u 8 pacientů. Těmto pacientům bylo poté podáno v průměru 5 dávek druhého biologika, eskalace druhého biologika byla nutná u 3 pacientů
- Chirurgické řešení bylo nezbytné v U VŠECH PACIENTŮ

ZÁVĚR II.

Ve skupině rizikových pacientů preferujeme:

- ⦿ Monitoraci pacientů s vysokými parametry zánětu, malnutricí, kortikorezistencí či kortikodependencí
- ⦿ Vyloučit koincidiující infekci
- ⦿ Neotálet s časným zahájením anti-TNF léčby u rizikových pacientů
- ⦿ V případě neodpovídavosti na 1-2 dávky anti-TNF realizovat switch, pokud dovolí klinický stav pacienta

DĚKUJI ZA POZORNOST