

# İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında anti-TNF Tedavilerin Yeri ve Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar

Ahmet TEZEL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

## GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal kana- lin kronik, tekrarlayıcı patolojileridir. Bu hastalıkların fizyopatolojisinde; genetik duyarlık bir bireyde, çeşitli çevresel faktörlerin (ör: infeksiyonlar, ilaçlar vb) etkisi ile bir türlü denetlenemeyen bir immün yanıt ile oluşan inflamatuvar bir süreç yer almaktadır. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) bu grup hastalık içinde yer alan iki major antitedir. İBH'da inflamatuvar süreç sadece gastrointestinal sisteme lokalize olmamış, cilt, eklem, göz, vasküler sistem gibi alanları da etkileyebilir. Bu tablolara ekstraintestinal belirtiler adı verilir.

İBH son yüz yıl içinde tanımlanmış hastalıklardır. Bu hastalıkların etyopatogenezi aydınlatıldıktan sonra tedavi seçeneklerimiz giderek artmış, tedavimizin başarısı yükselmiştir. Daha önceleri tedavi amaçları hastanın klinik yakınmalarını azaltmak/ortadan kaldırarak ve remisyonda tutmak olarak özetlenebilir. Ancak konvansiyonel tedavi ajanlarının tedavide kullanılmaya klinik bulgularda düzelleme olmasına rağmen, gerek CH'nin, gerekse ÜK'in kronik, progressif ve destrüktif karakterleri engellenmemiştir. Günümüzde İBH tedavisindeki amacımız steroidsiz remisyon, endoskopik düzelleme, barsak hasarının azaltılması ve komplikasyonların (striktür, fistül, abse vb) engellenmesi olarak değişmektedir (1). Bu amacı gerçekleştirebilmek için İBH'da gelişen immun sürecin de-

şik basamaklarını engellemek hedeflenmiştir. Örneğin; proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, antiinflamatuvar sitokinlerin kullanılması, adhezyon moleküllerin inhibisyonu, T hücre inhibitörleri, sinyal iletim inhibitörleri bunlar arasında sayılabilir. Anti-TNF ajanlar proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- $\alpha$ 'yı bloke etmek için tedaviye girmiştir.

## TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR VE ANTI-TNF AJANLAR

### Genel özellikler

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) özellikle CH gelişiminde anahtar bir sitokin olup, İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF- $\alpha$  bir çok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakaridler, IL-2 gibi uyarınlarda büyük ölçüde makrofajlarca üretilir. Bunun yanında T ve B lenfositler, naturel killer (NK) hücreleri, mast hücreleri ve intestinal epitel hücrelerince de üretilebilirler (2). TNF- $\alpha$ , reseptöre bağlanarak etki gösteren bir sitokindir. Bu reseptörler 2 adet olup TNFR-1 (p55) bir çok hücre yüzeyinde, TNFR-2 ise özellikle lökosit ve endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar (2, 3). TNF- $\alpha$  çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup, immün yanitta önemli roller üstlenir. Örneğin; hücre içi transkriptör faktörlerin akti-

vasyonu (NFκB) proinflamatuvar sitokin salınımını arttırır. Adhezyon moleküllerinin “upregulation”u inflamatuvar hücrelerin toplanması (ör. Nötrofiller vb) ve hücre trafiginde artışa yol açar. TNFR-1 üzerinden apoptosisi kolaylaştırır. Granüllom oluşumuna neden olur. “Fibroblast growth factor”ü uyarır, Matriks metalloproteinazlarında (MMPs) artışa neden olur. “Ceratinocyt growth factor”ü uyarır (4). Genel olarak TNF- $\alpha$  Th1 aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynar (5).

İBH'da kullanılan anti-TNF- $\alpha$  ajanları ile hem solubl, hem de hücreye bağlanmış TNF bloke edilir. Sonuç olarak; bakteriler yoluyla uyarılan TNF ve diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve etkileri azaltılır, nötrofil birikimi azalır, membranlarına TNF bağlı hücreler lizise uğratılır, T lenfosit apoptosisi indüklenir, adhezyon moleküllerinin sayısını azaltır, MMP's'larda azalmaya neden olarak fistül kapanmasına ve iyileşmeye yardım eder, intestinal epitel hücrelerinin güçlendirerek bariyer fonksiyonlarını artırr (2, 6, 7).

İBH tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlar genetik mühendislik yöntemiyle üretilen TNF'e yönelik monoklonal anti-korlardır. Şu anda Türkiye'de iki, dünyada 3 anti-TNF ajan kullanım ruhsatı almıştır. Bunlarda infliximab, kimerik monoklonal bir ant-TNF ajan olup, %25 murin, %75 insan yapısındadır. Adalimumab %100 (full human) insan monoklonal IgG1 antikorudur. Certolizumab ise %95 (humanize) insan monoklonal antikor olup, Fab bölgesine polietilen glikol eklenmesi ile oluşturulan bir bilesiktir.

### Klinikte kullanım

İBH'da anti-TNF tedaviler başlangıçta sadece Fistülezan CH'da kullanılmışken, günümüzde refrakter luminal CH'da, ÜK olgularında, tedaviye dirençli pozitlerde ve ekstraintestinal manifestasyonların tedavisi gibi daha geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

CH olgularında; orta ve ağır aktiviteli hastalarda anti-TNF ilaçların endikasyonu vardır. Tam ve uygun dozda, sürede kortikosteroid ve/veyaimmünmodülatör kullanımına rağmen yanıtsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya kontrendikasyon olan luminal CH'da, tam ve uygun dozda, sürede antibiyotik, drenaj, immünmodülatör kullanımına yanıtsızlık, intolerans veya kontrendikasyon olan fistülezan CH'da ve steroid bağımlılığı olan olgularda kullanılmalıdır (8-10).

ÜK olgularında; uygun dozda ve sürede aminosalisilat, kortikosteroid ve/veya immünsüpresif kullanımına rağmen yanıtsızlık veya bu ilaçlara intolerans veya bu ilaçlara bağlı kom-

likasyon varlığında, steroid bağımlılığında anti-TNF kullanım endikasyonu vardır (8, 11).

İBH'da anti-TNF tedavi kullanım endikasyonları Tablo -1'de özetlenmiştir.

**Tablo I. İBH'da anti-TNF tedavi kullanım endikasyonları (12)**

- Refrakter luminal CH (üst gastrointestinal CH'da dahil)
- Steroid bağımlı CH
- Refrakter fistülezan CH
- Kronik refrakter ÜK
- Akut ağır aktiviteli ÜK
- İBH'nın sistemik manifestasyonları
  - Anki洛zan spondilit ve sakroileitis
  - Pyoderma gangrenosum
  - Kronik üveit
  - Metastatik CH
- Postoperatif profilaksi
- İndeterminate kolit
- Refrakter posit

### Doz ve süre

Anti-TNF ajanlar hem remisyon indüksiyonunda, hem de remisyonun idamesinde kullanılabilirler. Bu ajanlardan infliximab; IV infüzyon yoluyla verilir. İnfüzyon süresi 2 saatten hızlı olmamalıdır. 5 mg/kg dozuyla verilir. 0., 2., 6. haftalarda bir yükleme yapıldıktan sonra, 8 hafta ara ile infüzyon tekrar edilir. Tedavi süresi klasik olarak 1 yıldır (13). Diğer bir anti-TNF ajan olan adalimumab ise SC injeksiyon olarak uygulanır. 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg, daha sonra iki hafta ara ile 40 mg SC olarak uygulanır, toplam tedavi süresi 1 yıldır (14).

### Kontrendikasyonlar

Anti-TNF ajanlar bilīn̄gli kullanım gerektiren ilaçlardır. Bu ilaçlar için uygun hasta seçimi özellikle önemlidir. Anti-TNF ilaçların kontrendike olduğu olduğu durumlar Tablo-2'de özetlenmiştir.

### ANTİ-TNF tedavinin yan etkileri

#### İmmun yanıt

Anti-TNF yabancı bir protein olduğu için buna yönelik bir immün yanıtının olması doğaldır. Hemen tüm monoklonal antikorlar, hümanize ya da full human olsa bile immunojendir (15). Anti-TNF ajanlara yönelik immün yanıt sonunda değişik klinik tablolar ortaya çıkar. Bunlar;

**Tablo 2.** Anti-TNF tedavinin kontrendike olduğu durumlar (8, 12)

- Bu ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlık
- Daha önce kontrol edilemeyen infüzyon reaksiyonu varlığı
- Aktif infeksiyon, abse
- Tüberküloz (kuşkulu aktif Tbc, tedavisiz latent Tbc)
- Demiyelinizan bir hastalık varlığı (multipl skleroz, optik nöritis vb)
- Klas III/IV konjestif kalp yetersizliği
- Malignite varlığı/öyküsü, (ör. lenfoma)
- İntestinal obstrüksiyon
- İndüksiyon tedavisi yanıtızlılık, idamede yanıtın azalması ve tedavinin devamının ekonomik olmaması

- *İnfüzyon reaksiyonları;* şu anda tek infüzyonla verilen ilaç olan infliximab infüzyonu esnasında veya iki saat içinde görülür, klinik tablo ürtiker, pruritis'ten dispne, taşipne, bronkospazma kadar değişen bir spektrumda olabilir (16). İBH'da infüzyon reaksiyonları %7-17 arasında bildirilmiştir. Çok ciddi infüzyon reaksiyonları çok daha azdır (8, 17, 18). Bu reaksiyonlar infüzyon hızının azaltılması ile antihistaminikler ve kortikosteroidler ile kolayca tedavi edilebilir. Infliximab infüzyonunun iki saatten daha kısa süremesi istenmemektedir. İnfüzyon reaksiyonları daha sonraki infüzyonlarda ve sistemik idame tedavisi altında gözlenmemektedir (13, 19).
- *İnjeziyon yeri reaksiyonları;* subkutan olarak uygulanan adalimumab ve certolizumab pegol kullanımında saptanır. Lokal eritem, disestezi, ekimoz, ürtiker, pruritis görülebilir (16). İnjeziyon yeri reaksiyonları adalimumab için %2-4, certolizumab için ise %6.8 olarak bildirilmiştir (8).
- *Gecikmiş hipersensitivite benzeri infüzyon reaksiyonları (serum hastalığına benzer tablolar);* tipik olarak infüzyondan 3-14 gün sonra görülürler. Miyalji, artralji, ateş, cilt döküntüsü, pruritis, ürtiker, disfaji, baş ağrısı olabilir. Kısa bir kortikosteroid kürü ile düzelir. Sıklıkla uzun aralarla infliximab infüzyonu yapılan hastalarda saptanır. Düzenli idame tedavisi alan hastalarda genellikle izlenmez (8). Düzenli tedavi alan hastalarda %1-2 arasında saptanmıştır (8, 17, 20). Öyküsünde anti-TNF ile serum hastalığı benzeri tablolar gelişen olgulara infüzyon öncesini de kapsayan kısa süreli oral steroid kullanımı düşünülmeliidir.
- *Antikor oluşumu;* tüm biyolojik tedavi ajanlarına karşı sıkılıkla antikor gelişimi olmaktadır. Antikor gelişimi ilaçla-

rın farmakokinetiğini etkilemeye, bire bir paralellik göstergemese de antikor titresi ile ilaca yanıtın derecesi ve yanıt süresini azaltmaktadır. Ancak birlikte immünsupresif ilaç kullanımı ile antikor gelişimi azaltılabilir (15). Infliximab idame çalışmalarında %9 ile %58 (17, 18), adalimumab'a karşı %3.7 (14), certolizumab pegol'e karşı %8 oranında antikor geliştiği bildirilmiştir (21).

- *Otoimmunitate;* biyolojik ajanların hücre lizisi ile sirkülasyonda DNA ve DNA parçacıklarının bulunmasına yol açarak otoantikor geliştirdikleri düşünülmektedir (15). En sık ANA pozitifliği saptanır. ANA pozitifliği olguların yaklaşık yarısında ilk infüzyondan sonra görülür. Klinik anlamı belli değildir. Semptomsuz olguları takibe gerek yoktur. ANA pozitifliği anti-TNF kullanım ile ilgili kararlarımıza değiştirmez (4, 8, 13, 15).

## İnfeksiyonlar

İnfeksiyonlar ve septisemi olasılığı biyolojik ajanların kullanımında klinisyenin en çok dikkat etmesi gereken noktalardan birisidir. İmmünmodulatör tedavi esnasında saptanan sitomegalovitus ve Epstein-Barr virus enfeksiyonundan farklı olarak, anti-TNF tedavi ile daha çok mikobakteriyel infeksiyonlar, listeriosis, nokardiosis, invaziv aspergillosis gibi fırsatçı infeksiyonlara rastlanır (15). İBH tedavisinde steroid, imünmodulatör ve anti-TNF ilaçların her biri tek başına ya da birlikte kullanımı bu riski artırmaktadır (22). Anti-TNF ve imünmodulatör ilaçların bir arada kullanımının infeksiyon riskini artırmadığını bildiren yayınlar da vardır (23). Aktif infeksiyonu olan, intraabdominal absesi olan olgularda anti-TNF tedavilerin kullanımı kontrendikedir. Abse drenajından ve infeksiyon düzeldikten sonra anti-TNF tedavi uygulanabilir.

Anti-TNF tedavi esnasında tüberküloz (TBC) riski, özellikle ülkemiz gibi TBC prevalansının yüksek olduğu topluluklarda büyük önem kazanmaktadır. TNF- $\alpha$  granülom oluşumunu kolaylaştırıp, mikobakteriyel infeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Bu nedenle anti-TNF tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, TBC reaktivasyonuna yol açacaktır. Anti-TNF tedavi öncesinde bir dizi araştırma tüm hastalara mutlak surette yapılmalıdır. Bunlar (4, 13, 15, 16);

- Tüm hastalar TBC olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir.
- TBC öyküsü, TBC'lu bireyle temas anamnesi araştırılmalıdır.
- PA akciğer grafisi çekilmelidir.

- PPD cilt testi uygulanması, ancak steroid ve immünsupresif ilaç kullanan olgularda değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.
- Daha önce TBC öyküsü, temas olasılığı, pozitif cilt testi, PA akciğer grafisinde bulguları olan olgularda profilaktik izoniazid tedavisi anti-TNF tedavisinin 15-30 gün öncesi başlamalı ve 6 ay süre ile devam edilmelidir.
- Klinisyen anti-TNF tedavisi esnasında ekstrapulmoner TBC olasılığı konusunda uyanık olmalıdır.
- Aktif TBC infeksiyonu saptanın olgularda anti-TNF tedavi hemen kesilmeli ve anti-TBC tedaviye başlanmalıdır.

### Malignite ve lenfoproliferatif hastalıklar

Anti-TNF tedavi esnasında en çok kaygılanılan konulardan birisi de malignite gelişimidir. Anti-TNF tedavi ile solid organ malignitesi (karsinoma) sıklığında artış bildirilmemiştir (13). TREAT çalışmasında infliximab tedavisi esnasında malignite rölatif riski 1.1 bulunmuştur (23). Ancak infliximab kullanan romatoid artrit olgularında topluma göre lenfoma riskinde 2-

4 kat artış bildirilmektedir (16). Bu olgular izlendiğinde anti-TNF ajanlarla birlikteimmünmodülatör ilaçların birlikte, yüksek doz ve uzun süreli (3 yılın üzerinde) kullanım saptanmıştır (15, 16). Ancak romatoid artritin kendisi lenfoma eğimini arttırdığından bu sonuçların ne ölçüde İBH için geçerliği olduğu soru işaretidir. Son yıllarda infliximab ve imünmodülatör kullanan genç erişkinlerde hepatosplenik T hücreli lenfoma olguları bildirilmiştir (24).

Tüm bu nedenlerle öyküsünde malignite olan olgularda anti-TNF tedavi bir onkolog ile konsülte edilmeden başlanmamalıdır. Her hastaya tedavi öncesi lenfoma riski hakkında bilgi verilmeli, tedavi kararına ortak edilmelidir.

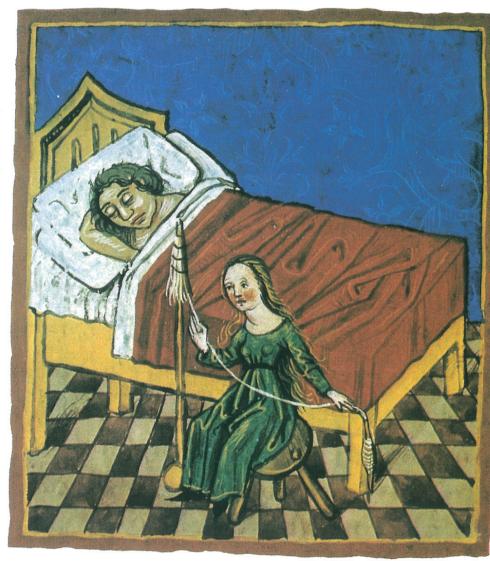
### SONUÇ

Anti-TNF ajanlar İBH tedavisine yeni açılımlar getirmiştir. Tedavi maliyeti yüksek, belli sınırlılıklar olan bu ilaçları başarı şansı yüksek, doğru hastalarda seçmek, uygun tedavi semasında kullanmak çok önemlidir. Tedavinin her aşamasında hastayı bilgilendirmek, olası komplikasyonlara hastayı hazırlamak etki ve iyi hekimlik uygulamaları açısından gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: What goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology* 2008; 135: 1442-7.
2. Danase S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liv Dis* 2008; 40(S): S225-8.
3. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immun* 2005; 23: 23-68
4. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63.
5. Kozuch PI, Hanauer SB. General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Cli N Am* 2006; 35: 757-73.
6. Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut* 2004; 53: 1724-5.
7. Suenaert P, Bulteel V, Lemmens L, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2000-4.
8. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use Biologics in the treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-29.
9. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (suppl I): i16-35.
10. Lichtenstein G, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
11. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's & Colitis* 2008; 2: 24-62.
12. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
13. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 904-87.
14. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
15. D'Haens G. Risk and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 725-32.
16. Desai S, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Prac&Res Cli Rheu* 2006; 20: 757-90.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
18. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 876-85.
19. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
20. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.

21. Schreiber S, Khalid-Keeremi M, Lawrence I, et al. Certolizumab pegol, a humanized anti-TNF pegylated Fab fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study. *Gut* 2007; 56(suppl): A82.
22. Toruner M, Loftus EV, Colombel JF, et al. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel disease: a case control study. *Gastroenterology* 2006; 130: A71.
23. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
24. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7.



#### GALEN

*Galen'in eski dört hümorler doktrinine katkısı, bu Ortaçağ el yazmasında da gösterildiği gibi, onları dört temel mizaçla bağdaştırmasıydı: ağızkarlı, iyimser, kötümser ve canlı. Ms. C. 54, Zentralbibliothek, Zürich*