

Lekarz Magdalena Wlazło

**„Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej
terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u
dzieci”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Pracę wykonano w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń
Odżywiania i Pediatrii

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska

Warszawa, 2024

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi prof. dr hab. n.med. Jarosławowi Kierkusiowi za opiekę merytoryczną i wsparcie w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej.

Chciałabym również podkreślić szczególną rolę wszystkich współautorów publikacji i podziękować za zaangażowanie oraz nieustanne wsparcie w proces tworzenia pracy naukowej. Ich wiedza i doświadczenie stanowiły istotny wkład w jej treść.

Spis treści

I.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	4
II.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	8
III.	SŁOWA KLUCZOWE W JĘZYKU POLSKIM I ANGIELSKIM	11
IV.	WYKAZ SKRÓTÓW	12
V.	TEKST PRACY	13
1)	WSTĘP	13
2)	CELE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	16
3)	PRZYJĘTE ZAŁOŻENIA	16
VI.	WYKAZ PUBLIKACJI	17
VII.	WYNIKI – OMÓWIENIE ARTYKUŁÓW WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY ...	19
1)	OMÓWIENIE PUBLIKACJI NUMER 1.1	19
2)	OMÓWIENIE PUBLIKACJI NUMER 1.2	21
3)	OMÓWIENIE PUBLIKACJI NUMER 2.1	24
4)	OMÓWIENIE PUBLIKACJI NUMER 2.2	24
VIII.	OGRANICZENIA WYNIKÓW BADANIA RETROSPEKTYWNEGO	26
IX.	WNIOSKI	27
X.	WYKAZ TABEL I RYCIN	28
XI.	PIŚMIENNICTWO	29
XII.	PUBLIKACJE	36
XIII.	OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	64

I. Streszczenie w języku polskim

Nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) to termin używany głównie w odniesieniu do chorób o podłożu autoimmunologicznym, które charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym w przewodzie pokarmowym. Od kilku lat obserwujemy w populacji pacjentów pediatrycznych nagły wzrost zapadalności na dwie najlepiej poznane jednostki chorobowe z kręgu NZJ: choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC). [1] Zjawisko to jest związane z wysoko przetworzoną żywnością i środowiskiem życia, a także nieprawidłową odpowiedzią układu odpornościowego na mikrobiom komensalny. [2] Predyspozycje genetyczne mogą mieć duże znaczenie w rozwoju NZJ, zwłaszcza u najmłodszych pacjentów. [3] Mimo trwających badań ich etiologia nie została jeszcze w pełni poznana. Aktualnie leki stosowane w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit to: preparaty zawierające kwas 5-aminosalicylowy, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne i immunomodulujące oraz coraz częściej leki biologiczne i małowczątkowe. Podstawowym celem terapeutycznym jest wywołanie i utrzymanie remisji. W populacji pediatrycznej leczenie z użyciem glikokortykosteroidów może powodować długotrwałe skutki uboczne, takie jak zahamowanie wzrostu, osteopenia i patologiczne złamania, dlatego tak istotne jest poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych form leczenia u pacjentów pediatrycznych z najcięższym przebiegiem nieswoistych chorób zapalnych jelit. [4,5]

Chorzy spełniający kryteria rozpoczęcia terapii z lekiem biologicznym, stanowią grupę pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem choroby, u których zawiodła terapia konwencjonalnymi lekami. U tych pacjentów istnieje wysokie ryzyko interwencji chirurgicznej, co może skutkować przedłużeniem czasu hospitalizacji i pogorszeniem jakości życia. Szersze zastosowanie leków biologicznych jako elementu postępowania w chorobach zapalnych jelit niesie za sobą wiele korzyści, zarówno biorąc pod uwagę skuteczność jak i bezpieczeństwo długoterminowej terapii. Jednak u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, standardowa jednolekowa terapia lekiem biologicznym pozwala osiągnąć remisję kliniczną jedynie u 40% badanych po 1 roku leczenia. [6,7]

Aktualne doniesienia z uznanych ośrodków leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, dały nadzieję na możliwość łączenia dwóch leków biologicznych z dobrym efektem terapeutycznym i niskim odsetkiem działań niepożądanych. Taki schemat leczenia znalazł zastosowanie również w leczeniu pacjentów Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii.

Zasadniczym celem rozprawy doktorskiej jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania łączonej terapii biologicznej u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

Rozprawa doktorska pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci” stanowi cykl publikacji monotematycznych, dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych w tym opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR).

W pierwszym opublikowanym artykule pt. „**Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit**” podsumowano przegląd literatury zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, u których zastosowano w leczeniu podwójną terapię biologiczną. W pracy uwzględniono informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz schematów leczenia łączoną terapią biologiczną w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Druga publikacja miała na uwadze zebranie i usystematyzowanie dostępnych danych naukowych na temat zastosowania połączenia leków biologicznych u dzieci. Artykuł pt. „**Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature**” stanowi przegląd piśmiennictwa w tym opisy przypadków, serię przypadków klinicznych oraz badanie retrospektywne. W publikacji opisano zastosowanie schematów leczenia, remisję wolną od przyjmowania glikokortykosteroidów, poprawę kliniczną według pediatrycznych skal aktywności choroby (PCDAI oraz PUCAI), a także wyniki badań endoskopowych. Podsumowanie materiałów źródłowych wykazało, że podwójna terapia biologiczna daje możliwość uzyskania remisji klinicznej i endoskopowej u pacjentów opornych na standardowe leczenie farmakologiczne. Stosowanie dwóch leków biologicznych o odmiennym mechanizmie działania jest efektywną formą terapii, jednak ze względu na ograniczoną ilość doniesień naukowych ta opcja terapeutyczna wymaga dalszych badań z randomizacją nad bezpieczeństwem leczenia. W pracy oryginalnej pt. „**Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study**” przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej czternaściorga pacjentów w trakcie leczenia w schemacie podwójnej terapii biologicznej w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Publikacja dotyczyła wczesnej obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do podwójnej terapii biologicznej (indukcja remisji). Po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w analizie uwzględniono: dane demograficzne, przebieg choroby u dzieci, w tym zastosowanie

wcześniejszych terapii oraz przebyte operacje, zmianę wykładników stanu zapalnego (OB, CRP) i stężenia kalprotektyny w kale, pediatryczne skale aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI) i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI) oraz dostępne wyniki badań endoskopowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna po indukcji remisji. U dziesięciorga dzieci (73%) uzyskano poprawę kliniczną w pediatrycznej skali aktywności choroby PCDAI/PUCAI po 4 miesiącach od dołączenia drugiego leku biologicznego. Ponadto siedmiu (47%) pacjentów osiągnęło remisję kliniczną po 4 miesiącach terapii. W artykule pt. „ **Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period**” ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z dwoma lekami biologicznymi u dwudziestu dziewięciu pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem NZJ w 12-miesięcznej obserwacji. Analizie podlegały dane demograficzne, czas trwania choroby i dotychczasowego leczenia, porównanie obrazu endoskopowego przed kwalifikacją do podwójnej terapii biologicznej oraz po 12 miesiącach od włączenia leczenia, a także ocena wykładników stanu zapalnego i oznaczenia kalprotektyny w kale. Pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie remisji klinicznej po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły uzyskania odpowiedzi klinicznej bez stosowania glikokortykosteroidów, zmniejszenie stężenia kalprotektyny w kale o 50% podczas 12 miesięcznej obserwacji oraz oceny endoskopowej aktywności choroby. Remisję kliniczną ocenioną na podstawie skal aktywności choroby (wPCDAI/PUCAI) osiągnęło odpowiednio trzynastu (45%) i dwunastu (41%) pacjentów po 4 i 12 miesiącach stosowania podwójnej terapii biologicznej. Odpowiedź kliniczną uzyskało szesnastu (55%; 9 UC; 7 CD) i dwunastu (41% 7 UC; 5 CD) chorych według skali (wPCDAI/PUCAI), odpowiednio po 4 i 12 miesiącach obserwacji. Mediana kalprotektyny w kale zmniejszyła się istotnie statystycznie pomiędzy wartością wyjściową, a 12 miesiącem obserwacji. Dziesięciu pacjentów (34%) wykazało remisję endoskopową w kontrolnej kolonoskopii. W trakcie badania u pięciu pacjentów (17%; 3 UC, 2 CD) zgłoszono poważne działania niepożądane, które obejmowały ropień poślądka, zaburzenie czynność nerek, kardiomiopatię rozstrzeniową w trakcie infekcji COVID-19, niedrożność jelit i zakrzepicę żył głębokich.

Analiza danych dotyczących stosowania podwójnej terapii biologicznej u dzieci z rozpoznaniem choroby zapalnej jelit potwierdza, że jest to skuteczna opcja leczenia dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, oporną wobec wcześniejszych terapii.

Udowodniono skuteczność tej terapii u pacjentów, którzy utracili odpowiedź lub nie wykazali odpowiedzi na leczenie trzema i więcej lekami biologicznymi.

Ryzyko działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych nie odbiega w sposób istotny od ryzyka podczas stosowania leków biologicznych w monoterapii.

Konieczne są dalsze badania prospektywne nad bezpieczeństwem i skutecznością połączenia dwóch leków biologicznych. Decyzję o kwalifikacji do terapii i wybór schematu leczenia należy rozważyć indywidualnie wobec każdego pacjenta.

II. Streszczenie w języku angielskim

Inflammatory bowel disease (IBD) is a term used primarily to refer to autoimmune diseases characterized by chronic inflammation in the gastrointestinal tract. For several years, we have seen a sudden increase in the incidence of two of the best-known IBD entities in the pediatric patient population: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). [1] This phenomenon is related to highly processed food and living environment, as well as an abnormal immune system response to the commensal microbiome. [2] Genetic predisposition may be important in the development of IBD, especially in the youngest patients. [3] Despite ongoing research, the etiology of inflammatory bowel disease is not fully understood yet. Current drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease include 5-aminosalicylic acid preparations, glucocorticosteroids, immunosuppressive and immunomodulatory drugs, and, increasingly, biologic and small-molecule drugs. The primary therapeutic goal is to induce and maintain remission. In the pediatric population, treatment with glucocorticosteroids can cause long-term side effects such as stunted growth, osteopenia and pathological fractures, which is why it is very important to find effective and safe forms of treatment in pediatric patients with the most severe inflammatory bowel disease. [4,5]

People eligible for biologic therapy, represent a group of patients with a moderate to severe course of the disease in case of whom conventional drug therapy has failed. These patients are at high risk of surgical intervention, which can result in prolonged hospitalization and worsened quality of life. The wider use of biologic drugs as part of the management of inflammatory bowel disease has many benefits, both in terms of efficacy and safety of long-term therapy. However, in patients with severe disease, standard single-drug therapy with a biologic drug achieves clinical remission in only 40% of subjects after 1 year of treatment. [6,7]

Current reports from established Inflammatory Bowel Disease Treatment Centers, the possibility of combining two biologic drugs, may link with a good therapeutic effect and a low rate of side effects. Such a treatment regimen in patients of the Department of Gastroenterology, Hepatology of Nutritional Disorders and Pediatrics was performed with an evaluation of the efficacy and safety.

The primary objective of the dissertation is to analyze the efficacy and safety of combination biological therapy in pediatric patients diagnosed with moderate to severe inflammatory bowel disease. The doctoral dissertation entitled, "Retrospective evaluation of the efficacy and safety of dual biological therapy in inflammatory bowel disease in children" is a series of monothematic publications, two original papers and two review papers, including those

published in international scientific journals indexed in the PubMed database and listed in the Journal Citation Reports (JCR).

The first published article titled „*Dual biological therapy in inflammatory bowel disease*” summarizes the literature review of both adult and pediatric patients who received dual biological therapy. The paper includes information on the efficacy, safety and treatment regimens of combined biological therapy in inflammatory bowel disease. The second publication aimed to collect and systematize the available scientific data on the use of a combination of biologic drugs in children. The article „**Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature**” provides a review of the literature including case reports, a clinical case series and a retrospective study. The publication describes a comparison of the treatment regimens used, glucocorticosteroid-free remission, clinical improvement according to the pediatric disease activity scales (PCDAI and PUCAI), and endoscopic findings. A summary of the source material showed that dual biologic therapy offers the possibility of achieving clinical and endoscopic remission in patients refractory to standard drug therapy. The use of two biologic drugs with different mechanisms of action is an effective form of therapy, but due to the limited number of scientific reports, this therapeutic option requires further randomized studies on the safety of treatment. In the original paper „**Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study**”, a retrospective analysis of the medical records of fourteen patients undergoing treatment in a dual biological therapy regimen in the Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children’s Memorial Health Institute was conducted. The publication focused on the early follow-up of patients qualified for dual biological therapy (induction of remission). 4 months after the implementation of treatment, it was taken into account as such: demographic data, the course of the disease in children, including the use of previous therapies and past surgeries, inflammatory markers (ESR, CRP), fecal calprotectin levels, pediatric scales of Crohn's disease activity (PCDAI), ulcerative colitis (PUCAI), and available endoscopic findings. The primary endpoint was clinical response after induction of remission. 10 children (73% out of 14) achieved clinical improvement on the pediatric PCDAI/PUCAI disease activity score four months after the addition of the second biologic drug. In addition, 7 (47%) patients achieved clinical remission after 4 months of therapy. The article titled „**Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period**” evaluated the efficacy and safety of dual biologic drug therapy in 29

pediatric patients diagnosed with IBD at 12-month follow-up. The retrospective analysis included demographic data, duration of disease and previous treatment, comparison of endoscopic imaging before eligibility for dual biologic therapy and 12 months after treatment initiation, as well as evaluation of inflammatory exponents and fecal calprotectin determinations. The primary endpoint was the achievement of clinical remission 12 months after starting therapy. Secondary endpoints were achievement of clinical response without glucocorticosteroids, a 50% reduction in fecal calprotectin levels at 12-month follow-up, and assessment of endoscopic disease activity. Clinical remission as assessed by disease activity scales (wPCDAI/PUCAI) was achieved by 13 (45%) and 12 (41%) patients after 4 and 12 months of dual biological therapy, respectively. Clinical response was achieved by 16 (55%; 9 UC; 7 CD) and 12 (41% 7 UC; 5 CD) patients according to the (wPCDAI/PUCAI) scales, after 4 and 12 months of follow-up, respectively. Median fecal calprotectin decreased significantly between baseline and 12 months of follow-up. 10 patients (34%) showed endoscopic remission at follow-up colonoscopy. During the study, 5 patients (17%; 3 UC, 2 CD) experienced serious adverse events, including buttock abscess, renal dysfunction, dilated cardiomyopathy during COVID-19 infection, intestinal obstruction, and deep vein thrombosis.

Analysis of data concerning the use of dual biological therapy in children with diagnosed inflammatory bowel disease confirms that this is an effective treatment option for patients with moderate to severe disease, refractory to previous forms of therapy. The efficacy of this therapy has been proven in patients who have lost response or have not shown response to treatment with three or more biologic drugs.

The risk of adverse events, including serious adverse events, does not differ significantly from the risk during the use of biologic drugs in monotherapy.

Further prospective studies on the safety and efficacy of the combination of two biological drugs are necessary. The decision on qualification for therapy and the choice of treatment regimen should be considered individually for each patient.

III. Słowa kluczowe w języku polskim i angielskim

nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, podwójna terapia biologiczna

inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, dual biological therapy

IV. Wykaz skrótów

ADA- adalimumab

CD- choroba Leśniowskiego-Crohna

CRP – białko C-reaktywne

IBD - inflammatory bowel disease– nieswoiste choroby zapalne jelit

Il-12 – interleukina 12

Il-23 – interleukina 23

IFX – infliksymab

NZJ – nieswoista choroba zapalna jelit

OB - odczyn Biernackiego

PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) – pediatryczna skala aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) – pediatryczna skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów

UC- wrzodziejące zapalenie jelita grubego

VDZ- wedolizumab

VEO-IBD - (very early onset inflammatory bowel disease) – bardzo wczesna postać nieswoistej choroby zaplanej jelit (diagnoza przed 6 r.ż)

V. Tekst pracy

1) Wstęp

Nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) to grupa przewlekłych chorób jelit, wśród których najlepiej poznane – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) i choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) przebiegają z okresami zaostrzeń i remisji. Choroby zapalne jelit dotyczą wszystkich grup wiekowych, jednak w ostatnim czasie granica rozpoznawania przesunęła się w kierunku młodszych pacjentów. Ich przewlekły charakter wiąże się z wieloletnią farmakoterapią, hospitalizacjami oraz często leczeniem operacyjnym.

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii jest ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci. Nasze doświadczenia są zgodne z literaturą światową, w której podkreśla się, że objawy kliniczne tej grupy chorób u dzieci są cięższe, zwłaszcza w przypadku VEO-IBD (very early onset inflammatory bowel disease), niż u dorosłych pacjentów. [8] We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w chwili rozpoznania rozległość zmian jest większa u dzieci niż u dorosłych (82% vs 48%). [9] U 46% obserwuje się progresję w kierunku pancolitis (postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w której choroba zajmuje całe jelito grube). Początek wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dzieciństwie znacznie zwiększa ryzyko kolektomii. [9,10] Według danych z 2014 roku ok. 40% pacjentów pediatrycznych będzie wymagało kolektomii w ciągu 10 lat od rozpoznania. Dla porównania problem ten dotyczy jedynie 20% dorosłych pacjentów z UC. [11,12] Mając na uwadze coraz większą zapadalność na nieswoiste choroby zapalne jelit u dzieci oraz ryzyko ciężkiego przebiegu w tej grupie wiekowej, trwają intensywne poszukiwania nowych terapii lekowych dających szansę uzyskania długoletniej remisji.

Pierwsza publikacja dotycząca zastosowania łączonej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit ukazała się w 2007 roku. [13] Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania infliksymabu (chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne IgG1) oraz natalizumabu (rekombinowane humanizowane przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4$). Wykazano, że typ i częstość występowania działań niepożądanych były porównywalne w obydwu grupach – u 27% pacjentów otrzymujących natalizumab + infliksymab oraz u 30% leczonych infliksymabem + placebo. Zgłaszane działania niepożądane w grupach (infliksymab + natalizumab vs infliksymab + placebo) to: bóle głowy (23% vs 22%), zaostrzenie choroby podstawowej (13% vs 7%), nudności (10% vs 11%) i infekcje górnych dróg oddechowych (10% vs 11%). Nie zaraportowano żadnych

zakażeń oportunistycznych ani chorób onkologicznych. Spośród poważnych działań niepożądanych odnotowano u dwóch uczestników badania niedrożność jelit (w każdej z grup u jednego pacjenta). W 2019 r. Bass i Goyal opublikowali opis przypadku 14-letniego pacjenta z klinicznie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych. [14] Po nieskutecznym leczeniu z wykorzystaniem glikokortykosteroidów, azatiopryny oraz dwóch leków biologicznych w monoterapii, do leczenia z wedolizumabem (lek antyintegrynowy – humanizowane przeciwciało monoklonalne, wiążące się swoiście z integryną $\alpha_4\beta_7$) dołączono adalimumab (rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw TNF- α). W trakcie 9 miesięcznej obserwacji nie odnotowano działań niepożądanych. Chłopiec wykazał odpowiedź kliniczną z normalizacją markerów stanu zapalnego i ustąpieniem niedokrwistości oraz znacznym przyrostem masy ciała.

Jednocześnie w wielu Ośrodkach na świecie wyspecjalizowanych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci rozpoczęto schemat leczenia opierający się na dołączeniu do jednego z leków biologicznych, drugiego o odmiennym mechanizmie działania.

W 2023 roku ukazała się retrospektywna, międzynarodowa analiza obejmująca dane z 14 ośrodków zrzeszonych w ramach Pediatric IBD Interest i Porto Group należących do Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN). Do badania obserwacyjnego włączono sześćdziesięciu dwóch pacjentów pediatrycznych (trzydziestu pięciu z chorobą Leśniowskiego-Crohna i dwudziestu siedmiu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) o ciężkim przebiegu, których poddano leczeniu skojarzonemu z wykorzystaniem: infliksymabu, adalimumabu, wedolizumabu oraz ustekinumabu (ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , które z dużą swoistością wiąże się z podjednostką białkową p40, wspólną dla cytokin IL-12 i IL-23), a także z lekiem małocząsteczkowym (tofacytynib-inhibitor kinazy JAK1 i JAK3) przez co najmniej 3 miesiące. Remisję kliniczną zaobserwowano u: 35%, 50% i 63% pacjentów odpowiednio w 3, 6 i 12 miesiącu trwania leczenia. Normalizację białka C-reaktywnego i zmniejszenie stężenia kalprotektyny w kale do $<250 \mu\text{g/g}$ uzyskano odpowiednio u 75% i 64% dzieci po 12 miesiącach obserwacji. U dwudziestu dziewięciu (47%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z czego osiem uznano za poważne. U sześciorga z nich doszło do przerwania terapii. [15] Do poważnych zdarzeń niepożądanych należały: silna reakcja alergiczna w trakcie wlewu dożylnego infliksymabu, zmęczenie i ból głowy po podaży wedolizumabu, ciężkie wykwity skórne, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie tkanki łącznej i ropień skóry oraz

zakrzepica żył głębokich. Co istotne, podobne działania niepożądane obserwujemy również u pacjentów w trakcie monoterapii lekiem biologicznym.

Reasumując, przegląd literatury wskazuje, że połączenie dwóch leków biologicznych, które działają na odmiennie, ukierunkowane mechanizmy pośredniczące w patogenezie choroby zapalnej jelit może być optymalnym postępowaniem terapeutycznym u osób opornych na dotychczasowe terapie.

2) Cele rozprawy doktorskiej

Cel główny:

Zasadniczym celem rozprawy doktorskiej jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania łączonej terapii biologicznej u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

Cele szczegółowe:

1. Ocena korelacji pomiędzy stosowaniem podwójnej terapii biologicznej, a uzyskaniem:
 - a) remisji klinicznej zdefiniowanej jako PCDAI <12,5 pkt lub PUCAI <10 pkt oraz zmniejszeniem stężenia kalprotektyny (FC) w kale do <250 µg/g w co najmniej 12 miesięcznej obserwacji
 - b) odpowiedzi klinicznej bez stosowania glikokortykosteroidów zdefiniowanej jako redukcja w skali PCDAI lub PUCAI o >20 punktów w co najmniej 12 miesięcznej obserwacji
 - c) Poprawy w zakresie wyników badań laboratoryjnych (normalizacja wykładników stanu zapalnego)
 - d) remisji endoskopowej zdefiniowanej jako wynik ≤1 w skali MAYO oraz wynik ≤ 3 w skali SES-CD.
2. Raportowanie i analiza działań niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia.
3. Podsumowanie dostępnych danych na temat stosowania łączonej terapii biologicznej u pacjentów pediatrycznych w innych ośrodkach.

3) Przyjęte założenia

Jednoczesne zastosowanie dwóch leków biologicznych o odmiennym mechanizmie działania w umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego- Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci jest bezpieczną i skuteczną formą terapii.

VI. Wykaz publikacji

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Magdalena Wlazło o tytule „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u pacjentów Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD” stanowi cykl publikacji monotematycznych, dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych w tym opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR).

Wartość wskaźnika Impact Factor (IF) dla cyklu prac wynosi 8,7, a łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) to 285 pkt.

1. Prace o charakterze artykułów oryginalnych:

1.1. Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study.

Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J.

Children (Basel). 2022 Dec 21;10(1):11. doi: 10.3390/children10010011. PMID: 36670562; PMCID: PMC9856313.

Impact Factor: 2,4

Punktacja MNiSW: 40

1.2. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period.

Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkuś J.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Jul;79(1):54-61. doi: 10.1002/jpn3.12179. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38477410

Impact Factor: 2,4

Punktacja MNiSW: 100

2. Prace o charakterze artykułów poglądowych:

2.1. Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

Dual biologic therapy in inflammatory bowel diseases.

Wlazło M, Jarzębicka D, Kierkuś J

Gastroenterologia Praktyczna 4/2021

Punktacja MNiSW: 5

2.2 Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature.

Magdalena Wlazło, Jarosław Kierkuś

J Clin Med. 2022 Apr 3;11(7):2004. doi: 10.3390/jcm11072004

Impact Factor: 3,9

Punktacja MNiSW: 140

VII. Wyniki – omówienie artykułów wchodzących w skład rozprawy

1) Omówienie publikacji numer 1.1

1. Prace o charakterze artykułów oryginalnych:

1. 1. Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study.

Magdalena Wlazło, Monika Meglicka, Anna Wiernicka, Marcin Osiecki, Jarosław Kierkus
Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Children (Basel). 2022

W pracy zostały przedstawione dane z wczesnej obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do podwójnej terapii biologicznej (indukcja remisji). Po 4 miesiącach od wdrożenia leczenia analizie poddano: zmianę wartości wykładników stanu zapalnego (OB, CRP) i stężenia kalprotektyny w kale oraz dostępne wyniki badań endoskopowych. Dokonano porównania aktywności choroby według skali PCDAI w chorobie Leśniowskiego-Crohna i skali PUCAI we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w dniu rozpoczęcia leczenia i w 4 miesiącu obserwacji.

Cel:

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w 4 miesięcznej obserwacji po rozpoczęciu podwójnej terapii biologicznej.

Punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- a) uzyskanie odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej jako redukcja w skali PCDAI o co najmniej 12,5 pkt lub PUCAI o 20 pkt podczas 4 miesięcznej obserwacji

Drugorzędowe punkty końcowe:

- b) uzyskanie remisji klinicznej zdefiniowanej jako redukcji do wartości PCDAI <10 pkt lub PUCAI <10 pkt podczas 4 miesięcznej obserwacji
- c) uzyskanie odpowiedzi endoskopowej definiowanej jako obniżenie w skali Mayo o co najmniej 1 pkt w kontroli po 4 miesięcznej obserwacji u pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Metoda:

- Czternaścioro dzieci (dziewięciu pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; jeden z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego/IBD nieokreślonym; czterech pacjentów z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna)
- Mediana czasu trwania choroby: 5,2 (8 miesięcy–14 lat) lat przed zastosowaniem podwójnej terapii biologicznej.
- Mediana wieku pacjentów w chwili rozpoczęcia terapii: 11,7 (3–17) lat.
- Schematy leczenia: Pięciu pacjentów (36%) leczono w schemacie: wedolizumab/adalimumab (VDZ + ADA), pięciu (36%) ustekinumab/adalimumab (UST + ADA), trzech (21%) infliksymab/wedolizumab (IFX + VDZ). W trakcie obserwacji u jednego pacjenta (7%) zmieniono leczenie ze skojarzenia wedolizumabu i adalimumabu na ustekinumab i adalimumab.

Wyniki:

- U dziesięciorga dzieci (73%; 5 UC, 1 UC/IBD-nieokreślony, 4 CD) uzyskano poprawę kliniczną w skali PCDAI/PUCAI po 4 miesiącach od dołączenia drugiego leku biologicznego. Mediana PCDAI obniżyła się z 52,25 punktów (35–65,5) do 10 punktów (5–15; $p = 0,067$) u czterech pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Mediana PUCAI u siedmiu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zmniejszyła się z 40 punktów (0–85) do 5 punktów (0–45; $p = 0,024$) pomiędzy wartością wyjściową, a 4 miesiącem obserwacji.
- Siedmiu (47%) pacjentów (5 (45%) z UC i 2 (50%) z CD) osiągnęło remisję kliniczną po 4 miesiącach terapii.
- Mediana stężenia kalprotektyny w kale obniżyła się z wartości 1610 ug/g (140-10100) do 586 ug/g (5-3410; $p = 0,028$) w całej analizowanej grupie pomiędzy wartością wyjściową, a 4 miesiącem obserwacji.
- Mediana stężenia CRP uległa redukcji z wartości 0,5 mg/dl (0,1 – 4,3) w chwili włączenia leczenia do 0,3 mg/dl (0, 1 – 4, 4; $p = 0,5$) po 4 miesiącach. Mediana OB obniżyła się z 16 mm/h (2 – 70) do 15 mm/h (2 – 70; $p = 0,24$) w tym samym czasie.
- U sześciu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (66%) wykonano sigmoidoskopię 4 miesiące po rozpoczęciu podwójnej terapii biologicznej. Dwóch pacjentów (33%) osiągnęło remisję endoskopową, jeden (17%) uzyskał poprawę, a pozostałych trzech (50%) pacjentów nie odniosło żadnych korzyści w badaniu endoskopowym.

Analiza działań niepożądanych:

W czasie analizy 4 miesięcznego leczenia indukcyjnego odnotowano 2 poważne działania niepożądane pod postacią ropnia poślądka u pacjenta w schemacie leczenia VDZ+ ADA oraz powikłania kardiologiczne po przechorowaniu COVID-19 u pacjenta w trakcie terapii z VDZ + IFX.

Wnioski:

Podwójna terapia biologiczna jest skuteczną formą terapii u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Konieczne są dalsze badania nad oceną bezpieczeństwa leczenia.

Punktacja MEiN: 40

Impact Factor: 2,4

2) Omówienie publikacji numer 1.2

1.2. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period.

Magdalena Wlazło, Monika Meglicka, Anna Wiernicka, Marcin Osiecki, Jarosław Kierkus
Wlazlo M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination biologic therapy in pediatric inflammatory bowel disease: Safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

W publikacji zostały przedstawione dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dzieci z rozpoznaniem choroby zapalnej jelit w schemacie podwójnej terapii biologicznej po 12- miesięcznej obserwacji.

Analizie poddano: dane demograficzne, czas trwania choroby i dotychczasowe leczenie, porównanie obrazu endoskopowego przed kwalifikacją do podwójnej terapii biologicznej oraz po 12 miesiącach od włączenia leczenia, wartości wykładników stanu zapalnego i oznaczenia kalprotektyny w kale.

Cel:

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit w 12 miesięcznej obserwacji.

Punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- a) uzyskanie remisji klinicznej zdefiniowanej jako wPCDAI <12,5 lub PUCAI <10 oraz zmniejszenia stężenia kalprotektyny (FC) w kale do <250 µg/g po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- b) uzyskanie odpowiedzi klinicznej bez stosowania glikokortykosteroidów zdefiniowanej jako redukcja w skali wPCDAI lub PUCAI o >20 punktów w czasie 12 miesięcznej obserwacji
- c) uzyskanie zmniejszenia stężenia kalprotektyny w kale o 50% podczas 12 miesięcznej obserwacji.
- d) endoskopowa ocena nieswoistej choroby zapalnej jelit w ciągu 12 miesięcznej obserwacji. Aktywność endoskopową oceniano za pomocą skali endoskopowej Mayo dla UC i skali SES-CD dla CD (MAYO ≤ 1 i SES-CD ≤ 3 zdefiniowano jako wartości odciążenia dla remisji endoskopowej).

Metoda:

- Analiza danych dotyczyła grupy dwudziestu dziewięciu pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistego zapalenia jelit (dziewiętnastu z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (66%), dziesięciu z chorobą Leśniowskiego-Crohna (34%)) zakwalifikowanych do podwójnej terapii biologicznej.
- Średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania choroby wynosił 5 (IQR, 1-15) lat i 14 (IQR, 3-17) lat w momencie zakwalifikowania się do terapii dualnej.
- Schematy leczenia: trzynastu (45%) pacjentów poddano terapii z wedolizumabem /adalimumabem (VDZ + ADA), trzynastu (45%) – ustekinumabem/adalimumabem (UST + ADA), trzech (10%) – infliksimabem/wedolizumabem (IFX + VDZ).

Wyniki:

- Remisję kliniczną ocenioną na podstawie skal aktywności choroby (wPCDAI/PUCAI) uzyskało trzynastu (45%; 7 UC, 6 CD) i dwunastu (41%; 7 UC, 5 CD) pacjentów odpowiednio po 4 i 12 miesiącach stosowania podwójnej terapii biologicznej.

- Odpowiedź kliniczną uzyskało szesnaścioro (55%; 9 UC; 7 CD) i dwanaścioro (41% 7 UC; 5 CD) dzieci w skali aktywności choroby (wPCDAI/PUCAI), odpowiednio po 4 i 12 miesiącach obserwacji. Mediana PCDAI obniżyła się z 49,75 punktów (22,5–65) do 12,5 punktów (0–60; $p = 0,004$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po 4 miesiącach leczenia oraz z 47,5 (22,5–65) do 5 (0– 12,5; $p = 0,09$) po 12 miesiącach. Mediana PUCAI uległa redukcji z 55 punktów (0–85) do 20 punktów (0–80; $p = 0,001$) pomiędzy wartością wyjściową, a 4 miesiącem leczenia. Odpowiednio, w 12-miesięcznej obserwacji wartość PUCAI zmniejszyła się z 50 punktów (0-85) do 5 (0-10; $p = 0,08$).
- Zmiana wartości kalprotektyny w kale była oceniona u wszystkich pacjentów, którzy zakończyli okres 4 (25 pacjentów, 86%) i 12-miesięcznej (13 pacjentów, 45%) obserwacji. Mediana kalprotektyny w kale zmniejszyła się znacząco z 1240 $\mu\text{g/g}$ (53-10 100) do 160 $\mu\text{g/g}$ (5-2500; $p = 0,004$) pomiędzy wartością wyjściową, a 4 miesiącem oraz z 749 (57-10100) do 17 (5-3110; $p = 0,12$) po 12 miesiącach obserwacji.
- Po 4-miesięcznej obserwacji u czternastu (48%) z dwudziestu dziewięciu pacjentów stwierdzono zmniejszenie stężenia kalprotektyny poniżej 250 $\mu\text{g/g}$, a po 12 miesiącach u 9 (31%) z nich.
- Dziesięciu pacjentów (34%; 6 UC; 4 CD) uzyskało remisję endoskopową w kontrolnej kolonoskopii, po 12 miesięcznej obserwacji.
- Łącznie zastosowaliśmy u naszych pacjentów 32 łączone terapie biologiczne. Ogólny odsetek odpowiedzi klinicznej i remisji u pacjentów otrzymujących różne skojarzenia leków biologicznych był następujący: 33% i 0% dla połączenia IFX + VDZ, 23% i 15% dla ADA + VDZ, 86% i 78% dla ADA + UST oraz 50% i 0% dla ADA + tofacytynib, odpowiednio po 4 i 12 miesiącach.
- W trakcie leczenia trzech (10%) pacjentów wymagało zmiany przyjętego postępowania z powodu braku skuteczności leczenia, w tym jeden (3%) pacjent z leczenia skojarzonego VDZ + ADA na leczenie UST + ADA z poprawą, jeden (3%) pacjent z leczenia w terapii VDZ + ADA na leczenie JAK + ADA również z poprawą kliniczną. U ostatniego pacjenta leczonego początkowo VDZ + ADA nie nastąpiła poprawa po zmianie na ADA + JAK i został zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego.

Działania niepożądane:

Łagodne działania niepożądane zgłoszono u piętnastu (52%; 9 UC, 6 CD) pacjentów podczas leczenia podwójną terapią biologiczną. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były

zakażenie górnych dróg oddechowych u dwunastu (41%) pacjentów, następnie ból głowy u czterech (14%) pacjentów i zmęczenie u trzech (10%). W trakcie badania u pięciu pacjentów (17%; 3 UC, 2 CD) zgłoszono poważne działania niepożądane, w tym: ropień poślądka (VDZ + ADA), kardiomiopatia rozstrzeniowa po zakażeniu COVID-19 (VDZ + IFX), zaburzenia czynności nerek (VDZ + ADA), niedrożność jelit (ADA + VDZ), zakrzepica żył głębokich powikłana udarem paradoksalnym (niezdiagnozowany otwarty otwór owalny) (ADA + tofacytynib).

Wnioski:

Podwójna terapia biologiczna jest skuteczną formą terapii u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Konieczne są dalsze badania nad oceną bezpieczeństwa leczenia.

3) Omówienie publikacji numer 2.1

2. Prace o charakterze artykułów poglądowych:

2.1. Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

Dual biologic therapy in inflammatory bowel diseases.

Magdalena Wlazło, Dorota Jarzębicka, Jarosław Kierkuś

Gastroenterologia Praktyczna 4/2021

W artykule podsumowano przegląd literatury zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, u których zastosowano w leczeniu podwójną terapię biologiczną. W pracy uwzględniono informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz schematów leczenia łączoną terapię biologiczną w chorobach zapalnych jelit.

Punktacja MEiN: 5

4) Omówienie publikacji numer 2.2

2.2 Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature.

Magdalena Wlazło, Jarosław Kierkuś

J Clin Med. 2022 Apr 3;11(7):2004. doi: 10.3390/jcm11072004. PMID: 35407612; PMCID: PMC9000175.

W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa z zastosowaniem podwójnej terapii biologicznej w populacji pacjentów pediatrycznych. Dane dostępnej w literaturze wskazują, że

terapia dualna może być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia dla pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem chorób zapalnych jelit, u których stwierdzono brak skuteczności tradycyjnych metod terapii farmakologicznej. Konieczne są dalsze badania z randomizacją w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych.

Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 3,9

VIII. Ograniczenia wyników badania retrospektywnego

Ograniczenia wynikały z małej grupy pacjentów włączonych do obserwacji w ramach analizy retrospektywnej. Wiąże się to z jednoośrodkowym charakterem pracy. Brak ustalonych kryteriów kwalifikacji do stosowania określonej kombinacji leków biologicznych oraz niewystarczająca kontrola nad utratą skuteczności leczenia wskutek braku dostępności narzędzi pomiarów farmakokinetyki leków (stężenia leków biologicznych oraz przeciwciała przeciwko lekom) również wpływa negatywnie na jakość badania. Kolejnym ograniczeniem jest niewystarczająca kontrola endoskopowa u pacjentów w trakcie indukcji leczenia. Większość pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po okresie indukcji remisji miała wykonane badanie endoskopowe (fiberosigmoidoskopię). W przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna i koniecznością wykonania kolonoskopii ze względów praktycznych i logistycznych (konieczność znieczulenia ogólnego, częste infekcje w populacji pacjentów pediatrycznych) było to niemal niemożliwe w realizacji.

IX. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej retrospektywnej analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u pacjentów naszej Kliniki oraz analizy wielośrodkowych badań można wyciągnąć następujące wnioski:

- a) Podwójna terapia biologiczna jest skuteczną formą leczenia dla pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoistego zapalenia jelit o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Skuteczność leczenia została udowodniona zarówno na podstawie istotnego statystycznie obniżenia punktacji w skali aktywności choroby Leśniowskiego- Crohna (wPCDAI) oraz PUCAI dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a także istotnej redukcji stężenia kalprotektyny w kale w trakcie obserwacji.
- b) Wykładniki stanu zapalnego (OB i CRP) nie wykazują wystarczającej czułości i swoistości w monitorowaniu przebiegu i leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci, a ich prawidłowe wartości nie wykluczają aktywnej postaci choroby.
- c) Analiza wskazuje, że spośród dostępnych schematów leczenia najwyższą skutecznością leczenia oraz najmniejszym ryzykiem poważnych działań niepożądanych wykazało się połączenie ustekinumabu z adalimumabem.
- d) Łączona terapia biologiczna stanowi nadzieję dla pacjentów, którzy wykorzystali dostępne formy leczenia konwencjonalnego oraz inne leki biologiczne w monoterapii.
- e) Terapia może być skuteczna również u pacjentów, którzy utracili odpowiedź lub nie wykazali odpowiedzi na leczenie trzema i więcej lekami biologicznymi.
- f) Ryzyko działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych nie odbiega w sposób istotny od ryzyka podczas stosowania leków biologicznych w monoterapii.
- g) Pomimo obiecującej skuteczności podwójnej terapii biologicznej nadal konieczna wydaje się prospektywna analiza, która pomoże w ustaleniu zalecanych kombinacji leków biologicznych oraz określi właściwy nadzór endoskopowy i czas trwania terapii.
- h) W związku z możliwością zastosowania różnych schematów leczenia oraz zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii decyzję o kwalifikacji i wybór schematu leczenia należy rozważyć indywidualnie wobec każdego pacjenta.

X. Wykaz tabel i rycin

Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study.

Table 1. Characteristics of patients qualified for dual biological therapy-baseline day	39
Table 2. Comparison characteristics of patients and response to treatment in dual biological therapy.....	40

Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period.

Table 1. Treatment combinations used and their effectiveness	49
Table 2. Characteristics of analyzed patients treated with dual biological therapy	50
Figure 1. Changes in median wPCDAI/PUCAI in follow-up.....	48
Figure 2. Changes in median fecal calprotectin in follow-up	49

Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature.

Table 1. A Review of the literature on dual biologics for the treatment of pediatric IBD.....	59
---	----

XI. Piśmiennictwo

1. Sýkora J., Pomahačová R., Kreslová M., i wsp.: Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24: 2741–2763.
2. Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016; 152: 313–321.
3. Jo S. Recent.: Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22: 41–49.
4. Motil KJ., Grand RJ., Davis-Kraft L., i wsp.: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology.* 1993; 105: 681–691.
5. Semeao EJ., Jawad AF., Zemel BS., i wsp.: Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 1999; 5:161–166.
6. Peyrin-Biroulet L., Lemann M.: Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 870–879.
7. Kwapisz L., Raffals L., Bruining D., i wsp.: Combination Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Experience from a Tertiary Care Center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(3): 616-61.
8. Albrecht P.: Trudności i odrębności postępowania diagnostyczno-leczniczego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci *Gastroenterologia Kliniczna* 2016; 1: 12–16.
9. Deva Rajoo G., Tan L., Lopez A., i wsp.: Early Response to Corticosteroid and Baseline C-Reactive Protein Predicts Outcomes in Children with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64: 1929–1937.
10. Ruemmele FM., Turner D.: Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—Lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis* 2014; 8: 1–4.
11. Jakobsen, C., Bartek, J., Jr., Wewer, V. i wsp.: Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease—A population—Based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1217–1224.
12. Sands BE., Kozarek R., Spainhour J., i wsp.: Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 2-11.
13. Bass J., Goyal A.: Successful use of combination biologic therapy in medically refractory pediatric Crohn's disease and sacroiliitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: S3-S4.

14. Yerushalmy-Feler A., Olbjorn C., Kolho KL., i wsp.: Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2024; 30: 159-166.
15. Batura, V., Muise, AM.: Very early onset IBD: Novel genetic etiologies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18: 470–480.
16. Vasovic, M., Gajovic, N., Brajkovic, D., i wsp.: The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Cent. -Eur. J. Immunol.* 2016; 41: 302–310.
17. Levine, A., Griffiths A., Markowitz J., i wsp; Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17: 1314–1321.
18. Gower-Rousseau C., Dauchet L., Vernier-Massouille C., i wsp.: The natural history of pediatric ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2080–2088.
19. Hirten RP., Iacucci M., Shah S., i wsp.: Combining biologics in inflammatory bowel disease and other mediated inflammatory disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 1374–1384.
20. Actis GC., Pellicano R., Ribaldone DG.: A concise history of thiopurines for inflammatory bowel disease: From anecdotal reporting to treat-to-target algorithms. *Rev. Recent Clin. Trials* 2019; 14: 4–9.
21. Geem D., Kugathasan S.: Takes two to make it right: Dual biological and small molecule therapy for treatment-refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 27: 1361–1362.
22. Privitera G., Pugliese D., Lopetuso LR., i wsp.: Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: Sequential and combined approaches. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14.
23. Vahabnezhad E., Rabizadeh S., Dubinsky MC.: A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20: 606–613.
24. Hyams JS., Griffiths A., Markowitz J., i wsp.: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn’s disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365–374.

25. Dolinger MT., Spencer EA., Lai J., i wsp. Dual biologic and small-molecule therapies for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 27: 1210–1214.
26. Olbjørn C., Rove JB., Jahnsen J.: Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: A case series and review of literature. *Pediatric Drugs* 2020; 22: 409–416.
27. Howard G., Weiner D., Barora I., Levine A.: Dual biologic therapy with Vedolizumab and Ustekinumab for refractory Crohn’s disease in children. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 34: 372–374.
28. Huff-Hardy K., Bedair M., Vazquez R., i wsp: Efficacy of combination vedolizumab and ustekinumab for refractory Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23.
29. Ribaldone DG., Pellicano R., Venero M.: Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: A systematic review with pool analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2019; 54: 407–413.
30. Eriksson C., Marsal J., Bergemalm D., i wsp.: Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: A national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52: 722–729.
31. Rutgeerts PJ.: Review article: The limitations of corticosteroid therapy in Crohn’s disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1515–1525.
32. Zubin G., Lewindon P.: Predicting Endoscopic Crohn’s Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 1386–1391.
33. Lindsay JO., Bergman A., Patel AS., i wsp; Systematic review: The financial burden of surgical complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 1066–1078.
34. Zhang YZ., Li YY.: Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 91-9.
35. Xavier RJ., Podolsky DK.: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448: 427–434.
36. Feuerstein JD., Ho EY., Shmidt E., i wsp.: AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 2496–2508.

37. Feuerstein JD., Isaacs KL., Schneider Y., i wsp.: Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450–1461.
38. Danese S., Fiocchi C.: Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4807–4812.
39. Kugathasan S., Fiocchi C.: Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg.* 2007; 16: 146–153.
40. Abdullah I., AlMojil K., Shehab M.: Effectiveness of Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Achieving Endoscopic Remission in Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Diseases.* 2022; 10: 102.
41. Tremaine WJ., Timmons J., Loftus EV., i wsp.: Age at onset of inflammatory bowel disease and the risk of surgery for non-neoplastic bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1435–1441.
42. Pavel C., Diculescu M., Constantinescu G., Plotogea OM., i wsp.: Surgery for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologic Therapy: A Multicenter Experience from Romania. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59: 337.
43. D’Haens G., Baert F., van Assche G., i wsp.: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn’s disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660–667.
44. Colombel JF., Rutgeerts P., Reinisch W., i wsp.: Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194–1201.
45. Conrad MA., Kelsen JR.: The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(8): 36.
46. Kim MJ., Kim E., Kang B., Choe YH.: Infliximab Therapy for Children with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Step-Up versus a Top-Down Strategy. *Yonsei Med J.* 2021; 62: 608-614.
47. Gisbert JP., Marín AC., McNicholl AG., i wsp . Systematic review with metaanalysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 613-623.
48. Turner D., Levine A., Walters TD., i wsp.: Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 254-260.

49. Turner D., Hyams J., Markowitz J., i wsp.: Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1218-23.
50. Gomollon F., Dignass A., Annese V.: 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11: 3–25.
51. Pagnini C., Di Paolo M.C., Mariani BM. i wsp.: Mayo Endoscopic Score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index Are Equally Effective for Endoscopic Activity Evaluation in Ulcerative Colitis Patients in a Real Life Setting. *Gastroenterol. Insights* 2021; 12: 217-224.
52. Dignass A., Eliakim R., Magro F., i wsp.: Second European evidence- based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012; 6: 965–990.
53. Daperno M., D'Haens G., Van Assche GL., I wsp.: Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 505-12.
54. Eronen H., Kolehmainen S., Koffert J., i wsp.: Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study. *Scand J Gastroenterol.* 2022; 57: 936-941.
55. Privitera G., Onali S., Pugliese D., i wsp.: Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* Published online July 17, 2020.
56. Alayo QA., Fenster M., Altayar O., i wsp.: Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 360. 2022; 4:1-13.
57. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J., i wsp.: Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106–1113.
58. Goyal A., Bass J.: Safety and Efficacy of Combining Biologicals in children with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: S122–S123.
59. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., i wsp.: REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873.

60. Singh S., George J., Boland BS., i wsp.: Primary non- -response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 635-643.
61. Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L., i wsp.: Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multicentred cohort study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 578-584.
62. Dayan JR., Dolinger M., Benkov K., i wsp.: Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69: 61-67.
63. Conrad MA., Stein RE., Maxwell EC., i wsp.: Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2425-2431.
64. Afzali A., Chiorean M.: Combination of biologic agents in the management of severe refractory Crohn's disease: a case report of concomitant treatment with vedolizumab and adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: S823-S824.
65. Fischer S., Rath T., Geppert CI., i wsp.: Long-term combination therapy with anti-TNF plus vedolizumab induces and maintains remission in therapy-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1621-1623.
66. Roblin X., Paul S., Ben-Horin S.: Co-treatment with golimumab and vedolizumab to treat severe UC and associated spondyloarthritis.: *J Crohns Colitis* 2018; 12: 379-380.
67. Høivik ML., Moum B., Solberg IC., i wsp.: Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62: 368-375.
68. Buer LCT., Høivik ML., Warren DJ., i wsp.: Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 997-1004.
69. Ahmed W., Galanti J., Kumar A. i wsp.: Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and metanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; S1542-S3565.
70. Sýkora J., Pomahačová R., Kreslová., i wsp.: Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24: 2741–2763.
71. Gold SL., Steinlauf AF.: Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 17: 406–414.

72. Fabiszewska S., Derda E., Szymanska E., i wsp.: Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 2997.
73. Bass J., Goyal A.: Successful Use of Combination Biologic Therapy in Medically Refractory Pediatric Crohn's Disease and Sacroiliitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114: S3–S4.
74. Liu EY., Loomes DE.: Ustekinumab and vedolizumab dual biologic therapy in the treatment of Crohn's disease. *Case Rep. Med.* 2017.
75. Danese, S., Sandborn WJ., Colombel JF., i wsp.: Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019; 157: 1007–1018.
76. Feagan, BG., Sandborn WJ., Gasink C.: i wsp. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1946–1960.
77. Høivik ML., Moum B., Solberg I., i wsp.: Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62: 368–375.
78. Eriksson, C., Marsal J., Bergemalm D., i wsp.: Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: A national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52: 722–729.
79. Rutgeerts PJ.: Review article: The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1515–1525.

XII. Publikacje

Article

Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study

Magdalena Wlazło , Monika Meglicka, Anna Wiernicka , Marcin Osiecki  and Jarosław Kierkuś *Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics,
The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland

* Correspondence: j.kierkus@med-net.pl

Abstract: Background: Inflammatory bowel diseases in children are characterized by a wide variety of symptoms and often a severe clinical course. In the treatment, we aimed to induce and maintain remission. We focused on assessing the efficacy and safety of the concomitant use of two biologic therapies including: anti-TNF (infliximab, adalimumab) vedolizumab and ustekinumab in a refractory pediatric IBD cohort. Methods: Fourteen children (nine ulcerative colitis, one ulcerative colitis/IBD-undefined, four Crohn's disease) with a disease duration of 5.2 (8 months–14 years) years, initiated dual therapy at an age of 11.7 (3–17) years after failure of monotherapy with a biological drug. Five patients (36%) were treated with vedolizumab/adalimumab (VDZ + ADA), five (36%) with ustekinumab/adalimumab (UST + ADA), and three (21%) with infliximab/vedolizumab (IFX + VDZ). One patient (7%) was switched from a combination of vedolizumab and adalimumab to ustekinumab and adalimumab during follow-up. Results: A clinical improvement was obtained in ten children (73%; 5 UC, 1 UC/IBD-undefined, 4 CD) on the PCDAI/PUCAI scale after 4 months of a second biological drug being added. The median fecal calprotectin decreased from 1610 µg/g (140–10,100) to 586 µg/g (5–3410; $p = 0.028$) between baseline and 4 months. Conclusions: Our clinical experience suggests that dual therapy may be an option for pediatric patients with moderate and severe courses of IBD with limited therapeutic options

Keywords: pediatric gastroenterology; dual biologic; Crohn's disease; ulcerative colitis



Citation: Wlazło, M.; Meglicka, M.; Wiernicka, A.; Osiecki, M.; Kierkuś, J. Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Children* **2023**, *10*, 11. <https://doi.org/10.3390/children10010011>

Academic Editor: Michele Maddux

Received: 15 October 2022

Revised: 13 December 2022

Accepted: 17 December 2022

Published: 21 December 2022



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) includes a group of chronic diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis, and unclassified IBD) of the gastrointestinal tract. The manifestation of these diseases is the result of complex interactions among the environment, genetic predisposition, immunological system, and microbial flora [1,2]. Clinical manifestations are usually more severe in pediatric IBD, especially VEO-IBD, than in adult IBD patients [3].

Children are more likely to present pancolitis and are less affected by steroid treatment than adults. According to published data, 40% of pediatric patients require colectomy within 10 years of diagnosis. In comparison, this problem affects only 20% of adults UC patients [4,5]. Other publications estimated the need for colectomy in children with UC at 20% within 5 years of the onset [6].

The primary therapeutic goal is to induce and maintain remission. In the pediatric population, treatment with corticosteroids and immunomodulatory drugs may cause long-term side effects such as growth failure, osteopenia, and pathological fractures [7,8]. Corticosteroid resistance or dependence is common in pediatric patients [9].

For this reason, biological therapies are now commonly used in patients with moderate-to-severe early IBD, but only have remission rates of approximately 40% after one year [10]. Most treatment experiences for Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) consist of a combination of targeted biological drugs with immunomodulators [11]; however, there is limited literature on the effects of long-term combination biological therapies in IBD.

We aimed to assess the efficacy and safety of two biological therapies, anti-TNF (infliximab, adalimumab) vedolizumab and ustekinumab, in a refractory pediatric IBD cohort. The indicated group of biological drugs, apart from anti-TNF inhibitors (infliximab, adalimumab), is used off-label in pediatric patients.

2. Materials and Methods

We present our experience with combining dual biologic therapy in PIBD between June 2021 and April 2022 in our Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders, and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute in Warsaw. This is a retrospective study of pediatric IBD patients aged up to 18 years.

The requirement for accession to qualification for therapy was written consent signed by the legal guardian of each patient. Data for all patients undergoing therapy were retrospectively obtained from the patient's paper and electronic medical history.

Our patients were treated with infliximab, adalimumab, vedolizumab, or ustekinumab in combination.

All patients received standard intravenous (IV) induction dosing with infliximab 5 mg/kg body weight IV, vedolizumab (for patient ≤ 30 kg–150 mg IV; ≥ 30 kg weight–300 mg IV) at day 1, week 2, week 6 and ustekinumab (for patient ≤ 55 kg–260 mg IV; 55–85 kg–390 mg IV) at day 1. The induction dosing with adalimumab for patients was (80 mg/160 mg subcutaneous (SC) injections ≥ 40 kg weight) on day 1, followed by 40 mg/80 mg on week 2. The maintenance dose was 40 mg every 2 weeks. Maintenance dosing regimens for infliximab was 5 mg/kg IV, vedolizumab was either 150 mg or 300 mg iv (≥ 30 kg body weight) IV, ustekinumab 45 mg/90 mg (≥ 40 kg body weight) SC injections, every 8 weeks for all medications.

We reviewed each patient for disease characteristics, medical treatment history, including the age of onset and the duration of the disease, oral steroid and immunomodulator use, previous biologics and other medications, adverse events, and surgeries, which were recorded. Disease activity (PUCAI and PCDAI scale), fecal calprotectin, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and albumin levels were analyzed. (Tables 1 and 2) PUCAI and PCDAI indices were used to assess the clinical condition of the patients. The total PUCAI score (range 0–85 points) and total PCDAI score (range 0–100 points), respectively.

Table 1. Characteristics of patients qualified for dual biological therapy-baseline day.

	Gender	Age	Disease and Location	Duration of Disease (Years)	Previous Therapy	Combinations
1	F	14	UC	2	5-ASA, GKS, IFX, VDZ	VDZ + ADA
2	M	17	UC	9	5-ASA, AZA, GKS, GOL, ETN, UST, VDZ	VDZ + ADA
3	M	16	UC	3	GKS, AZA, cyclosporine, IFX, ADA, VDZ	VDZ + ADA
4	M	3	UC	0.7	5-ASA, GKS, AZA, IFX	IFX + VDZ
5	M	3	UC	1	5-ASA, GKS, AZA, IFX	IFX + VDZ
6	M	13	UC	1	5-ASA, AZA, GKS, 2 × FMT, IFX	IFX + VDZ
7	F	5	UC	2	5-ASA, GKS, IFX, UST	UST + ADA
8	M	14	UC	14	5-ASA, AZA, GKS, IFX, VDZ, UST	UST + ADA
9	F	15	UC	11	GKS, AZA, cyclosporine, IFX, VDZ	VDZ + ADA
10	F	14	CD	5	Modulife, 5-ASA, GKS, AZA, IFX, UST	UST + ADA
11	M	14	CD	1	Modulife, 5-ASA, GKS, AZA, IFX, UST	UST + ADA
12	F	16	CD	8	GKS, ADA, IFX, UST	UST + ADA
13	M	14	CD	11	GKS, AZA, IFX, VDZ	VDZ + ADA
14	F	6	IBD-unspecified	4	5-ASA, GKS, AZA, cyclosporin, ETN, IFX, VDZ	VDZ + ADA ADA + UST

ADA: adalimumab; AZA: azathioprine; CD: Crohn's Disease; ETN: etanercept; F: female; FMT: Fecal Microbiota Transplants; GKS: glucocorticoids; GOL: golimumab; IFX: infliximab; M: male; UC: Ulcerative Colitis; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab.

Table 2. Comparison characteristics of patients and response to treatment in dual biological therapy.

	Gender Age Diagnosis	Combinations	PUCAI		PCDAI		FC (µg/g)		CRP (mg/dL)		AE
			1 Day	After 4 Months	1 Day	After 4 Months	1 Day	After 4 Months	1 Day	After 4 Months	
1.	F, 14, UC	VDZ + ADA	70	x	-	-	2460	x	0.1	x	anal abscess
2.	M, 17, UC	VDZ + ADA	50	0	-	-	405	104	0.5	0.1	No
3.	M, 16, UC	VDZ + ADA	35	5	-	-	1800	127	0.4	0.1	No
4.	M, 3, UC	IFX + VDZ	75	x	-	-	4430	x	0.4	x	cardiac complications
5.	M, 3, UC	IFX + VDZ	55	0	-	-	1620	1280	0.1	0.1	Colectomy
6.	M, 13, UC	IFX + VDZ	0	5	-	-	140	415	2.2	4.4	No
7.	F, 5, UC	UST + ADA	85	0	-	-	1240	5	1.1	0.1	No
8.	M, 14, UC	UST + ADA	40	10	-	-	8230	694	0.3	0.3	No
9.	F, 15, UC	VDZ + ADA	25	45	-	-	165	55	0.1	0.2	No
10.	F, 14, CD	UST + ADA	-	-	52	7.5	2840	1590	4.3	0.9	No
11.	M, 14, CD	UST + ADA	-	-	65.5	12.5	1540	586	1.2	0.6	No
12.	F, 16, CD	UST + ADA	-	-	52.5	5	10,100	2350	1.9	3.3	No
13.	M, 14, CD	VDZ + ADA	-	-	35	15	749	988	0.6	0.9	No
14.	F, 6, IBD- unspecified	VDZ + ADA	85	45	-	-	2090	3410	0.1	0.3	No
		ADA + UST	45	25	-	-	3410	178	0.3	0.1	No

ADA: adalimumab; AE-adverse event; CD: Crohn’s Disease; CRP: C-reactive protein; F: female; FC: calprotectin; IFX: infliximab; M: male; PCDAI: Pediatric Crohn’s Disease Activity Index; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; UC: Ulcerative Colitis; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab.

This retrospective study involved 14 patients; however, due to the fact that one of them changed treatment schedule during the 4-month (+/−2 weeks) follow-up, 15 treatment schedules were used for statistical calculations.

We searched for laboratory results and clinical activity scores at baseline and at least four months (+/−2 weeks) after the initiation of dual biological therapy.

Disease Activity

Primary outcome was clinical response defined as a decrease in PCDAI of at least 12.5 points between baseline and 4 months after the dose of a second biological drug for CD and a decrease in PUCAI of at least 20 points between baseline and this time for UC/IBD-U. Secondary outcomes included clinical remission defined as having a PCDAI score ≤ 10 points and PUCAI score ≤ 10 points between baseline and 4 months, adverse events and changes in serum biomarkers (CRP and ESR), fecal calprotectin, and albumin levels as nutritional status between baseline and 4 months.

Fecal calprotectin improvement was defined as a 50% decrease within 4 months of follow-up.

Additionally, six patients diagnosed with UC, have the results of endoscopic examinations 4 months after the start of therapy.

Endoscopic remission was defined as an endoscopic Mayo score ≤ 1 for UC, and endoscopic response was defined as a decrease of >1 in the endoscopic Mayo score.

3. Results

Fourteen children (nine with ulcerative colitis, one with ulcerative colitis/IBD-U, four with Crohn’s disease) with a disease duration of 5.2 years (8 months–14 years) initiated dual therapy at the age of 11.7 (3–17) years after failure of monotherapy with a biological drug. Five patients (36%) were treated with vedolizumab/adalimumab (VDZ + ADA), five (36%) with ustekinumab/adalimumab (UST + ADA), and 3 (21%) with infliximab/vedolizumab (IFX + VDZ). One patient (7%) initially treated with dual biological therapy in the regimen (VDZ + ADA), converted to treatment (UST + ADA) after 4 months of ineffective treatment. For this patient, there was significant improvement in the following months of observation

3.1. Clinical Outcomes

Clinical improvement was obtained in ten children (73%; 5 UC, 1 UC/IBD-U, and 4 CD) on the PCDAI/PUCAI scale after 4 months of a second biological drug dose. One patient improved significantly after 4 months of follow-up but required a colectomy two months later (UC, IFX + VDZ). Two patients in this group (14%; UC, VDZ + ADA; UC, IFX + VDZ) discontinued treatment prematurely [see: Section 3.2].

The median PCDAI decreased from 52.25 points (35–65.5) to 10 points (5–15; $p = 0.067$) in four patients with Crohn's disease. The median PUCAI reduced from 40 points (0–85) to 5 points (0–45; $p = 0.024$) between baseline and 4 months in seven patients diagnosed with ulcerative colitis, who were treated for a minimum of 4 months (Table 2)

One patient with an unclassified form of inflammatory bowel disease with a baseline diagnosis of ulcerative colitis was scored on the PUCAI scale. On the day of enrollment in the treatment with dual biologic therapy, the patient was assessed using the PUCAI scale at 85 points, and after 4 months of treatment with (VDZ + ADA) she obtained a score of 45. Owing to the unsatisfactory effect, the treatment regimen was changed to (UST + ADA) with a significant improvement and a PUCAI score of 25 points in the fourth month of therapy.

Seven (47%) patients including five (45%) with UC or IBD-unspecified and two with (50%) CD achieved remission at 4 months.

We compared the fecal calprotectin in all cases that completed the 4-month follow-up (87%). The median fecal calprotectin decreased significantly from 1610 $\mu\text{g/g}$ (140–10,100) to 586 $\mu\text{g/g}$ (5–3410 $p = 0.028$) between baseline and 4 months. Two patients (one UC and one CD) showed an increase in calprotectin levels. In case of a patient with an unclassified form of IBD, the concentration of calprotectin increased after the first four months of therapy, followed by a marked drop after changing the treatment regimen. This was accompanied by improvement in the patient's clinical condition.

The median CRP reduced from 0.5 mg/dL (0.1–4.3) at baseline to 0.3 mg/dL (0, 1–4, 4; $p = 0.5$) after 4 months, and the median ESR decreased from 16 mm/h (2–70) to 15 mm/h (2–70; $p = 0.24$) in the same time.

The median albumin increased from 34.1 g/L (24.3–44.9) at baseline to 39.2 g/L (25.7–43.6; $p = 0.13$) at 4 months.

Six patients with ulcerative colitis (66%) underwent sigmoidoscopy at least four months after the initiation of dual biological therapy. Two patients (33%) achieved endoscopic remission, one (17%) achieved endoscopic improvement, and the other three (50%) patients had no benefit in endoscopic examination.

Most of our patients (11 (79%) of 14) were treated with at least two biologic monotherapies with no success. Some of our pediatric patients (four UC and one CD) had an increased frequency of drug dosing before the inclusion of dual therapy, especially in the case of infliximab and vedolizumab. These patients received doses every 4 weeks rather than every 8 weeks as is standard. However, in a severe exacerbation of the disease, we also decided to quickly add a faster-acting drug, such as adalimumab, to give vedolizumab time to develop fully. The majority of our patients, 13 (93%) received drugs from group immunomodulators, such as azathioprine (AZA), before starting dual biological therapy. All enrolled patients were treated with steroid therapy (100%), and on the day of qualifying for therapy, 6 (42%) of the 14 patients were receiving steroid therapy. During 4 months of treatment with dual biological therapy, steroids were successfully discontinued in four (67%) of the six patients.

Two patients (14%) presented parenteral symptoms, that is: genitourinary psoriasis lesions (CD, UST + ADA) and mouth ulcers (UC, VDZ + ADA), which resolved during the 4-month follow-up period.

One patient (7%) underwent IBD-related surgery before starting dual therapy. No serious opportunistic infections were observed in this cohort. No tumors were diagnosed. However, such a short period of patient observation does not allow the assessment of adverse events that usually occur in the long term.

3.2. Discontinuation of Dual Biological Therapy

Four patients (28%) showed no improvement after treatment. We report an adverse event during treatment in the form of an anal abscess. One patient showed significant improvement after 4 months of therapy but required a colectomy two months later due to exacerbation of the disease (UC, VDZ + IFX). In another patient, despite clinical improve-

ment, dual biological therapy was discontinued because of anal abscess. (UC, VDZ + ADA). One patient had cardiac complications after suffering from a COVID-19 infection. (UC, IFX + VDZ). Lastly, a patient with UC on (VDZ + ADA) discontinued dual therapy after 4 months due to persistent symptoms, and no endoscopic improvement was achieved.

4. Discussion

Pediatric patients with inflammatory bowel disease under the care of our clinic, who were qualified for dual biological therapy, exhausted the available conventional therapeutic methods before starting therapy. All the children were previously hospitalized, and more than half of them were hospitalized several times before starting dual therapy.

There are limited data on the use of dual biological therapy in inflammatory bowel disease, especially in the pediatric population. Geem [12] summarized the effectiveness of monotherapy with biological drugs, indicating the need to search for new drugs or treatment regimens for children with inflammatory bowel diseases [12,13]. The chance of achieving clinical remission in patients receiving monotherapy with an anti-TNF drug is estimated to be 40–60% [14,15].

In 2020, Dolinger et al. published [16] a retrospective study of 16 pediatric patients treated with dual biological therapy. Three types of combined biological therapies were used: nine patients (56%) were treated with VDZ + tofacitinib, four (25%) with UST + VDZ, and three (19%) with UST + tofacitinib. Twelve (75%) patients achieved steroid-free clinical remission after 6 months. Two patients switched therapy with improvement. One patient required further surgery.

In another study, Olbjørn [17] used dual biological therapy consisting of infliximab and vedolizumab in eight patients with partial improvement after treatment with infliximab. Reported clinical remission was observed in four (50%) patients (three UC, one CD). Four (50%) required colectomy (three CD, one UC). Howard et al. [18] reported the use of a combination therapy with vedolizumab and ustekinumab for three IBD patients who had previously failed both monotherapies. Dual biological therapy contributed to the closure of the rectovaginal fistula in one patient. In another patient undergoing this therapy, the continuity of the gastrointestinal tract was restored after removal of the stoma.

In our study, we presented three types of procedures that combined two biological drugs. We had high hopes for the combination of vedolizumab and ustekinumab. According to the latest reports, this combination may be particularly advantageous for patients with fistulous Crohn's disease [18–20]. Due to financial reasons, we were not able to start such treatment in our patients. In the adult IBD patient population, combining a TNF-antagonist that has a rapid systemic effect with a slower intestinal specific effect an agent such as VDZ seems very attractive. This combination appears to be safe and effective [21].

The therapeutic concentration of some biological drugs, such as vedolizumab, may reach optimal levels even several months after the start of therapy. In patients who have experienced unsatisfactory improvement on vedolizumab monotherapy, the addition of an anti-TNF agent to therapy may have a bridging effect until vedolizumab becomes effective [22]. Furthermore, we avoided using of high doses of corticosteroids and the side effects associated with such therapies, which are particularly unfavorable in the pediatric population [23]. In our observations, a 50%- reduction in FC over 4 months as an indicator of improvement were used. According to the latest reports, the dynamic change of FC has great reliability in predicting an inactive disease [24].

The costs of dual therapy are higher than those of conventional treatment with immunomodulators; however, failure of standard drug therapy increases the risk of hospitalization and surgery. The evidence presented in the systematic review shows that in patients with inflammatory bowel disease after surgery, surgical complications are common and important for patients, both in terms of the cost of treatment and quality of life [25].

Limitations

This retrospective study has some limitations. First, the short time of patient observation does not allow the establishment of a long-term safety profile of pediatric patients undergoing dual biological therapy. In addition, this was a retrospective study with a small group of 14 patients. We did not measure the serum drug or anti-drug antibody levels.

Moreover, endoscopic examinations are lacking in most patients during the first 4 months of therapy.

5. Conclusions

The experience of our clinic suggests that dual therapy may be an option for pediatric patients with moderate and severe courses of inflammatory bowel disease with limited therapeutic options. More randomized controlled trials are needed to compare the efficacy and safety endpoints of the combination therapies.

Before making the decision to qualify a patient for dual biological therapy, the safety and all available treatment regimens should be considered.

Author Contributions: Conceptualization: M.W. and J.K.; methodology, M.W., J.K., M.M., A.W. and M.O.; software, M.W., J.K., M.M., A.W. and M.O.; validation, M.M.; formal analysis, M.M.; investigation, M.W. and J.K.; resources, M.W.; data curation: M.W. and J.K.; writing—original draft preparation, M.W. and J.K.; writing—review and editing, M.W., M.M., A.W., M.O. and J.K.; visualization, M.W.; supervision, M.W. and J.K.; project administration, M.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data may be obtained from the corresponding author on submission of written request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Batura, V.; Muise, A.M. Very early onset IBD: Novel genetic etiologies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, *18*, 470–480. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Vasovic, M.; Gajovic, N.; Brajkovic, D.; Jovanovic, M.; Zdravkovaic, N.; Kanjevac, T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Cent.-Eur. J. Immunol.* **2016**, *41*, 302–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Levine, A.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Wilson, D.C.; Turner, D.; Russell, R.K.; Fell, J.; Ruemmele, F.M.; Walters, T.; Sherlock, M.; et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 1314–1321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ruemmele, F.M.; Turner, D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—Lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis* **2014**, *8*, 1–4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Jakobsen, C.; Bartek, J., Jr.; Wewer, V.; Vind, I.; Munkholm, P.; Groen, R.; Paerregaard, A. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease—A population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2011**, *34*, 1217–1224. [[CrossRef](#)]
6. Gower-Rousseau, C.; Dauchet, L.; Vernier-Massouille, G.; Tilloy, E.; Brazier, F.; Merle, V.; Dupas, J.L.; Savoye, G.; Baldé, M.; Marti, R.; et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 2080–2088. [[CrossRef](#)]
7. Motil, K.J.; Grand, R.J.; Davis-Kraft, L.; Ferlic, L.L.; Smith, E.O. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology* **1993**, *105*, 681–691. [[CrossRef](#)]
8. Semeao, E.J.; Jawad, A.F.; Zemel, B.S.; Neiswender, K.M.; Piccoli, D.A.; Stallings, V.A. Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **1999**, *5*, 161–166. [[CrossRef](#)]
9. Deva Rajoo, G.; Tan, L.; Lopez, A.; Lewindon, P.; Grover, Z. Early Response to Corticosteroid and Baseline C-Reactive Protein Predicts Outcomes in Children with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Dig. Dis. Sci.* **2019**, *64*, 1929–1937. [[CrossRef](#)]
10. Hirten, R.P.; Iacucci, M.; Shah, S.; Ghos, S.; Colombel, J.F. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other mediated inflammatory disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1374–1384. [[CrossRef](#)]

11. Actis, G.C.; Pellicano, R.; Ribaldone, D.G. A concise history of thiopurines for inflammatory bowel disease: From anecdotal reporting to treat-to-target algorithms. *Rev. Recent Clin. Trials* **2019**, *14*, 4–9. [[CrossRef](#)]
12. Geem, D.; Kugathasan, S. Takes two to make it right: Dual biological and small molecule therapy for treatment-refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 1361–1362. [[CrossRef](#)]
13. Privitera, G.; Pugliese, D.; Lopetuso, L.R.; Scaldaferrì, F.; Neri, M.; Guidi, L.; Gasbarrini, A.; Armuzzi, A. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: Sequential and combined approaches. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **2021**, *14*, 17562848211006669. [[CrossRef](#)]
14. Vahabnezhad, E.; Rabizadeh, S.; Dubinsky, M.C. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 606–613. [[CrossRef](#)]
15. Hyams, J.S.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Baldassano, R.N.; Faubion, W.A., Jr.; Colletti, R.B.; Dubinsky, M.; Kierkus, J.; Rosh, J.; Wang, Y.; et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn’s disease in children. *Gastroenterology* **2012**, *143*, 365–374. [[CrossRef](#)]
16. Dolinger, M.T.; Spencer, E.A.; Lai, J.; Dunkin, D.; Dubinsky, M.C. Dual biologic and small-molecule therapies for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 1210–1214. [[CrossRef](#)]
17. Olbjorn, C.; Rove, J.B.; Jahnsen, J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: A case series and review of literature. *Pediatric Drugs* **2020**, *22*, 409–416. [[CrossRef](#)]
18. Howard, G.; Weiner, D.; Bar-ora, I.; Levinea, A. Dual biologic therapy with Vedolizumab and Ustekinumab for refractory Crohn’s disease in children. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *34*, 372–374. [[CrossRef](#)]
19. Kwapisz, L.; Raffals, L.E.; Bruining, D.H.; Pardi, D.S.; Tremaine, W.J.; Kane, S.V. Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: Experience from a tertiary care center. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *19*, 616–617. [[CrossRef](#)]
20. Huff-Hardy, K.; Bedair, M.; Vazquez, R.; Burstein, E. Efficacy of combination vedolizumab and ustekinumab for refractory Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2017**, *23*. [[CrossRef](#)]
21. Ribaldone, D.G.; Pellicano, R.; Venero, M.; Caviglia, G.P.; Saracco, G.M.; Morino, M. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: A systematic review with pool analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* **2019**, *54*, 407–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Eriksson, C.; Marsal, J.; Bergemalm, D.; Vigren, L.; Björk, J.; Eberhardson, M. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: A national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand. J. Gastroenterol.* **2017**, *52*, 722–729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Rutgeerts, P.J. Review article: The limitations of corticosteroid therapy in Crohn’s disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2001**, *15*, 1515–1525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Zubin, G.; Lewindon, P. Predicting Endoscopic Crohn’s Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm. Bowel Dis.* **2015**, *21*, 1386–1391. [[CrossRef](#)]
25. Lindsay, J.O.; Bergman, A.; Patel, A.S.; Alesso, S.M.; Peyrin-Biroulet, L. Systematic review: The financial burden of surgical complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* **2015**, *41*, 1066–1078. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ORIGINAL ARTICLE

Gastroenterology: Inflammatory Bowel Disease

Combination biologic therapy in pediatric inflammatory bowel disease: Safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period

Magdalena Wlazlo  | Monika Meglicka | Anna Wiernicka | Marcin Osiecki |
Malgorzata Matuszczyk | Jaroslaw Kierkus

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Correspondence

Magdalena Wlazlo, Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw 04-730, Poland.
Email: m.wlazlo@ipczd.pl

Funding information

None

Abstract

Objectives: The severe course of inflammatory bowel diseases (IBDs) refractory to advanced therapies in children results in the search for new therapeutic methods. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of dual therapy with biologics in a cohort of children with IBD.

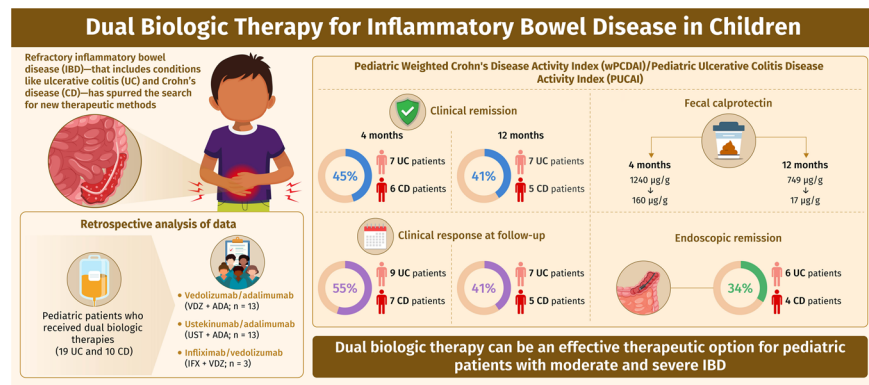
Methods: Retrospective analysis of data from 29 children with a diagnosis of IBD, 19 with ulcerative colitis (66%), 10 with Crohn's disease (CD) (34%) qualified for dual biological therapy (DBT). The median age of patients was five (interquartile range [IQR], 1–15) years at diagnosis of IBD and 14 (IQR, 3–17) years at eligibility for dual therapy. Thirteen (45%) patients were treated with vedolizumab/adalimumab (VDZ + ADA), 13 (45%) with ustekinumab/adalimumab (UST + ADA), three (10%) with infliximab/vedolizumab (IFX + VDZ).

Results: Clinical remission was achieved in 13 (45%; seven UC and six CD) and 12 (41%; seven UC and five CD) Pediatric Weighted Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI)/Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) patients after 4 and 12 months at the initiation of dual therapy. Clinical response based on wPCDAI/PUCAI was reported in 16 (55%; nine UC and seven CD) and 12 (41% seven UC and five CD) children after 4 and 12 months of follow-up, respectively. The median fecal calprotectin decreased significantly from 1240 $\mu\text{g/g}$ (53–10,100) to 160 $\mu\text{g/g}$ (5–2500; $p = 0.004$) between baseline and Month 4 and from 749 at baseline (57–10,100) to 17 (5–3110; $p = 0.12$) over 12 months. Moreover, 34% (six UC and four CD) of patients achieved endoscopic remission.

Conclusions: DBT seems to be an effective alternative therapeutic option for patients with moderate and severe IBD.

Abbreviations: ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; DBT, dual biological therapy; EIM, extraintestinal manifestations; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; PIBD, pediatric inflammatory bowel disease; PUCAI, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; TOF, tofacitinib; UC, ulcerative colitis; UST, ustekinumab; VDZ, vedolizumab; VEO-IBD, very early onset inflammatory bowel disease; wPCDAI, Weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

© 2024 European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.



Wlazlo et al. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Safety and Efficacy Over a Minimum 12-month Follow-up Period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2024)

KEYWORDS

CD, dual biologic, IBD, pediatric gastroenterology, UC

1 | INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a global health problem with an increasing incidence.^{1,2} It includes two main forms, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), which are separate, chronic, autoimmune diseases with a relapsing and remitting nature.^{3,4} The etiology of IBD remains largely unknown, recent reports have shown that external environment, the patient's genetic susceptibility, intestinal bacterial flora, and immune system are involved and functionally integrated in the pathogenesis of this group of diseases.^{5,6} Biologics and small molecule therapies are effective in the treatment of patients with moderate to severe IBD. Drugs from this group are used alone or in combination with an immunomodulator.^{3,7} However, when conventional therapy fails, it means a disease that is refractory to treatment.

Diagnosis at a young age is an unfavorable prognostic factor for the development of IBD and surgical interventions.^{8,9} According to the available literature in the population of adult patients diagnosed with IBD, early introduction of biological therapy can improve the prognosis of the disease by faster remission, reduction of corticosteroid use, and delay in the need for surgery.^{10,11} The most frequently used biological drugs in the treatment of moderate and severe IBD in children are anti-TNF (tumor necrosis factor) agents.^{12,13} Approximately one-third of IBD patients do not respond to therapy, and an additional 20%–30% of patients will cease to respond to treatment.¹⁴ In clinical practice, we aim to improve outcomes using therapeutic drug monitoring (TDM), intensive treatment based on inflammatory markers, and drug sequencing. Currently, the long-term response to biological treatment is still unsatisfactory.^{15,16}

What is Known

- Biologic medications achieve and maintain remission at 12 months in approximately 40% of patients with inflammatory bowel disease (IBD).
- Available publications involving pediatric patients have shown that the combination of two biologics may be effective in children with refractory IBD.

What is New

- The use of dual biological therapy is a chance to achieve remission in patients with a moderate to severe course of the disease who have failed previous therapies.
- The combination of biological drugs may reduce long-term surgical rates, without compromising safety profile.
- Risk factors and regimen selection should be carefully considered for each patient individually. It is necessary to conduct further randomized studies on the safety of the therapy.

The severe course of IBD in children, and the increasing incidence rate, result in the search for new therapeutic methods. There are reports in the literature about dual biological therapy (DBT) in the pediatric population. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of dual therapy with biologics or combination therapy with biologics and Janus kinase inhibitors in a cohort of children and adolescents with IBD.

2 | MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study of pediatric IBD (PIBD) patients up to 18 years of age. The publication presents experience in combining biological drugs (anti-TNF [infliximab, adalimumab], vedolizumab, and ustekinumab) and small molecule drugs (tofacitinib) in pediatric patients with moderate and severe IBD. The data is from the period of June 2021 to July 2023 in the Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders, and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute in Warsaw. These groups of biological drugs, apart from anti-TNF inhibitors (infliximab, adalimumab), are used in children off-label. An absolute condition for qualifying for treatment was written consent signed by the legal guardian of each patient. Patients received a standard intravenous (IV) induction dose of infliximab 5 mg/kg body weight IV, vedolizumab (for patients ≤ 30 kg—150 mg IV; ≥ 30 kg body weight—300 mg IV) on Day 1, Weeks 2 and 6. For subcutaneous medications, the induction dose of adalimumab for patients was (80 mg/160 mg [SC] subcutaneous injections weighing ≥ 40 kg) on Day 1, followed by 40 mg/80 mg in Week 2. The maintenance dose was 40 mg every 2 weeks. For ustekinumab (patients ≤ 55 kg—260 mg IV; 55–85 kg—390 mg IV) on Day 1. The maintenance dosage regimen was infliximab 5 mg/kg IV, vedolizumab 150 mg or 300 mg IV (≥ 30 kg body weight) IV, ustekinumab 45 mg/90 mg (≥ 40 kg body weight) subcutaneous injection, every 8 weeks for all medications. Tofacitinib was administered as 10 mg orally twice daily for 8 weeks of induction therapy and 5 mg twice a day for maintenance therapy. Data on all patients undergoing therapy were obtained retrospectively from the patient's paper and electronic medical records. The diagnosis of IBD was based on disease symptoms, endoscopic and histological features. The patient data we collected included demographics (gender, age), previous medications, and clinical information (duration, extent of disease, extraintestinal symptoms, concomitant treatments, and laboratory findings). In addition, we analyzed treatment data (clinical response, need for corticosteroids use, and surgery during the treatment period). Disease activity was assessed using the Pediatric Weighted Crohn's Disease Activity Index (wPCDAI)¹⁷ or the Pediatric Ulcerative Colitis Disease Activity Index (PUCAI).¹⁸ Clinical activity and laboratory data were collected at baseline, 4 and 12 months (± 4 weeks) after initiation. Endoscopy data were collected for UC at Months 4 and 12 (± 2 months), and for CD at month 12 (± 2 months). Adverse events were assessed throughout treatment. The location of the disease was classified according to the Montreal classification¹⁹ for CD and to the Mayo and Paris scale for UC.²⁰

2.1 | Outcomes

The primary outcome of the study was clinical remission defined as wPCDAI < 12.5 or PUCAI < 10 and decrease in fecal calprotectin (FC) to < 250 $\mu\text{g/g}$, after initiation of dual therapy. Clinical response was defined as reduction of wPCDAI or PUCAI by > 20 points. Major secondary endpoints included clinical response, corticosteroid-free clinical remission, reduction of fecal calprotectin by 50% during observation and endoscopic remission was assessed using the Mayo endoscopic score for UC and the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) score for CD (MAYO ≤ 1 and SES-CD < 3 as cut-off values for endoscopic remission).^{21,22}

3 | STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were presented as median and interquartile range (IQR). Categorical variables were described as frequency and percentage. Changes in biomarkers (C-reactive protein [CRP], erythrocyte sedimentation rate [ESR], fecal calprotectin) were compared using the Wilcoxon test.

4 | RESULTS

Among 29 patients with a diagnosis of IBD (including 19 with UC (66%) and 10 with CD (34%) who were qualified for DBT, 14 (48%) reached 12 months of treatment and 15 (52%) prematurely terminated the treatment before month 12. The median age of patients was five (IQR, 1–15) years at diagnosis of IBD and 14 (IQR, 3–17) years at eligibility for dual therapy. According to the medical history of our patients, 22 (76%) qualified for DBT received immunomodulatory drugs in the past, such as azathioprine 21 (72%) and cyclosporine 8 (28%). All 29 (100%) included patients were previously treated with steroid therapy. In addition, 11 (38%) subjects entered the study at a corticosteroid. In 10 (34%) children, extraintestinal symptoms occurred, including arthralgia (six CD), oral ulcers (five CD), erythema nodosum (one CD), low-grade fever (two CD and one UC), primary sclerosing cholangitis (two UC) and autoimmune hepatitis (one UC). Five patients (17%) had severe luminal CD. Thirteen (45%) patients were treated with vedolizumab/adalimumab (VDZ + ADA), 13 (45%) with ustekinumab/adalimumab (UST + ADA), and three (10%) with infliximab/vedolizumab (IFX + VDZ). During 12 months follow-up, three (10%) patients converted treatment, including one patient from the VDZ + ADA combination to UST + ADA treatment with good response, one patient from the treatment in VDZ + ADA therapy to tofacitinib/adalimumab (TOF + ADA) treatment also

with clinical improvement. The remaining one patient treated with VDZ + ADA did not respond after switching to ADA + TOF and was qualified for surgical treatment. Clinical remission based on wPCDAI/PUCAI scores was achieved in 13 (45%; seven UC and six CD) and 12 (41%; seven UC and five CD) patients after 4 and 12 months at the initiation of dual therapy, respectively. Clinical response based on wPCDAI/PUCAI was reported in 16 (55%; nine UC and seven CD) and in 12 (41%; seven UC and five CD) children after 4 and 12 months of follow-up, respectively. The median wPCDAI decreased from 49.75 points (22.5–65) to 12.5 points (0–60; $p = 0.004$) in patients with CD after 4-month and from 47.5 (22.5–65) to 5 (0–12.5; 0.09) at the 12-month follow-up. The median PUCAI reduced from 55 points (0–85) to 20 points (0–80; $p = 0.001$) between baseline and Month 4. Accordingly, during the 12-month follow-up, PUCAI decreased from 50 points (0–85) to 5 (0–10; $p = 0.08$) (Figure 1). We compared fecal calprotectin in all cases that completed a 4-month follow-up (25 patients, 86%) and a 12-month follow-up (13 patients, 45%). The median fecal calprotectin decreased significantly from 1240 $\mu\text{g/g}$ (53–10,100) to 160 $\mu\text{g/g}$ (5–2500; $p = 0.004$) between baseline and Month 4 and from 749 (57–10,100) to 17 (5–3110; $p = 0.12$) at Month 12. The normal FC value was defined as a result $<250 \mu\text{g/g}$, achieved in 14 (48%) and nine (31%) patients after 4 and 12 months of observation, respectively (Figure 2). The median CRP reduced from

0.65 mg/dL (0.1–5.2) at baseline to 0.4 mg/dL (0, 1–4, 4; $p = 0.14$) and 0.1 mg/dL (0–0.9; $p = 0.04$) after 4 and 12 months, respectively. The median ESR decreased from 27.5 mm/h (2–70) to 15.5 mm/h (2–50; $p = 0.12$) and 11 mm/h (2–52; $p = 0.0034$) in the same time. Ten (34%; six UC and four CD) patients achieved endoscopic remission after 12 months of follow-up. The highest endoscopic remission rate (57%) was achieved by patients undergoing ADA + UST treatment. According to the collected data, 10 (34%; seven UC and three CD) patients required surgical treatment: seven patients had colectomy and three patients had ileostomy during the 12-month follow-up. One patient required surgical debridement of a buttock abscess. In total, 32 courses of DBT were evaluated. The overall clinical response and remission rates for patients receiving the various combinations were as follows: 33% and 0% for IFX + VDZ, 23% and 15% for ADA + VDZ, 86% and 78% for ADA + UST, and 50% and 0% for ADA + TOF after 4 and 12 months, respectively (Table 1).

4.1 | Adverse events

Mild adverse events were reported in 16 (55%; 10 UC and six CD) patients during treatment with DBT: the most common side effects were respiratory tract infection in 12 (41%) patients, headache in

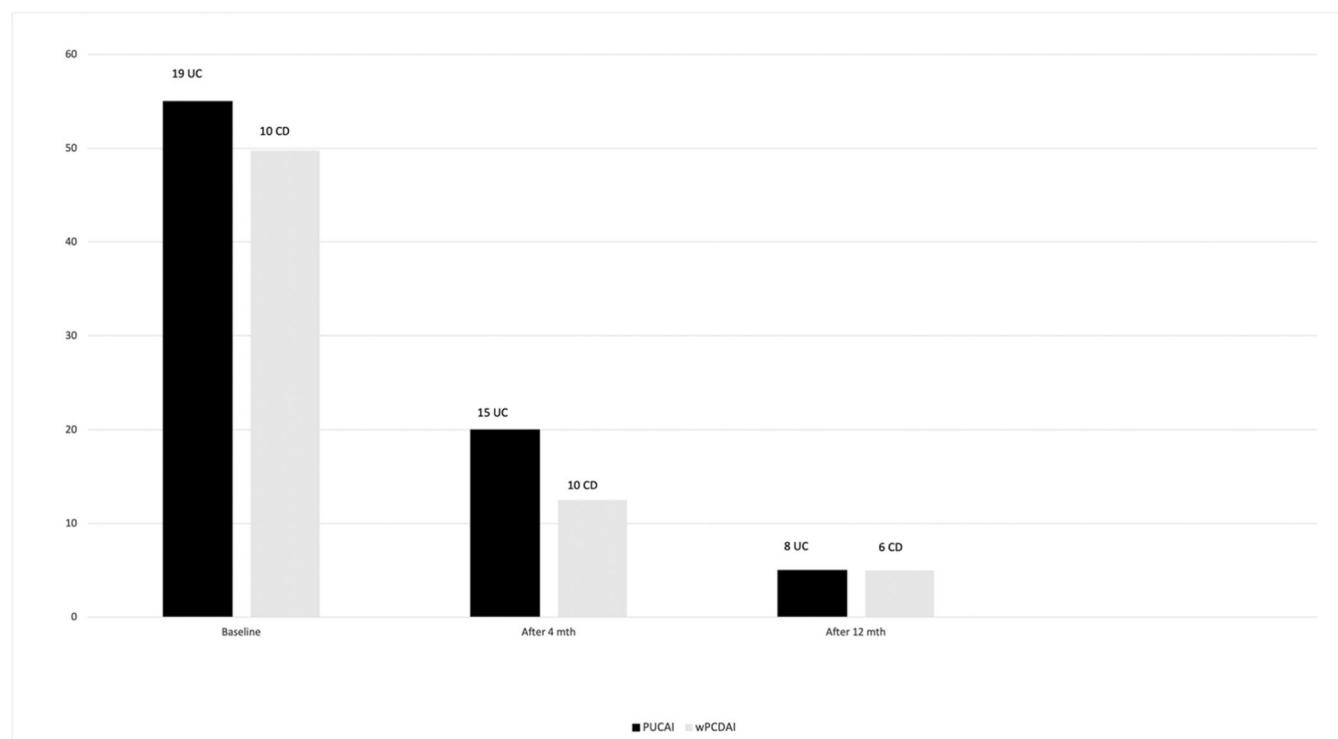


FIGURE 1 Changes in median wPCDAI/PUCAI in follow-up. CD, Crohn's disease; PCDAI, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; UC, ulcerative colitis; wPCDAI, weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

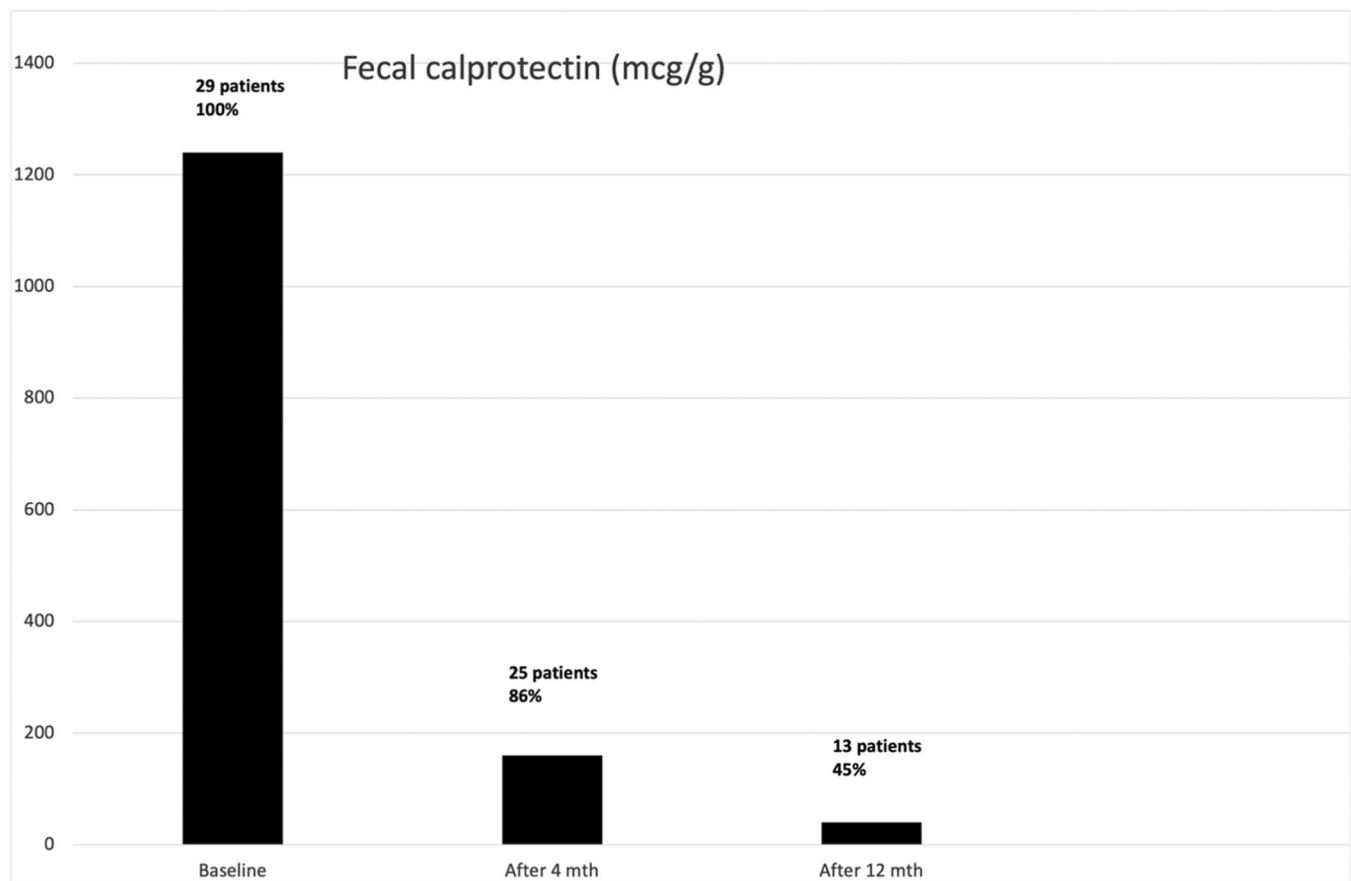


FIGURE 2 Changes in median fecal calprotectin in follow-up.

TABLE 1 Treatment combinations used and their effectiveness.

Combination	n/median	Percentage (range) (%)	Remission clinical after 4 months (%)	Remission clinical after 12 months (%)	Remission endoscopic (%)	Surgery post DBT (%)	Serious adverse event
Adalimumab + Ustekinumab	14	44	86	78	57	21	—
Adalimumab + Vedolizumab	13	41	23	15	14	43	Buttock abscess, impaired renal function, and intestinal obstruction
Infliximab + Vedolizumab	3	9	33	0	0	33	Dilated cardiomyopathy after COVID-19 infection
Tofacitinib + Adalimumab	2	6	50	0	0	100	Deep vein thrombosis

Abbreviations: COVID-19, Coronavirus disease 2019; DBT, dual biological therapy.

four (14%), fatigue in three (10%) and one (3%) *Escherichia coli* infection. Serious adverse events were reported in five patients (17%; three UC and two CD) during the study, including buttock abscess (VDZ + ADA), dilated cardiomyopathy after

COVID-19 infection (VDZ + IFX), impaired renal function (VDZ + ADA), intestinal obstruction (ADA + VDZ), and deep vein thrombosis complicated by paradoxical stroke (undiagnosed open foramen ovale) (ADA + TOF).

4.2 | Discontinuation of therapy

Among the patients of our clinic, 15 patients (52%) prematurely ended DBT. In 10 (34%) cases, it was due to the lack of effectiveness of the treatment, and the reasons for excluding the remaining five (17%) patients from observation were serious side effects. Of the patients who were early excluded from observation, by the end of data collection and analysis, four (14%) patients received another biological drug as monotherapy, 10 (34%) were qualified for surgical treatment, and one (3%) died because of cardiac complications after suffering from Covid-19.

5 | DISCUSSION

The patients who qualified for DBT were characterized by a severe course of the disease with loss or lack of effectiveness of conventional treatment methods. Most patients had failed more than one biologic and eight (28%) of them had been treated with three or more different biologics before. Of the 29 patients, 11 started DBT while taking steroids. In nine of them, during the 12-month follow-up, steroid therapy was successfully weaned while using two biological drugs in combination (Table 2). In 2020, Dolinger et al. published²³ retrospective study in which 12 (75%) refractory IBD patients achieved steroid-free remission at 6 months of dual therapy. Others have shown similar rates of corticosteroid discontinuation with dual therapy.^{24–26} During follow-up, 18 (62%) and 13 (45%) patients from our clinic recorded a decrease of at least 50% of FC, after 4 and 12 months, respectively. This result is comparable to other retrospective publications^{24,25} In our cohort, there was no significant decrease in the inflammatory markers ESR and CRP in contrast to the Yerushalmy-Feler and Dolinger study^{23,24} The most effective form of dual therapy was the combination of adalimumab and ustekinumab in our experience, in which 86% of patients achieved clinical remission just 4 months after starting the treatment. In the follow-up after 12 months of treatment in this group of patients, endoscopic remission was achieved in 57%. In conclusion, 14 (48%) patients underwent final endoscopic evaluation after 12 months of follow-up. In addition, 34% (six UC and four CD) of our patients achieved endoscopic remission. It was a better result in comparison to the analysis conducted so far on the largest group of 62 pediatric patients, in which only 8.7% achieved endoscopic remission²⁴ and to the publication by Eronen et al. where the endoscopic remission rate was 11% (Figure S1).²⁵ There are contradictory reports on whether very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD) is more resistant to conventional medical interventions. Of our patients, four (14%) were diagnosed with VEO-IBD,

TABLE 2 Characteristics of analyzed patients treated with dual biological therapy.

	n/median	Percentage/range
Male	17	59
Age at diagnosis of IBD (years)	5	1–15
Age at dual therapy (years)	14	3–17
Disease duration (months, years)	2 years	8 months to 9 years
Prior IBD-related hospitalization	29	100
IBD subtype		
UC	19	66
CD	10	34
EIM	10	34%
Arthralgia	6	20%
Oral ulcers	5	17%
Erythema nodosum	1	3%
Low-grade fever	3	10%
Primary sclerosing cholangitis	2	7%
Autoimmune hepatitis	1	3%
Baseline corticosteroids	11	38
Baseline immunomodulator	22	76
Surgery before DBT	3	10
Prior biologic exposures		
Infliximab	24	83
Adalimumab	4	14
Vedolizumab	14	48
Ustekinumab	15	52

Abbreviations: CD, Crohn's disease; DBT, dual biological therapy; EIM, extraintestinal manifestations; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.

two of whom were treated with vedolizumab/adalimumab and two with the vedolizumab/infliximab regimen. None of them achieved clinical or endoscopic remission and their follow-up period did not exceed 4 months. Data on the safety profile of dual biologic therapy in children are limited. According to our observations, mild adverse events occurred in 16 patients (55%; 10 UC and six CD). During the 12-month follow-up, five (17%; three UC and two CD) serious adverse events were reported (see Section 5.1). These are similar conclusions in the publication by Yerushalmy-Feler et al. from 2023, which analyzed the drug combination on a group of 62 pediatric patients.²⁴ This is a retrospective international analysis using data from 14 centers for the treatment of IBD in children,

associated with the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). The observational study included 62 children (35 CD and 27 UC) with a severe course who underwent combination treatment with biological drugs (infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab) or biological and small molecule therapy (tofacitinib) for at least 3 months. Twenty-nine (47%) children experienced adverse events, of which eight were considered serious and six of them discontinued therapy. Serious adverse events included severe allergic reaction during intravenous infliximab infusion, fatigue and headache after vedolizumab administration, skin eruptions, elevated liver enzymes, cellulitis and skin abscess, and deep vein thrombosis. In one of the first pediatric studies,²⁷ eight patients aged 14–17.5 years (four patients with CD and four patients with UC) received DBT with infliximab and vedolizumab. Five patients developed psoriasis during infliximab therapy, which is considered a treatment complication. Changing treatment to ustekinumab resulted in significant clinical improvement with resolution of skin symptoms in three out of five (60%) patients. No serious side effects were observed during DBT. In a 2022 meta-analysis²⁸ covering 13 studies and including adult and pediatric patients with 266 patients using seven different combinations, the most side effects were recorded in patients undergoing VDZ + anti-TNF treatment (9.6%) and VDZ + UST (12.3%). The most common side effects (75%) were infections. In addition, 29 (47%) children experienced mild, and eight children (13%) had serious side effects, resulting in discontinuation of therapy in six of them. We classified the negative events reported during DBT as side effects, but some of them may result from the severe course of the underlying disease. In the publication by Vernier-Massouille et al.,²⁹ 404 pediatric patients diagnosed with CD between 1988 and 2002 were observed. 29% of them had a complicated course of the disease. Moreover, 37% of patients were hospitalized due to CD and serious events resulting from the course of the underlying disease.

5.1 | Limitations

The limitations of the study resulting from the fact that it is a retrospective analysis are primarily the lack of determination of the pharmacokinetics of biological drugs. Not all patients under observation had endoscopic examinations performed before and after treatment. Another limitation of the study is the lack of established qualification criteria for the use of a specific drug combination. This is due to insufficient experience in combining drugs, failure of previous monotherapy treatment, and financial limitations of the therapy. The observational study includes a small

group of patients. Our data come from one center for the treatment of IBD in children. At the same time, this is the largest group of pediatric patients treated with double biological treatment in one clinic.

6 | CONCLUSIONS

According to the analysis of available studies, DBT seems to be an effective therapeutic option for patients with moderate and severe IBD refractory to previous therapy. However, further prospective studies are required. Risk factors and regimen selection should be carefully considered for each patient individually.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors have no funding to report.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

ETHICS STATEMENT

Consent was obtained from the Bioethical Committee at the Children's Memorial Health Institute—resolution number 32/KBE/2023 based on the presented results of the effectiveness and safety of treatment that were analyzed.

ORCID

Magdalena Wlazlo  <http://orcid.org/0000-0001-9423-9781>

REFERENCES

- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-434.
- Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2021;160:2496-2508.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1450-1461.
- Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4807-4812.
- Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16:146-153.
- Abdullah I, AlMojil K, Shehab M. Effectiveness of dual biologic or small molecule therapy for achieving endoscopic remission in refractory inflammatory bowel disease. *Diseases.* 2022;10(4):102. doi:10.3390/diseases10040102
- Tremaine WJ, Timmons LJ, Loftus, Jr. EV, et al. Age at onset of inflammatory bowel disease and the risk of surgery for non-neoplastic bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1435-1441. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03341.x
- Pavel C, Diculescu M, Constantinescu G, et al. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: a multicenter experience from Romania. *Medicina.* 2023;59(2):337. doi:10.3390/medicina59020337

10. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-667.
11. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194-1201.
12. Conrad MA, Kelsen JR. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(8):36. doi:10.1007/s11894-020-00773-3
13. Kim MJ, Kim E, Kang B, Choe YH. Infliximab therapy for children with moderate to severe ulcerative colitis: a step-up versus a top-down strategy. *Yonsei Med J*. 2021;62(7):608-614. doi:10.3349/ymj.2021.62.7.608
14. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-623.
15. Privitera G, Pugliese D, Lopetuso LR, et al. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:175628482110066.
16. Stott R. *IBD Therapies 'Still Plateauing' Despite Progress: Combining Drugs May Help Break Ceiling*. Healio Gastroenterology; 2021.
17. Turner D, Levine A, Walters TD, et al. Which PCDAI version best reflects intestinal inflammation in pediatric Crohn disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):254-260. doi:10.1097/MPG.0000000000001227
18. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1218-1223. doi:10.1002/ibd.20867
19. Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al.; ECCO. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
20. Pagnini C, Di Paolo MC, Mariani BM, et al. Mayo endoscopic score and ulcerative colitis endoscopic index are equally effective for endoscopic activity evaluation in ulcerative colitis patients in a real life setting. *Gastroenterol Insights*. 2021;12:217-224.
21. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-990.
22. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-512. doi:10.1016/s0016-5107(04)01878-4
23. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, Dunkin D, Dubinsky MC. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(8):1210-1214.
24. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, et al. Dual biologic or small molecule therapy in refractory pediatric inflammatory bowel disease (DOUBLE-PIBD): a multicenter study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;30:159-166. doi:10.1093/ibd/izad064
25. Eronen H, Kolehmainen S, Koffert J, et al. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(8):936-941. doi:10.1080/00365521.2022.2045350
26. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020.
27. Olbjorn C, Rove JB, Jahnsen J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Pediatr Drugs*. 2020;22:409-416.
28. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 360. 2022;4(1):otac002.
29. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106-1113.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Wlazlo M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination biologic therapy in pediatric inflammatory bowel disease: Safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79:54-61. doi:10.1002/jpn3.12179

PODWÓJNA TERAPIA BIOLOGICZNA W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Dual biologic therapy in inflammatory bowel diseases

Magdalena **Wlazło**, Dorota **Jarzębicka**,
Jarosław **Kierkuś**

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska
Z-ca Kierownika Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Streszczenie

Chorzy z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (*inflammatory bowel diseases – IBD*), kwalifikujący się do terapii biologicznej, stanowią grupę pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, u których zawiodło leczenie preparatami konwencjonalnymi. Leki biologiczne są obecnie powszechnie stosowane, jednak pozwalają osiągnąć remisję kliniczną jedynie u 40% badanych po 1 roku leczenia. Przeprowadzono przegląd danych z piśmiennictwa dotyczący zastosowania terapii z kombinacją dwóch leków biologicznych oraz leków drobnocząsteczkowych, takich jak: anty-TNF (infliksymb, adalimumab), wedolizumab i ustekinumab, a także inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib). Przegląd danych z piśmiennictwa przeprowadzono z wykorzystaniem terminów: *combination biologics, dual biologic for treatment of inflammatory bowel disease, use of combination biologic in pediatric IBD*. Zastosowanie podwójnej terapii biologicznej jest atrakcyjną opcją terapeutyczną. Wykazano, że odmienny mechanizm działania dwóch leków może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. Szczególnie korzystne wydaje się połączenie leków z grupy anty-TNF z wedolizumabem lub ustekinumabem. Konieczne są dalsze badania, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych, a także oceny potencjalnych korzyści skojarzonych terapii biologicznych.

WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (*inflammatory bowel diseases – IBD*), takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna (*Crohn disease – CD*) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa – CU*), charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym jelita grubego i/lub cienkiego, wymagającym długoterminowego leczenia. Według danych z piśmiennictwa aż 30% pacjentów nie reaguje na standardową terapię, a niektórzy chorzy wymagają długotrwałego leczenia immunosupresyjnego [1]. Osoby z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, kwalifikujące się do terapii biologicznej, stanowią grupę pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, u których zawiodło leczenie preparatami konwencjonalnymi. U tych chorych istnieje wysokie ryzyko interwencji chirurgicznej, co często skutkuje przedłużeniem czasu hospitalizacji i pogorszeniem jakości życia. Szersze zastosowanie leków biologicznych jako elementu postępowania w chorobach zapalnych jelit niesie za sobą wiele korzyści, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa długotermino-

wej terapii. Jednakże u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby standardowa jednolekowa terapia lekiem biologicznym pozwala osiągnąć remisję kliniczną jedynie u 40% badanych po 1 roku leczenia [2, 3]. Najnowsze doniesienia naukowe związane ze stosowaniem podwójnej terapii biologicznej wykazują, że może być ona skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z bardzo ciężkim przebiegiem choroby, opornym na dotychczasowe leczenie.

WYNIKI

Artykuły naukowe, publikowane od 2007 r., będące podstawą niniejszego opracowania wyszukiwano w bazie PubMed na podstawie słów kluczowych *combination biologics, dual biologic for treatment of inflammatory bowel disease, use of combination biologic in pediatric IBD*. Z wyszukanych prac przeglądowych uzyskano informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz schematów leczenia łączoną terapią biologiczną w IBD.

Słowa kluczowe:

kombinowana terapia biologiczna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, nieswoiste choroby zapalne jelit u dzieci, nieswoiste choroby zapalne jelit u dorosłych

Key words:

combination biologics, colitis ulcerosa, Crohn disease, pediatric inflammatory bowel disease, adult inflammatory bowel disease

Abstract

Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) who qualify for biological therapy, are a group of severely ill patients, who have failed therapy with conventional drugs. Biological drugs are now widely used, but they allow to achieve clinical remission only in 40% of patients after 1 year of treatment. The aim of the study was the review of literature data on the use of therapy with a combination of two biological and small molecule drugs, among them: anti-TNF (infliximab, adalimumab), vedolizumab and ustekinumab, as well as Janus kinase inhibitors (tofacitinib). The review of data from the literature was carried out using the terms: "combination biologics", "dual biologic for treatment of inflammatory bowel disease", "use of combination biologic in pediatric IBD". The use of dual biological therapy is an attractive therapeutic option. The different mechanism of action of the two drugs may be an effective and safe treatment method. The combination of anti-TNF drugs with vedolizumab or ustekinumab seems to be of particular benefit. More research is needed to compare the efficacy and safety of combination therapies, and to evaluate the potential benefits of combination biological therapies.

Ponadto analizowano prace oryginalne dotyczące zastosowania podwójnej terapii biologicznej oraz dołączone do nich wykazy piśmiennictwa.

Najnowsze dane, w których autorzy zestawiają skuteczność monoterapii lekami biologicznymi, wskazują na potrzebę poszukiwania nowych leków lub schematów leczenia u dzieci z chorobami zapalnymi jelit [4]. Szansę na uzyskanie remisji klinicznej po zastosowaniu monoterapii lekiem z grupy anti-TNF szacuje się na 40-60% [5-7]. Niestety pacjenci, u których nie uzyskano remisji po indukcji lekiem z grupy anti-TNF, mają o 27% mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi na kolejne rekomendowane grupy leków biologicznych [8]. Jednym z preparatów stosowanych u dorosłych pacjentów, w przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leki z grupy anti-TNF, jest ustekinumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , które z dużą swoistością wiąże się z podjednostką białkową p40, wspólną dla cytokin IL-12 i IL-23). Lek jest zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu IBD u pacjentów dorosłych, ale ograniczone dane w populacji pediatrycznej wskazują, że u 38,6-58% chorych, u których nie powiodła się co najmniej jedna terapia biologiczna, udaje się osiągnąć remisję kliniczną w 52-tygodniowej obserwacji stosowania leku [9, 10]. Podobnie jest w przypadku leczenia wedolizumabem – 59,7% pacjentów opornych na leczenie anti-TNF osiągnęło remisję kliniczną w 22. tygodniu podawania tego preparatu [11].

Dane dotyczące stosowania dwóch leków biologicznych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit opornymi na leczenie są bardzo ograniczone. Leki biologiczne działają na różnych poziomach toczącego się procesu zapalnego, a zatem jednocześnie stosowanie dwóch różnych preparatów

biologicznych może łączyć odmienne mechanizmy działania, zwiększając tym samym skuteczność leczenia.

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu łączonej terapii biologicznej pochodzą z 2007 r. [12]. Głównym celem badania było określenie bezpieczeństwa stosowania jednocześnie infliksymabu oraz natalizumabu (rekombinowane humanizowane przeciwciało przeciwko integrynie α_4). Grupę badaną stanowiło 79 dorosłych pacjentów z aktywną postacią CD (według skali CDAI ≥ 150 pkt) leczonych infliksymabem przez określony czas przed włączeniem do badania. Chorych podzielono na 2 grupy. Pierwsza grupa 52 (66%) pacjentów otrzymała 3 dożylnie infuzje (w tygodniu 0., 4., 8.) natalizumabu, drugiej grupie 27 (34%) chorych podawano placebo. U większości badanych (52%), poza lekami biologicznymi, utrzymano dotychczasowe leczenie immunosupresyjne (azatioprynę, merkaptopurynę lub metotreksat), a u 1/3 wszystkich badanych również steroid ogólnoustrojowy.

Typ i częstość działań niepożądanych były porównywalne w obydwu grupach – u 27% pacjentów otrzymujących natalizumab + infliksymab oraz u 30% leczonych infliksymabem + placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w obu grupach (infliksymab + natalizumab *vs* infliksymab + placebo) były bóle głowy (23% *vs* 22%), zaostrzenie choroby podstawowej (13% *vs* 7%), nudności (10% *vs* 11%) i zapalenie górnych dróg oddechowych (10% *vs* 11%). W badaniu nie zaobserwowano zakażeń oportunistycznych ani chłoniaków. Odnotowano 2 poważne działania niepożądane w postaci niedrożności jelit (w każdej z grup u 1 pacjenta) [12].

Afzali i wsp. w 2016 r. opisali przypadek 23-letniej kobiety z manifestacją krętniczno-okrężniczą choroby Leśniowskiego-Crohna i zmianami okołoodbytowymi, dotychczas leczonej prednizonem, mesalazyną, 6-merkaptopuryną, anti-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab), wedolizumabem (lek antyinegrynowy – humanizowane przeciwciało monoklonalne, wiążące się swoiście z integryną $\alpha_4\beta_7$), nie uzyskując remisji klinicznej i endoskopowej. Próby zmniejszania dawki steroidu wywoływały zaostrzenie choroby podstawowej. Pacjentka wymagała żywienia pozajelitowego. Pomimo intensyfikacji leczenia w wynikach badań laboratoryjnych utrzymywały się wysokie wykładniki stanu zapalnego, hipalbuminemia oraz znaczny niedobór masy ciała. Ze względu na ciężki przebieg choroby postanowiono o dołączeniu do leczenia adalimumabu w schemacie z wedolizumabem. Po 3 miesiącach skojarzonej terapii biologicznej uzyskano poprawę

Adres do korespondencji:

Dr n. med. **Dorota Jarzębicka**
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia
Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
e-mail: d.jarzebicka@ipczd.pl

Kontakt z autorami:

Lek. Magdalena Wlazło
e-mail: m.wlazlo@ipczd.pl

Dr n. med. Dorota Jarzębicka
e-mail: d.jarzebicka@ipczd.pl

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkus
e-mail: j.kierkus@med-net.pl

kliniczną z normalizacją wykładników stanu zapalnego, przyrostem masy ciała oraz znacząco mniejszą aktywność zapalną zmian w badaniu endoskopowym. Zakończono steroidoterapię, podawanie merkaptopuryny oraz żywienie pozajelitowe. Po 6 miesiącach odstąpiono również od podaży wedolizumabu, z dobrym efektem. W trakcie obserwacji pacjentki nie odnotowano żadnych skutków ubocznych [13].

W latach 2016-2019 ukazały się kolejne opisy przypadków pacjentów z ciężkimi postaciami IBD, u których zastosowano podwójną terapię biologiczną, wykorzystując często odmienne schematy leczenia. W 2017 r. u chorego z ciężką manifestacją CU oraz zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych wdrożono leczenie wedolizumabem i certolizumabem, uzyskano remisję kliniczną w 16. tygodniu terapii oraz remisję endoskopową po 21 miesiącach [14]. Podobny opis przypadku został opublikowany rok później, gdy po dołączeniu adalimumabu do leczenia wedolizumabem uzyskano u pacjenta remisję kliniczną i endoskopową po 12 miesiącach leczenia oraz ustąpienie objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) [15]. Większa grupa osób została przedstawiona w metaanalizie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów anti-TNF wraz z wedolizumabem lub ustekinumabem przez okres co najmniej 3 miesiące [16]. Porównano 7 badań, do których włączono łącznie 18 pacjentów (56% z CD, 44% z CU) otrzymujących podwójną terapię biologiczną. Spośród badanej grupy 15 osób leczono kombinacją anti-TNF i wedolizumabu, natomiast 3 pacjentom podawano wedolizumab i ustekinumab. Poprawę kliniczną uzyskano u wszystkich 18 badanych (100%), a poprawę endoskopową u 93% (14 z 15 pacjentów, u których było możliwe wykonanie endoskopii) w 14-miesięcznej obserwacji. Co istotne, podczas leczenia nie zarejestrowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy zwracają uwagę na aspekt ekonomiczny leczenia podwójną terapią biologiczną. Koszty takiej terapii są wyższe niż konwencjonalnego leczenia z użyciem immunomodulatorów, lecz brak trwałej remisji klinicznej w trakcie standardowego leczenia farmakologicznego implikuje zwiększone ryzyko operacji, hospitalizacji, raka jelita grubego oraz obniżonej jakości życia [17]. Ponadto początek aktywności niektórych leków biologicznych, np. wedolizumabu, może rozwinąć się nawet kilka miesięcy po włączeniu terapii, znacznie później niż aktywność leków z grupy anti-TNF [18]. W konsekwencji u pacjentów z częściovą poprawą w trakcie monoterapii z wedolizumabem dołączenie leku z grupy anti-TNF

może działać pomostowo do momentu wystąpienia oczekiwanego efektu podawania wedolizumabu i w ten sposób można uniknąć stosowania wysokich dawek kortykosteroidów i związanych z tym, często nieodwracalnych, działań niepożądanych [19, 20]. Kwapisz i wsp. przedstawili wyniki retrospektywnego badania obejmującego 15 pacjentów z IBD (14 z CD oraz 1 z CU), leczonych różnymi wariantami łączonej terapii biologicznej (z infliksymabem, adalimumabem, certolizumabem, golimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem). Spośród badanej grupy 8 (53,3%) osób otrzymało anti-TNF w połączeniu z wedolizumabem, 2 (13,3%) pacjentów anti-TNF z ustekinumabem oraz 5 (33,3%) badanych ustekinumab z wedolizumabem. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 24 miesiące, a czas skojarzonego leczenia biologicznego średnio 6 miesięcy. U 11 (73%) osób uzyskano poprawę kliniczną, u 10 (67%) udało się zredukować dawki kortykosteroidów, natomiast 4 (44%) pacjentów uzyskało poprawę endoskopową (według skali CD-PRO/SS i skali Mayo). U 3 z 15 chorych (20%) nastąpiła progresja zmian wymagająca interwencji chirurgicznej. Spośród powikłań opisano: u 4 pacjentów infekcje wymagające antybiotykoterapii, 3 osoby były hospitalizowane z powodu salmonellozy, zakażenia *Clostridioides difficile* i niedożywienia. U 1 pacjenta zakończono leczenie wedolizumabem z powodu bólu stawów po infuzji. Według autorów, pomimo niewielkiej grupy obserwacyjnej, wyniki sugerują, że łączenie leków biologicznych o różnych mechanizmach działania może być bezpieczne i skuteczne w leczeniu IBD. W szczególności połączenie anti-TNF lub wedolizumabu z ustekinumabem wydaje się najlepszym rozwiązaniem [3].

W ciągu ostatnich trzech lat zostały opublikowane doniesienia o skuteczności podwójnej terapii biologicznej również w grupie pacjentów pediatrycznych. Potwierdzeniem tych doniesień jest przegląd systematyczny z metaanalizą, który ukazał się w marcu 2021 r. i obejmował największą dotychczas grupę 279 pacjentów dorosłych i dzieci (212/76% z CD) łącznie z 30 badań, w których rozpatrywano skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej terapii biologicznej, również w skojarzeniu z tofacytynibem (lek z grupy inhibitorów kinaz janusowych – JAK) u pacjentów z oporną na leczenie chorobą zapalną jelit [21]. Średni czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie. Najczęstsze kombinacje podwójnej terapii obejmowały anti-TNF- α i leki antyintegrynowe (48%) oraz ustekinumab i leki antyintegrynowe (19%). W okresie obserwacji o medianie 32 tygodni odsetek zdarzeń niepożądanych

i poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł odpowiednio 31% i 6,5%, w tym: infekcje dróg oddechowych, zakażenia *Clostridioidea difficile* oraz procesy nowotworowe, m.in. wznowa raka podstawonokomórkowego i drugi nieokreślony przez autorów typ nowotworu. Remisję kliniczną uzyskało 59% pacjentów, a remisję endoskopową 34% badanych, natomiast 12% chorych wymagało interwencji chirurgicznej.

W 2019 r. Bass i Goyal opublikowali opis przypadku 14-letniego pacjenta z klinicznie ciężką postacią CD (rozpoznaną w 9. roku życia) i zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych [22]. Początkowo zastosowano leczenie indukcyjne steroidami ogólnoustrojowymi oraz azatiopryną, ale nie uzyskano remisji klinicznej. Chłopiec został zakwalifikowany do leczenia biologicznego lekami z grupy (anty-TNF), początkowo infliksymabem przez 1 rok, a następnie adalimumabem przez 1,5 roku, po których nastąpiła częściowa poprawa stanu pacjenta. W trakcie leczenia obserwowano nawracające zakażenia *Clostridioidea difficile*, wymagające przedłużonego podawania wankomycyny. Ze względu na brak remisji klinicznej w czasie stosowania leków z grupy anty-TNF oraz ponowne zaostrzenie choroby podstawowej chłopiec został zakwalifikowany do leczenia wedolizumabem, ogólnoustrojowym steroidem oraz ponownie azatiopryną. Pomimo subiektywnej poprawy klinicznej stanu pacjenta w wynikach badań laboratoryjnych utrzymywała się niedokrwistość, podwyższone markery stanu zapalnego oraz głęboki niedobór wzrostu. Ocena endoskopowa wykazała ciężkie ziarniniakowe zapalenie okrężnicy i końcowego jelita krętego z progresją choroby w dystalnej części okrężnicy. Do leczenia włączono budesonid doustnie oraz mesalazynę miejscowo, nie uzyskano poprawy. Skrócono odstępy podaży kolejnych dawek wedolizumabu do 4 tygodni i odstąpiono od leczenia azatiopryną z powodu braku jej skuteczności. Ze względu na znaczne niedobory masy ciała wdrożono żywienie dojelitowe przez 3 miesiące. W trakcie leczenia pacjent zgłaszał bóle kończyn dolnych i bioder. Przeprowadzono ocenę reumatologiczną i na podstawie badania fizykalnego oraz badań obrazowych rozpoznano zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. Podjęto decyzję o zastosowaniu kombinacji dwóch leków biologicznych. Do terapii z wedolizumabem dołączono adalimumab. Ponadto z uwagi na nasilone objawy choroby reumatologicznej pacjenta zastosowano metotreksat doustnie. W trakcie 9 miesięcy leczenia nie odnotowano działań niepożądanych. Chłopiec wykazał odpowiedź kliniczną z normalizacją markerów stanu zapalnego i ustąpieniem

niedokrwistości. Jego masa ciała w ciągu 12 miesięcy terapii wzrosła o 25 kilogramów.

W jednym z pierwszych badań z udziałem grupy pacjentów populacji pediatrycznej łączoną terapię biologiczną z zastosowaniem infliksymabu i wedolizumabu otrzymało 8 pacjentów w wieku 14-17,5 lat (4 z CD oraz 4 z CU). Przed eskalacją terapii u wszystkich badanych potwierdzono endoskopowo i histopatologicznie aktywne zmiany zapalne. W ocenie remisji klinicznej wykorzystano pediatryczną skalę aktywności choroby (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* – PUCAI lub *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* – PCDAI), wykładniki stanu zapalnego oraz stężenie kalprotektyny w kale. Remisję kliniczną uzyskano u 4 (50%) pacjentów (3 z CU). Pomimo zastosowania podwójnej terapii biologicznej 4 (50%) chorych wymagało kolektomii (3 z CD, 1 z CU). Ponadto u 5 pacjentów w trakcie leczenia podtrzymującego infliksymabem jako powikłanie rozwinęła się łuszczyca. Dołączenie do leczenia, w tej grupie badanych, ustekinumabu spowodowało remisję kliniczną wraz z ustąpieniem objawów skórnych u 3 z 5 (60%) pacjentów. U 1 z nich uzyskano częściową poprawę w zakresie choroby podstawowej oraz zmian skórnych. U 1 nie było odpowiedzi na leczenie. W trakcie trwania podwójnej terapii biologicznej nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych [23].

Dolinger i wsp. [24] poddali analizie skuteczność łączonej terapii biologicznej. Po raz pierwszy w schemacie leczenia w populacji pediatrycznej wykorzystano tofacytynib, lek z grupy inhibitorów kinaz janusowych (*Janus activated kinases* – JAK). Do badania zakwalifikowano 16 pacjentów z ciężką postacią IBD (9 z CU/niesklasyfikowanym zapaleniem jelit i 7 z CD), u których nie powiodły się co najmniej 2 terapie biologiczne. Pacjenci zostali podzieleni odpowiednio: 9 (56%) włączono do terapii z wedolizumabem i tofacytynibem, 4 (25%) do leczenia ustekinumabem z wedolizumabem i 3 (19%) – ustekinumabem z tofacytynibem. Spośród badanych 12 (75%) pacjentów (7 z CU/IBD-U i 5 z CD) osiągnęło remisję kliniczną bez steroidów po 6 miesiącach (jako remisję ustalono aktywność w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci CDAI \leq 12,5 lub Mayo $<$ 2). Mediana czasu do uzyskania remisji klinicznej bez steroidów wyniosła 88 dni. W czasie trwania badania u 3 pacjentów przerwano terapię z powodu jej nieskuteczności – u 1 osoby konieczna była operacja, z kolei pozostałych 2 pacjentów wymagało przejścia do innego schematu podwójnego leczenia biologicznego. Wystąpiło 1 poważne zdarzenie niepożądane w postaci

septycznego zapalenia stawu u pacjenta po 2 miesiącach terapii z wedolizumabem i tofacytynibem.

WNIOSKI

Zastosowanie podwójnej terapii biologicznej jest nową opcją terapeutyczną. Daje możliwość uzyskania remisji klinicznej i endoskopowej u pacjen-


tów opornych na standardowe leczenie farmakologiczne. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że stosowanie dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania jest bezpieczną i efektywną formą terapii. Szczególnie korzystne wydaje się połączenie leków z grupy anti-TNF z wedolizumabem lub ustekinumabem. Konieczne są dalsze badania z randomizacją w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych.

Piśmiennictwo

1. Goyal A., Bass J.: Inflammatory bowel diseases, Vol. 26, Issue Suppl. 1, January 2020, S75-S76.
2. Peyrin-Biroulet L., Lemann M.: Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33, 870-879.
3. Kwapisz L., Raffals L., Bruining D. i wsp.: Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: experience from a tertiary care center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021, 19 (3), 616-661.
4. Geem D., Kugathasan S.: Takes two to make it right: dual biologic and small molecule therapy for treatment-refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021, 27 (8), 1361-1362.
5. Vahabnezhad E., Rabizadeh S., Dubinsky M.C.: A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014, 20, 606-613.
6. Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J. i wsp.: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012, 143, 365-374.
7. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. i wsp.: REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007, 132, 863-873.
8. Singh S., George J., Boland B.S. i wsp.: Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018, 12, 635-643.
9. Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L. i wsp.: Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis* 2019, 13, 578-584.
10. Dayan J.R., Dolinger M., Benkov K. i wsp.: Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019, 69, 61-67.
11. Conrad M.A., Stein R.E., Maxwell E.C. i wsp.: Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016, 22, 2425-2431.
12. Sands B.E., Kozarek R., Spainhour J. i wsp.: Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13 (1), 2-11.
13. Afzali A., Chiorean M.: Combination of biologic agents in the management of severe refractory Crohn's disease: a case report of concomitant treatment with vedolizumab and adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016, 111, S823-S824.
14. Fischer S., Rath T., Geppert C.I. i wsp.: Long-term combination therapy with anti-TNF plus vedolizumab induces and maintains remission in therapy-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2017, 112, 1621-1623.
15. Roblin X., Paul S., Ben-Horin S.: Co-treatment with golimumab and vedolizumab to treat severe UC and associated spondyloarthropathy. *J Crohns Colitis* 2018, 12, 379-380.
16. Ribaldone D., Pellicano R., Vernero M. i wsp.: Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol* 2019, 54 (4), 407-413.
17. Høivik M.L., Moum B., Solberg I.C. i wsp.: Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013, 62, 368-375.
18. Eriksson C., Marsal J., Bergemalm D. i wsp.: Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017, 52, 722-729.
19. Buer L.C.T., Høivik M.L., Warren D.J. i wsp.: Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018, 24, 997-1004.
20. Rutgeerts P.J.: Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15, 1515-1525.
21. Ahmed W., Galanti J., Kumar A. i wsp.: Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Mar 31, S1542-S3565.
22. Bass J., Goyal A.: Successful use of combination biologic therapy in medically refractory pediatric Crohn's disease and sacroiliitis. *Am J Gastroenterol* 2019, 114, S3-S4.
23. Olbjørn Ch., Rove J.B., Jahnsen J.: Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Paediatr Drugs* 2020, 22 (4), 409-416.
24. Dolinger M., Spencer E., Lai J. i wsp.: Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021, 27, 1210-1214.

Review

Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature

Magdalena Wlazło * and Jarosław Kierkuś 

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland; j.kierkus@ipczd.pl

* Correspondence: m.wlazlo@ipczd.pl

Abstract: Background: pediatric patients with inflammatory bowel diseases (IBD) who qualify for biological therapy represent a group of severely ill patients. They have never been successful with conventional medication. Biologic medications in monotherapy are frequently used in the disease course, however they result in a 1-year remission, which can be maintained in approximately 40% of IBD patients. Method: the present study aims to summarize the review of literature data on the use of therapy with a combination of two biological and small molecule drugs, anti-TNF (infliximab, adalimumab), vedolizumab and ustekinumab, as well as Janus kinase inhibitors (tofacitinib). The risks associated with the use of dual biological therapy and potential adverse effects are particularly important. The literature data was reviewed using the following terms: “use of combination biologic in paediatric IBD”, “combination biologics”, and “dual biologic for treatment of Inflammatory Bowel Disease”. Conclusion: the use of dual biological therapy is a new therapeutic option. In pediatric IBD, combining the different mechanisms of action of the two biological drugs seems to be safe and effective. Anti-TNF drugs with vedolizumab or ustekinumab may be a particularly beneficial combination. Nevertheless, the clarification and justification of potential advantages of combined biological therapies in further studies, such as randomized control trials, are needed.

Keywords: pediatric inflammatory bowel disease; combination biologics; colitis ulcerosa; Crohn's disease



Citation: Wlazło, M.; Kierkuś, J. Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2004. <https://doi.org/10.3390/jcm11072004>

Academic Editor: Carolina Ciacci

Received: 26 February 2022

Accepted: 1 April 2022

Published: 3 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The prevalence of inflammatory bowel diseases (IBDs), a term mainly used to refer to Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), continues to increase, especially in industrialized countries. It is noticeable among adult patients, but in pediatric patients most of all. [1] This progressive trend is associated with unhealthy diets and environments, which affect the intestinal microbiome. The pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis involves an inappropriate response of the immune system to commensal microbiota in genetically susceptible patients [2]. Genetic predisposition may be of great importance in the development of IBD, especially in the youngest patients [3].

Pediatric inflammatory bowel diseases are characterized by a diverse presentation of the disease and variable clinical courses. The therapeutic aims are to induce and maintain remission. Despite the many therapeutic options available, patients often fail to achieve clinical and endoscopic remission. The established biological therapy in pediatric IBD has focused on the use of tumor necrosis factor (TNF) medications [4] Anti-TNF- α therapies are approved in induction and maintenance therapy for the treatment of moderate-to-severe pediatric IBD [5,6]. Biologic agents are now commonly used in the disease course, but clinical remission is achievable in only 40–60% of patients receiving anti-TNF monotherapy [5,6]. Other groups of biological drugs, such as vedolizumab, an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist, and ustekinumab, which binds to the common p40 chain of interleukin IL-12 and IL-23, are frequently used off-label in children as second-line biologic agents. Patients who did not respond satisfactorily to treatment after induction with anti-TNF are 27% less likely to

benefit from second-line biologics [7,8]. According to the limited pediatric data, patients who previously have lost response to one of the biological therapies achieved 38.6–58% remission at week 52 of treatment with ustekinumab [9]. In 2016, Conrad et al. [10] published a retrospective study that describes the adverse events and clinical response to vedolizumab in pediatric IBD. A clinical response in week 22 was observed in 11/19 (57.9%) patients with UC or IBD unclassified (IBD-U) and 9/15 (60.0%) patients with CD. In a retrospective review with 16 VEO-IBD (very early onset disease) patients (4 CD patients and 12 CU patients) [11] who received vedolizumab, a clinical response after induction therapy was noticed in 9/16 (56.3%) children. In Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), most of the experience relied on a combination biological therapy with immunomodulators [12], but in the pediatric inflammatory bowel disease group of patients, no information is available regarding the effects of a long-term combination of biological therapies. This article aims to summarize the currently available literature on the use of dual biologics in pediatric IBD. The published literature in this article includes retrospective studies, case series, and case reports. This article presents the efficacy and safety of combination therapies and evaluates the potential benefits of combination biological therapies in pediatric IBD.

2. Materials and Methods

We found 5 publications reporting the use of a combination of biological agents (TNF antagonists, VDZ or UST) in pediatric inflammatory bowel disease (Table 1). The PubMed and MEDLIN databases were searched, using the terms “use of combination biologic in paediatric IBD”, “combination biologics”, and “dual biologic for treatment of Inflammatory Bowel Disease”.

Table 1. A Review of the literature on dual biologics for the treatment of pediatric IBD.

Study	Year	Study Types	Therapy	Number of Patients	Duration of Combination Therapy (Average)	Efficacy	Adverse Events
Bass et al.	2019	CR	VDZ + ADA	1	9 mth	Clinical response with a significant reduction in inflammatory markers.	None.
Olbjörn et al.	2020	CS	IFX + UST IFX + VDZ	5 8	36 mth 10 mth	Clinical remission in 9 of the 13 patients.	5 patients had severe paradoxical psoriasis on maintenance therapy with IFX.
Howard et al.	2021	CS	VDZ + UST	3	7 mth	Clinical remission; no endoscopic remission was observed.	None.
Goyal et al.	2020	RS	Anty-TNF + VDZ VDZ + UST IFX + anakinra	6 2 1	11 mth	4 (44%) patients achieved clinical remission;	One patient had a staphylococcal skin infection.
Dolinger et al.	2021	RS	VDZ + tofacitinib VDZ + UST UST+ tofacitinib	9 4 3	6 mth	12 (75%) patients achieved steroid-free clinical remission at 6 months; One of them required surgery, the other 2 patients needed to switch to therapy.	One serious adverse event of septic arthritis occurred after 2 months of treatment with vedolizumab and tofacitinib.

ADA, adalimumab; CR, case report; CS, case series; IFX, infliximab; mth, month; TNF, tumor necrosis factor; UST, ustekinumab; and VDZ, vedolizumab.

3. Results

3.1. Case Report and Case Series

In 2019, Bass J. and Goyal A. published a case report of a 14-year-old patient with a clinically severe form of CD, sacroiliitis and growth failure [13]. He was diagnosed with in-

inflammatory bowel disease at nine years of age. Induction treatment with systemic steroids and azathioprine was ineffective. The patient was qualified for biological treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs, initially with infliximab for 1 year, and then with adalimumab for 1.5 years with a suboptimal improvement of the patient's condition. He required prolonged administration of vancomycin in connection with recurrent *Clostridioides difficile* infections. Due to the lack of clinical remission during the use of anti-TNF drugs, therapy was changed. He was qualified for treatment with vedolizumab, a systemic steroid and again switched to azathioprine. Despite the patient's clinical improvement, laboratory tests showed persistent anemia, elevated markers of inflammation, and severe growth deficiency. An endoscopic evaluation revealed active inflammation in the large intestine and terminal ileum with progressive disease in the distal colon. Mesalazine and oral budesonide included in the treatment, were proved unsuccessful. The intervals for the administration of vedolizumab doses were shortened to four weeks. Treatment with azathioprine was withdrawn due to its lack of efficacy. Considering the significant body-weight deficiencies, enteral nutrition was started for three months. During treatment, the patient reported pain in the lower limbs and hips. A rheumatological evaluation was performed. The diagnosis of sacroiliitis was based on a physical examination and diagnostic imaging. It was decided to use a combination of two biological drugs. Adalimumab was added to the therapy with vedolizumab. In addition, due to the increased symptoms of rheumatological disease, the patient was administered oral methotrexate. During nine months of treatment, no side effects were reported. The patient showed a clinical response with a significant reduction in inflammatory markers and recovered from anemia. His body weight increased by 25 kg in 12 months of treatment.

In one of the first pediatric studies, 8 patients aged 14–17.5 years (4 CD patients and 4 CU patients) received combined biological therapy with infliximab and vedolizumab [14,15]. All patients had endoscopically and histopathologically confirmed active intestinal inflammations before the escalation of therapy. To confirm clinical remission, a pediatric disease activity scale (PUCAI—Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index or PCDAI—Pediatric Crohn's Disease Activity Index), markers of inflammation and fecal calprotectin levels were used. Clinical remission was achieved in 4 (50%) patients (3 CU). Despite dual biological therapy, 4 (50%) patients required colectomy (3 CD, 1 UC). In addition, five patients developed psoriasis classified as a treatment complication during therapy with infliximab. With the addition of ustekinumab to treatment in this group of patients, it resulted in a significant clinical improvement with relief of skin symptoms in 3 out of 5 (60%) patients. In one of them, partial improvement in the underlying disease and skin lesions was achieved. One patient did not respond to treatment. No serious adverse effects were observed during dual biological therapy.

The most commonly used dual biological therapy consisted of an anti-TNF agent and a newer biologic but very limited primary evidence, such as case series [16], suggested that the use of ustekinumab and vedolizumab may be effective for refractory Crohn's disease with fistula. Howard et al. [16] published a case of a patient with severe, refractory CD treated with conventional IBD pharmacotherapy and biological therapy (infliximab, adalimumab and vedolizumab). She underwent a subtotal colectomy. During the operation, an ileo-sigmoid anastomosis with a loop ileostomy was performed. A few months later, a recto-vaginal fistula with an anal ulcer developed. Induction treatment with ustekinumab with ciprofloxacin was ineffective. Despite clinical improvement, her disease was in the active phase. It was decided to add vedolizumab to the treatment with ustekinumab. After three weeks, the vagino-rectal fistula was completely healed. In the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI), the patient scored 5 compared with 40 at the beginning of the therapy. The patient reported much better wellbeing, but she did not achieve endoscopic remission. Another patient was a 20-year-old man with a diagnosis of severe oral and perianal Crohn's disease. At the age of 12, he underwent hemicolectomy with an ileostomy. He was treated with methotrexate, courses of antibiotics, and biological drugs, such as infliximab, adalimumab and vedolizumab. He initially had a good response to

ustekinumab treatment, but developed deep ulcers distal and proximal to the anastomosis after attempting to restore the integrity of the gastrointestinal tract. The addition of budesonide and cholestyramine to therapy did not improve the patient's clinical condition. He complained of severe abdominal pain and diarrhea. Budesonide was excluded from treatment. Ustekinumab was added to treatment with vedolizumab. The patient achieved clinical and endoscopic remission after 20 weeks of using double biological therapy.

The third patient was a 17-year-old female with Crohn's disease from the age of 8 years. She had a loss of response to treatment with azathioprine, infliximab, adalimumab with methotrexate, and an incomplete response to vedolizumab and Crohn's Disease Exclusion Diet. While on monotherapy with ustekinumab, the patient developed fever, hypoalbuminemia, and anemia. High inflammatory markers and the value of calprotectin above 5.000 (mg/g) were worth noting. Endoscopy revealed severe pancolitis. Additionally, the patient had ileal disease with a fistula in the terminal ileum. For this reason, she was hospitalized and received antibiotics. A few weeks before the elective surgery, vedolizumab was added to the therapy with ustekinumab. She had a short course of steroids added as a bridge to vedolizumab. After 4 weeks, she obtained steroid-free clinical remission with albumin increased to normal, decreased CRP and PCDAI from 55 to 2.5. Comparable to the previous patient, no endoscopic remission was observed.

3.2. Retrospective Study

The first retrospective study, from 2020, includes 9 patients with CD, aged 8 to 19 years [17]. The study aims were to review patients who received dual biologic therapy for at least four weeks. The effectiveness and safety of the treatment were assessed. A total of 6 (67%) patients were treated with a combination of infliximab/adalimumab with vedolizumab, and 2 (22%) patients were given ustekinumab and vedolizumab for refractory disease. One patient received infliximab with anakinra (a drug from the group of human interleukin-1 receptor antagonists). According to the authors, 4 (44%) patients achieved remission; two patients (22%) did not respond to the therapy; one (11%) had an improvement in growth; And two patients (22%) had a partial response. The publication does not include information on the criteria for remission in the publication. One patient had a staphylococcal skin infection during dual biological therapy. Dolinger et al. [18] analyzed the effectiveness and safety of combined biological therapy. Their study is the first to combine dual biological therapy with tofacitinib (a drug from the group of Janus kinase inhibitors—JAK) in a pediatric treatment population. The study comprises 16 patients with severe IBD (9 patients with UC/unclassified enteritis and 7 patients with CD), who failed at least 2 biological therapies and were enrolled in the study. The patients were divided as follows: 9 (56%) were included in the therapy with vedolizumab and tofacitinib, 4 (25%) patients with ustekinumab and vedolizumab and the other 3 (19%) with ustekinumab and tofacitinib. Of the analyzed group, 12 (75%) patients (7 UC/IBD-U and 5 CD) achieved steroid-free clinical remission at 6 months (remission was defined as Crohn's disease activity in children with a CDAI \leq 12.5 or Mayo $<$ 2). The median time to clinical remission without steroids was 88 days. Three patients (19%) discontinued therapy due to ineffectiveness. One of them required surgery, the other two patients needed to switch to another dual biological therapy regimen. Importantly, one serious adverse event of septic arthritis occurred after two months of treatment with vedolizumab and tofacitinib.

4. Discussion

This review compares five publications with the use of a combination of biological agents (TNF antagonists, VDZ or US and tofacitinib) in pediatric inflammatory bowel disease. This article represents a review of the literature that show the effectiveness of dual biological therapy in active pediatric IBD. In a study involving the highest number of pediatric patients, 12 (75%) patients achieved steroid-free clinical remission at 6 months. One patient required surgery, the other two patients needed to switch their therapy [18]. In a subsequent retrospective study [17], 4 (44%) patients achieved clinical remission. Olbjørn

reported clinical remission in 9 (70%) of the 13 patients; 4 patients required a colectomy (3 CD, 1 UC) [14]. Howard et al. [16] published a case of a patients with severe CD treated with vedolizumab and ustekinumab. In this study, all patients achieved clinical remission, but endoscopic remission was not observed for all patients. It seems that this combination of biological drugs (VDZ + UST) may be particularly useful in the treatment of patients with fistulas, leading to the closure of a fistula and obtaining continuity after the takedown of a stoma. These reports are also confirmed by publications in the adult population of patients suffering from inflammatory bowel diseases [19–21]. The authors emphasize that they decided to use such a combination of two biological drugs because of a better safety profile than in the case of using anti-TNF drugs. This is a very important aspect, especially in the group of pediatric patients [22,23]. The treatments with combinations of biological medications seems to be a safe and well-tolerated option for pediatric IBD. In the first retrospective study [20], nine patients with CD were included, and one patient had a staphylococcal skin infection during dual biological therapy. In 2021, Dolinger published a study that reported the occurrence of one serious adverse event of septic arthritis after two months of treatment with vedolizumab and tofacitinib [21]. The economic aspect of treatment with dual biological therapy is also important. The costs of such a form of therapy are higher than conventional treatment with the use of immunomodulators; however, the failure of clinical remission during standard pharmacological treatment implies an increased risk of hospitalization, surgery and, consequently, reduced quality of life [24]. Moreover, the onset of activity of some biological drugs, such as vedolizumab, may even develop several months after the initiation of therapy, much later than the activity of anti-TNF drugs [25]. In patients who partially improved on vedolizumab monotherapy, the addition of an anti-TNF agent may have a bridging effect until the expected effect of vedolizumab is achieved. In this way, we avoid the use of high doses of corticosteroids and the associated, often irreversible, side effects [26].

5. Conclusions

The use of dual biological therapy is a new opportunity for patients with limited treatment options remaining. It presents a chance to achieve clinical and endoscopic remission in patients resistant to standard pharmacological treatment. Based on the available data, it seems that the use of two drugs with a different mechanism of action is a safe and effective form of therapy. The combination of anti-TNF drugs with vedolizumab or ustekinumab seems to be of particular benefit. Randomized prospective clinical trials with more patients included in the study are necessary to assess the efficacy and safety of dual biology versus monotherapy.

Author Contributions: Conceptualization, M.W. and J.K.; methodology, M.W. and J.K.; software, M.W. and J.K.; validation, M.W. and J.K.; formal analysis, M.W. and J.K.; investigation, M.W. and J.K.; resources, M.W. and J.K.; data curation, M.W. and J.K.; writing—original draft preparation, M.W. and J.K.; writing—review and editing, M.W. and J.K.; visualization, M.W. and J.K.; supervision, M.W. and J.K.; project administration, M.W. and J.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data may be obtained from the corresponding author upon submission of a written request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sýkora, J.; Pomahačová, R.; Kreslová, M.; Cvalínová, D.; Štych, P.; Schwarz, J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 2741–2763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kaplan, G.G.; Ng, S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **2016**, *152*, 313–321. [[CrossRef](#)]
3. Jo, S. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* **2019**, *22*, 41–49. [[CrossRef](#)]
4. Gold, S.L.; Steinlauf, A.F. Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *17*, 406–414.
5. Hyams, J.; Crandall, W.; Kugathasan, S.; Griffiths, A.; Olson, A.; Johanns, J.; Liu, G.; Travers, S.; Heuschkel, R.; Markowitz, J.; et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 863–873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hyams, J.S.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Baldassano, R.N.; Faubion, A.W.J.; Colletti, R.B.; Dubinsky, M.; Kierkus, J.; Rosh, J.; Wang, Y.; et al. Lazar A Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **2012**, *143*, 74–365. [[CrossRef](#)]
7. Singh, S.; Georgem, J.; Boland, B.S.; Castele, N.V.; Sandborn, W.J. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Crohn's Colitis* **2018**, *12*, 635–643. [[CrossRef](#)]
8. Geem, D.; Kugathasan, S. It Takes Two to Make It Right: Dual Biologic and Small Molecule Therapy for Treatment-Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 1361–1362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Dayan, J.R.; Dolinger, M.; Benkov, K.; Dunkin, D.; Jossen, J.; Lai, J.; Phan, B.L.; Pittman, N.; Dubinsky, M.C. Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *69*, 61–67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Conrad, M.A.; Stein, R.E.; Maxwell, E.C.; Albenberg, L.; Baldassano, R.N.; Dawany, N.; Grossman, A.B.; Mamula, P.; Piccoli, D.A.; Kelsen, J.R. Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 2425–2431. [[CrossRef](#)]
11. Fabiszewska, S.; Derda, E.; Szymanska, E.; Osiecki, M.; Kierkus, J. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Actis, G.C.; Pellicano, R.; Ribaldone, D.G. A concise history of thiopurines for inflammatory bowel disease: From anecdotal reporting to treat-to-target algorithms. *Rev. Recent Clin. Trials* **2019**, *14*, 4–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Bass, J.; Goyal, A. Successful Use of Combination Biologic Therapy in Medically Refractory Pediatric Crohn's Disease and Sacroiliitis. *Am. J. Gastroenterol.* **2019**, *114*, S3–S4. [[CrossRef](#)]
14. Olbjørn, C.; Rove, J.B.; Jahnsen, J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: A case series and review of the literature. *Pediatric Drugs* **2020**, *22*, 409–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Privitera, G.; Pugliese, D.; Lopetuso, L.R.; Scaldaferrri, F.; Neri, M.; Gasbarrini, A.; Armuzzi, A. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: Sequential and combined approaches. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **2021**, *14*, 175628482111006669. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Howard, G.; Weiner, D.; Bar-ora, I.; Levinea, A. Dual biologic therapy with Vedolizumab and Ustekinumab for refractory Crohn's disease in children. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *34*, 372–374. [[CrossRef](#)]
17. Goyal, A.; Bass, J. Safety and Efficacy of Combining Biologics in children with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **2020**, *158*, S122–S123. [[CrossRef](#)]
18. Dolinger, M.T.; Spencer, E.A.; Lai, J.; Dunkin, D.; Dubinsky, M.C. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 1210–1214. [[CrossRef](#)]
19. Kwapisz, L.; Raffals, L.E.; Bruining, D.H.; Pardi, D.S.; Tremaine, W.J.; Kane, S.V.; Papadakis, K.A.; Coelho-Prabhu, N.; Kisiel, J.B.; Heron, V.; et al. Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: Experience from a tertiary care center. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *19*, 616–617. [[CrossRef](#)]
20. Huff-Hardy, K.; Bedair, M.; Vazquez, R.; Burstein, E. Efficacy of combination vedolizumab and ustekinumab for refractory Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2017**, *23*, E49. [[CrossRef](#)]
21. Liu, E.Y.; Loomes, D.E. Ustekinumab and vedolizumab dual biologic therapy in the treatment of Crohn's disease. *Case Rep. Med.* **2017**, *2017*, 5264216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Danese, S.; Sandborn, W.J.; Colombel, J.F.; Vermeire, S.; Glover, S.C.; Rimola, J.; Siegelman, J.; Jones, S.; Bornstein, J.B.; Feagan, I.B. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* **2019**, *157*, 1007–1018.e7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; Gasink, C.; Jacobstein, D.; Lang, Y.; Friedman, J.R. UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1946–1960. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Høivik, M.L.; Moum, B.; Solberg, I.; Henriksen, M.; Cvancarova, M.; Bernklev, T. Work disability in inflammatory bowel diseasepatients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN Study. *Gut* **2013**, *62*, 368–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Eriksson, C.; Marsal, J.; Bergemalm, D.; Vigren, L.; Björk, J.; Eberhardson, M. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: A national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand. J. Gastroenterol.* **2017**, *52*, 722–729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rutgeerts, P.J. Review article: The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2001**, *15*, 1515–1525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

XIII. Oświadczenia współautorów

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Lek. Magdalena Wlazło

m.wlazlo@ipczd.pl

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Jarzębicka D, Kierkuś J. *Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit* Gastroenterologia Praktyczna 4/2021

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, przygotowanie i uzupełnienie bazy danych, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, nanoszenie poprawek i udzielanie odpowiedzi na krytyczne uwagi recenzentów artykułu.

- 2) Wlazło M, Kierkuś J. *Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature*. J Clin Med. 2022

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, przygotowanie i uzupełnienie bazy danych, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, nanoszenie poprawek i udzielanie odpowiedzi na krytyczne uwagi recenzentów artykułu.

- 3) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. *Dual Biologic. Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study*. Children (Basel). 2022.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, przygotowanie i uzupełnienie bazy danych, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, nanoszenie poprawek i udzielanie odpowiedzi na krytyczne uwagi recenzentów artykułu.

- 4) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkuś J. *Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, przygotowanie i uzupełnienie bazy danych, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, nanoszenie poprawek i udzielanie odpowiedzi na krytyczne uwagi recenzentów artykułu.

Magdalena Wlazło
Imię i nazwisko

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Prof. dr hab. n.med. Jarosław Kierkuś

j.kierkus@ipczd.pl

<https://orcid.org/0000-0003-2272-1581>

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Jarzębicka D, Kierkuś J. Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit Gastroenterologia Praktyczna 4/2021

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji.

- 2) Wlazło M, Kierkuś J. Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. J Clin Med. 2022

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji.

- 3) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. Dual Biologic. Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Children (Basel). 2022.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji.

- 4) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkuś J. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz ostateczne zatwierdzenie wersji do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
Imię i nazwisko: **prof. dr hab. n.med. Jarosław Kierkuś**
specjalista chorób jelit, gastroenterolog,
gastroenterolog dziecięcy
9053918

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Dr n med. Anna Wiernicka

a.wiernicka@ipczd.pl

<https://orcid.org/0000-0001-5248-1246>

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. Dual Biologic. Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Children (Basel). 2022.

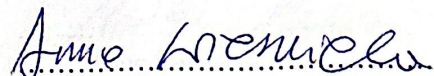
Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji i projektu badania, analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

- 2) Wlazlo M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji i projektu badania, analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



Imię i nazwisko

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Lek. Monika Meglicka
m.meglicka@ipczd.pl
<https://orcid.org/0000-0002-8679-6999>
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. Dual Biologic. Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Children (Basel). 2022.

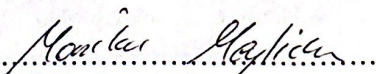
Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

- 2) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
Imię i nazwisko

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Dr n med. Marcin Osiecki

m.osiecki@ipczd.pl

<https://orcid.org/0000-0002-4765-7849>

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J. Dual Biologic. Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. Children (Basel). 2022.

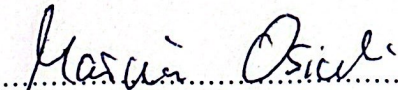
Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

- 2) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
Imię i nazwisko

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Dr n med. Dorota Jarzębicka

d.jarzebicka@ipczd.pl

<https://orcid.org/0000-0002-3977-7541>

**Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie**

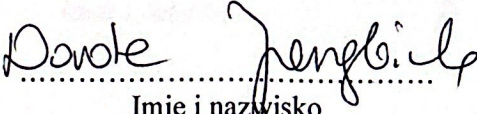
Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Jarzębicka D, Kierkuś J. Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Gastroenterologia Praktyczna 4/2021

Mój wkład merytoryczny obejmuje opracowanie bazy danych oraz przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: powstanie koncepcji projektu, przegląd piśmiennictwa, analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
Imię i nazwisko

Warszawa, dn. 03.10.2024 r

Oświadczenie współautora

Mgr. Małgorzata Matuszczyk

m.matuszczyk@ipczd.pl

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Oświadczam, że w publikacji:

- 1) Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkus J. Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024.

Mój wkład merytoryczny obejmuje przedstawienie pracy w formie publikacji w tym: analiza i interpretacja wyników, nanoszenie poprawek i krytycznych uwag do treści artykułu oraz przygotowanie odpowiedzi na sugestie recenzentów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez lek. Magdalenę Wlazło jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Wlazło przy opracowywaniu koncepcji, przygotowaniu bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Małgorzata Matuszczyk

.....
Imię i nazwisko