

# İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünsüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır?

Buğra Tolga KONDUK, Murat Taner GÜLŞEN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gaziantep

## GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) adı altında Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) incelenmekte olup her ikisi de nüks ve remisyonlarla karakterize kronik gastrointestinal traktüs hastalıklarıdır (1). Mukozayla sınırlı bir inflamasyonun görüldüğü ÜK'den farklı olarak, CH tipik bir şekilde transmural inflamasyon göstermekte ve bu durum sıklıkla darlıklar ve penetran komplikasyonlarla da sonuçlanmaktadır. Her iki hastalıkta da tedavinin amacı hem indüksiyon oluşturup bunun devamını sağlamak hem de komplikasyonlara engel olmaktır.

Önceki yıllarda remisyon klinik olarak yanıt sağlanması olarak tanımlanmış olmakla birlikte günümüzde artık öncelikle mukozal iyileşme veya “derin remisyon” a ulaşmak amaçlanmaktadır (2). CH ve ÜK'in etiyolojisi iyi anlaşılammış olmakla birlikte, bu hastalıkların etiyopatogenezi, barsak organizmalarına karşı uygunsuz gelişen bir immün yanıtın genetik olarak yatkın bireylerde meydana gelmesi ile açıklanmaktadır (3). İmmünitinin bu hastalıklardaki önemli etkisi nedeniyle, immünsüpresif (İS) tedavilerin hem remisyonu başlatıcı hem de devam ettirmedeki rolü ortaya çıkmaktadır.

Önceden konvansiyonel tedaviler olan 5-aminosalisilatlar ve kortikosteroidler ile tedaviye yanıtız hastalar için kullanılan İS ve biyolojik tedaviler, günümüzde, İBH'nın doğal seyrini değiştirmek için daha erken dönemlerde kullanılmaya başlanmıştır (4). Kortikosteroidler (KS) bilinen en eski ve erken dönemde en etkin tedavi yöntemi olmakla birlikte uzun dönem kullanılamamaları, yan etkilerinin çoğunlukla kabul edilebilir düzeylerde olamaması ve bazen bu ilaçlarla bile yanıt alınamaması, steroidsiz remisyonun sağlanması ve steroidsiz idame tedavi arayışlarına yol açmıştır (5).

İBH'da immünsüpresif tedavilere ne zaman başlanmalı sorusunun cevabını farklı klinik durumlar ve tablolar için irdelirken ortak bir dil kullanabilmek için geliştirilmiş bazı terminoloji ve tanımlamaları gözden geçirmek faydalı olacaktır. Tablo 1'de CH için bazı tanımlamalar özetlenmiştir (6).

## İBH'DA KULLANILAN İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİLER

Kortikosteroidlerin de immünsüpresif etkili tedaviler başlığı altında önemli ve etkili bir yeri olmalarına karşılık, bu ilaçların

İBH'da inflamasyonun akut olarak baskılanması ve hızlı klinik yanıt alınması gereken indüksiyon tedavileri haricinde kullanım yerleri yoktur. Bu nedenle immünsüpresif tedaviler başlığı altında immünmodülatörler (İM) olan azatioprin, 6-merkaptopurin, siklosporin, takrolimus ve metotreksat, biyolojik ilaç gurubundan olan sistemik etkili anti-tümör nekrozis faktör (TNF) grubu ilaçlar ve hem barsağa spesifik hem de görece lokal etkili bir biyolojik ilaç olan vedolizumab ile ilgili tedaviler incelenecektir. Bu ilaçlara başlanmadan önce ilaçlara ait temel ve önemli özelliklere kısaca değinilecektir. Yukarıda sayılanlar dışında literatürde İM sınıfından çeşitli başka ilaçlar olmasına karşın bu ilaçlarla ilgili bilgiler sınırlı ve vaka çalışmaları şeklinde olup burada incelenmeyeceklerdir.

### İmmunomodülatör Tedaviler'in (İM) Temel Özellikleri ve İBH'daki Etkileri

İBH'da günümüzde klinik uygulamalarda rutin olarak kul-

lanılan İM'ler arasında tiopurinler gurubundan 6-mercaptopurine (6-MP) ve azatioprin (AZA), folik asit antagonisti metotreksat (MTX) ve kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin (CSA) ve takrolimus bulunmaktadır.

### CH ve ÜK'de tiopurin analogları

Bu ilaçlar uzun yıllardır orta ve şiddetli aktiviteli İBH'da remisyonun devamı için kullanılan steroidsiz tedavilerin temelini oluşturmaktadırlar, bununla birlikte etkinliklerini destekleyen veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde, özellikle ÜK'de sınırlı, çoğunlukla çelişkili ve bazen de yetersizdir (7). Önceki literatürlerde tiopurinlerin uzun dönemde perianal ve fistülizan CH'da etkili olduğu bildirilmiştir, bununla birlikte bu ilaçların etkilerini ortalama olarak 2-3 ayda göstermeleri nedeniyle remisyonun indüksiyonunda yerleri yoktur (7,8). Yine de tiopurinler klinik pratikte sık kullanılmakta olup tedavi piramidindeki sağlam konumlarını korumaktadırlar.

**Tablo 1.** Crohn hastalığı için sık kullanılan bazı terim ve tanımlar

<b>CH için kullanılan bazı tanımlar (ECCO 2016 uzlaşma raporundan):</b>	
<b>Hastalık aktivitesi:</b>	Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) 220 üzerinde olması
<b>Remisyon:</b>	CDAI 150'nin altında olması.
<b>Yanıt:</b>	CDAI skorunda 100 ve üzerinde düşüş olması, (IFX ile yapılmış çalışmalarda 70 puanlık düşüşler kullanılmıştır).
<b>Relaps:</b>	Klinik remisyonunda olan CH'da semptomların tekrar meydana gelmesi olarak tanımlanmış olup çalışmalarda CH'da CDAI skorunun 150 puan üzerinde olacak şekilde başlangıca göre en az 70 puanlık artış olması.
<b>Erken relaps:</b>	Remisyon geliştikten 3 ay içinde relaps olması.
<b>Relaps çeşitleri:</b>	Sık olmayan relaps (yılda 1 veya daha az relaps), sık relaps (yılda 2 veya daha fazla sayıda relaps) olması şeklinde tanımlanmıştır.
<b>Steroide dirençli hastalık:</b>	4 haftalık süre boyunca günde 1 mg/kg doza kadar prednizolon kullanmasına rağmen aktif hastalığın devam etmesi.
<b>Steroide bağımlı hastalık:</b>	Aşağıdakilerden herhangi birisi için geçerlidir; i) Prednizolon 10 mg/gün düzeyinin altına steroid başlandıktan sonra 3 ay içinde hastalık nüksü oluşmadan inilememesi ii) Steroid kesildikten sonra 3 ay içinde relaps görülmesi
<b>Lokalize hastalık:</b>	30 cm'den kısa bir segmentte ince barsak tutulumu.
<b>Yaygın hastalık:</b>	100 cm'den uzun bir segmentte ince barsak tutulumu.
<b>Vienna sınıflamasının Montreal revizyonu:</b>	
<b>Yaş</b>	<b>A1:</b> Tanı anında yaş 16'nın altındadır <b>A2:</b> Tanı anında yaş 17 ve 40 arasındadır <b>A3:</b> Tanı anında yaş 40 üzerindedir
<b>Lokalizasyon:</b>	<b>L1:</b> Terminal ileum <b>L2:</b> Kolon <b>L3:</b> İleokolon <b>L4:</b> Üst gastrointestinal sistem tutulumu
<b>Hastalık Davranışı</b>	<b>B1:</b> Darlık veya penetrasyon yapmayan <b>B2:</b> Darlık yapan <b>B3:</b> Penetrasyon yapan <b>P:</b> Perianal hastalık(fistül veya abse)

CH: Crohn hastalığı. IFX: İnfliksımab. CDAI: Crohn hastalığı aktivite indeksi.

AZA, 6-MP'in aktif ön ilacı olup her ikisi de terapötik etkisi olan 6-thioguanine dönüştükten sonra etki ederler. Tiopurinlerin toksik etki gösteren bir son ürünü olan 6-metilmerkaptopurin düzeyi tiopurine methyltransferase (TPMT) enzim aktivitesi ile ilişkili olup bu enzimin yetersizliğinde tiopurin dozları azaltılmalı, enzim düzeyinin ileri derecede düşük olduğu durumlarda hayatı tehdit edebilen yan etkiler nedeniyle tiopurinler verilmemelidir. Bu ilaçlarla ilgili erken dönemde görülebilen, dozdan bağımsız olarak ortaya çıkan hepatitis, pneumonitis, artrit ve ateşin yanında, ciddi olarak kabul edilen pankreatit tablosu ise hastaların %4'ünde meydana gelmektedir. Akut pankreatit geçiren hastalara tekrar tiopurin verilmesi önerilmemektedir.

Bir meta analizde gösterilmiş olduğu üzere, tiopurin kullanan hastalarda lenfoma riski, kullanmayan hastalara göre 4 kat artmış olduğu için bu ilaçların kullanımı sırasında lenfoma riski göz önünde bulundurulmalıdır (9). Bununla birlikte lenfoma riskine rağmen bu risk seviyesi diğer tedavi stratejileri ile karşılaştırıldığında düzeltilmiş hayat kalitesi beklentilerinde azalmaya neden olduğunu söyleyebilecek kadar yüksek değildir. Hepatosplenik T hücreli lenfoma (HTCL) İBH veya başka hastalıklar için tiopurin kullanan hastalarda nadir de olsa görülebilen fatal bir lenfoma türü olup sıklıkla 10-35 yaşları arasında ve erkek cinsiyette görülmektedir. Eskiden veya halen tiopurin kullanmakta olan hastalarda melanom dışı cilt kanseri riski artmış olduğundan güneş ışınlarından korunma yöntemleri uygulanmalıdır.

### Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini kesintiye uğratarak adozin miktarını artırarak ve interlökin-1'i inhibe edip T hücre fonksiyonunu baskılayarak etki eder. MTX parenteral kullanımının refrakter, steroid bağımlı CH'in hem indüksiyon hem de idame tedavisinde kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (10). ÜK'de kullanımının yararlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilememiş olmasına rağmen bu çalışmaların hasta sayısı, kalitesi sınırlı olup kullanılan dozlar da CH'dakilerden düşük tutulmuştur (haftada 25 mg'a karşılık 15 mg) (10).

MTX genel olarak iyi tolere edilir. Hastaların %15'inde bulantı görülebilir ve günlük 1 mg folat kullanımı ile bulantı azaltılabilmektedir. Lökopeni, hepatotoksitesite, hipersensitivite pnömonisi ve fırsatçı enfeksiyonlar rapor edilmiş olsa da sık

görülmezler. MTX teratojenik olup gebelerde veya gebelik planlayanlarda asla kullanılmamalıdır (10).

### Siklosporin

Siklosporin (CSA), bir kalsinörin inhibitörü olup pro-inflamatuar lenfokinlerin antijenle indüklenen sekresyonunu, kalsiyum calmodulin-bağımlı protein fosfataz olan kalsinörini inhibe ederek azalttığı düşünülmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin İBH'da kullanımı ile bilgiler sınırlı olup refrakter ÜK'de remisyonun başlatılmasında etkili görünmekle birlikte CH'da kullanımının etkinliği ile ilgili bilgiler tatmin edici değildir. Oral CSA CH'da standart dozlarda etkin bulunmamıştır fakat bir çalışmada yüksek dozlarda orta derecede etkili olduğu gösterilmiştir (11). CSA klinik uygulamalarda akut durumlarda steroid tedavisine refrakter hastalarda ve tiopurin devam tedavilerine geçişte köprü olarak kullanılmaktadır. CSA remisyonun başlatılması haricinde, kolektomiye geciktirme veya engel olmak için de kullanılabilen değerli bir ilaçtır (12). Bununla birlikte CSA, İBH tedavisinde diğer tedavilerden anafaksi, nöbet, *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve kalıcı nefrotoksitesite gibi ciddi yan etkiler nedeniyle daha az güvenli bulunmuştur. Ayrıca CSA'nın terapötik ve toksik düzeyleri birbirine çok yakın olup bu ilacın kan düzeyinin yakından takip edilmek zorunluluğu vardır (12).

### Biyolojik İlaçlar

İBH'nın tedavisindeki en önemli ilerleme anti-TNF lerin kullanıma girmesi ve ardından bunu diğer biyolojik tedavilerin takip etmesiyle gerçekleşmiştir. Bu tedaviler hem CH hem de ÜK'da oldukça etkin bulunmuşlardır.

### Infliximab

Infliximab (IFX) kimerik bir monoklonal antikör olup (%75 insan, %25 fare) barsak inflamasyonunda rol alan ve güçlü bir pro-inflamatuar sitokin olan TNF-alfa'ya bağlanarak etki eder (13).

IFX ilk kez 1998 yılında, steroid-refrakter hastalarda remisyonu sağladığı gösterildikten sonra, orta-şiddetli veya fistülü olan CH için kullanılmaya başlanmıştır (13). Daha sonra yapılan daha kapsamlı bir çalışmada steroide-refrakter luminal CH'da, hastaların üçte birinde remisyonu sağladığı bildirilmiştir. ACCENT I çalışmasında IFX tedavisine başlangıçta yanıt veren luminal CH'nın 8 haftada bir infüzyon tedavisine devam edildiğinde hastaların 1 sene sonunda %58 oranında

remisyonda kaldığı gösterilmiştir (14). Uzun dönem takip çalışmalarına göre tedaviye devam edildiğinde yanıtın etkinliği 5 yıla kadar devam edebilmektedir. IFX, ACCENT II çalışmasında gösterildiği gibi plasebo ile karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü ayında hem abdominal veya perianal fistüllerin kapanmasında etkili bulunmuş hem de kapanan fistüllerin remisyonunun 54 haftalık takipde önemli derecede devam etmesini sağlamıştır (15).

IFX'ın ÜK'de de, özellikle konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda etkin olduğu gösterilmiştir. ACT-1 ve ACT-2 çalışmalarında orta-şiddetli ÜK hastalarında konvansiyonel tedavilere direnç olduğu durumlarda IFX tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı durumlarda ve 54. haftalarda daha çok klinik yanıt gösterip bu tedavi gurubunda 54. haftada kolektomiye gidiş oranı daha düşük bulunmuştur. ÜK'da IFX tedavisinin daha hafif (orta aktiviteli) hastalıkta ve daha erken dönemde başlanması gerektiğini önerenler olmuşsa da, ÜK'da IFX, genel olarak üçüncü sırada veya kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır.

IFX genel olarak güvenli ve rahat tolere edilebilir bir ilaç olmakla beraber olası ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımından önce risk-fayda oranı değerlendirilmelidir. ACCENT I çalışmasında 54 haftalık tedavi süresi içinde hastaların %32'sinde tedavi gerektiren bir enfeksiyon gelişmiş, toplam 2.863 hastanın 1'inde tüberküloz, 2 hastada ise ölümle sonuçlanan sepsis meydana gelmiştir. Anti nükleer antikolar, %56 gibi sık bir oranda görülmekle birlikte lupus-benzeri tablo çok nadir görülmüştür. İnfüzyon reaksiyonları genelde hafif görülmüş olup hastaların %1'den daha azında ilacın kesilmesine neden olmuştur. Hastaların %1'inde lenfoma ve melanom dışı cilt kanserini de içeren maligniteler görülmüş olmakla birlikte TREAT çalışmasında ciddi enfeksiyon riski ve ölüm oranları IFX ve immünmodülatör kullananlar karşılaştırıldığında birbirinden veya CH olan diğer tüm hastalardan daha farklı bulunmamıştır (16). Esasında, ciddi enfeksiyona bağlı ölüm için bağımsız risk faktörü olarak steroid kullanımı, tek başına sadece ciddi enfeksiyon için risk faktörü olarak da narkotik kullanımı gösterilmiştir.

### **Adalimumab**

Adalimumab (ADA) tam hümanize, rekombinan teknoloji ile üretilmiş bir anti-TNF antikoru olup immünojenisite ve antikor oluşumu teorik olarak daha düşüktür. ADA'nın güvenli

profilini IFX ile benzerdir. ADA tedavisi, CH'da hem IFX naif orta-şiddetli hastalarda, hem IFX'a yanıtı kaybetmiş hastalarda hem de fistülü olan CH'da remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesinde etkili bulunmuştur (17). ADA kullanan hastaların üçde birinde remisyon meydana gelmiştir ve antikor oluşumu IFX'dan daha düşüktür (17). Bununla birlikte IFX'nin fistül iyileştirici etkisi ile ilgili veriler ADA'dan daha güçlüdür. ADA orta ve şiddetli ÜK'de steroidler, immünmodülatörler gibi konvansiyonel ve diğer anti-TNF'lere refrakter hastalıkta remisyonun başlatılması ve devamında etkili bulunmuş olsa da etkinlik daha önce anti-TNF kullanılmış hastalarda daha düşük bulunmuştur.

### **Certolizumab Pegol**

Certolizumab pegol (CZP) bir insan anti-TNF antikorusunun pegile edilmiş Fab parçasıdır. Diğer monoklonal antikordlarda olan Fc parçası olmadığından antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye neden olmaz. ÜK ve CH'daki kullanımı ADA ile benzer olmakla birlikte dünyada kullanımı ve ruhsatlandırılması halen az sayıda ülke ile sınırlıdır. Orta-şiddetli aktiviteli CH'da ve fistül iyileşmesi üzerine etkinliği sınırlı bulunmuştur (18).

CZP'nin Fc parçası olmaması nedeniyle gebelerde plasentadan aktif olarak transportu olmaz, ancak, yenidoğana anti-TNF geçişi, gebeliğin üçüncü trimesterinde ADA ve IFX verilmiş zamanlaması manipüle edildiğinde de azaltılabilmektedir, bu nedenle bir başka biyolojik ilaç kullanımı halinde, sadece bu farmakokinetik özelliğe dayanarak CZP'ye geçiş yapılmamalıdır.

### **Natalizumab**

Natalizumab (NZA) selektif bir adhezyon molekülü inhibitördür. NZA selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4-integrinlere karşı bir humanize monoklonal immünglobulin (Ig) G4 antikoru olup konvansiyonel tedavilere refrakter olan orta-şiddetli CH'ın tedavisinde kullanılmaktadır. Başlangıç çalışmalarında NZA, CH'da umut vaat edici görülmemiş olsa da daha yeni ve küçük çalışmalarda orta-şiddetli CH'ın başlangıç ve idamesinde ve özellikle anti-TNF tedavilere gelişen yanıtızlıkta kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte JC virüsünün oluşturduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açan santral sinir sistemi enfeksiyonu riskini arttırdığından sadece ABD'de kısıtlı olarak kullanıma sunulmuştur (19).

## **Golimumab**

Golimumab tam insan anti-TNF antikoru olup ABD'de refrakter ÜK için indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılmaktadır.

## **Vedolizumab**

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alpha-4-beta-7 integrini seçici hedefleyip barsağa lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Diğer anti-integrinlerden daha seçici olması nedeniyle NTZ'ye kıyasla PML riski olmadığı düşünülse de bu konuda uzun dönem verileri halen sınırlıdır.

## **Umut Verici Tedaviler**

**Ustekinumab:** Ustekinumab tam insan IgG1k monoklonal antikoru olup CH'da önemli bir iflamatuvar yolak olan interlekin (IL)-12 ve IL-23 aktivitesini bloke ederek etki gösterir. Primer ve sekonder anti-TNF yanıtı CH'da kullanılması gündemdedir.

## **Kombinasyon Tedavisi**

Anti-TNF ilaçlarla veya diğer biyolojiklerle tedavide yanıt, etkinlik kaybı ve antikor oluşumu nedeniyle kısıtlıdır. Yeni ilaçların kullanıma sunulmasına kadar geçecek süre içinde mevcut ilaçlardan anti-TNF'ler ile immünsüpresiflerin kombinasyonu yöntemi ile etkinlik kaybı ve antikor oluşumunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

SONIC çalışmasında, CH'da IFX ve ADA'nın tek başına ve AZA ile kombinasyonlarının etkinliği incelenmiş olup steroidsiz remisyon 26. haftada kombinasyon gurubunda %56, IFX gurubunda %44 ve AZA gurubunda %30 olarak bulunmuştur ve bu etkinlik 50 hafta sonunda da devam etmiştir (20). Ayrıca kombinasyon gurubunda mukozal iyileşme, enfeksiyonlarda anlamlı artış olmadan kombinasyon gurubunda daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kombinasyon tedavilerinin ÜK'daki etkinliğinin değerlendirildiği UC SUCCESS çalışmasında IFX ve AZA kombinasyon tedavisi remisyona sokmakta her iki monoterapiye göre üstün bulunmakla birlikte mukozal iyileşme açısından IFX monoterapisinden üstün bulunmamıştır.

## **CROHN HASTALIĞINDA İMMÜNSUPRESİF TEDAVİYE NE ZAMAN BAŞLANIR?**

CH'da İS'lerin başlanma zamanı hastalığın tutulum yerine,

hastalığın davranışına, prognostik özelliklerine göre değişiklikler göstermektedir. Aşağıda güncel Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) 2016 kılavuzlarında İS'lerin ne zaman başlanması ile ilgili temel bilgiler özetlenmiştir, bununla birlikte bu kılavuzların sadece yol gösterici olup tedavilerin mutlaka hastaya göre bireyselleştirilmesi gerektiği her zaman hatırlanmalıdır (6).

## **1. Hastalığın Tutulum Yerine Göre Yaklaşım**

### **A. Lokalize Crohn hastalığında immünsüpresif tedavi**

Lokalize hafif şiddette CH'da budesonid tedavisi önerilmekte fakat AZA'yı da içeren İS tedavi öngörülmemektedir. Lokalize orta şiddette ileoçekal CH'da budesonid veya sistemik steroid ile indüksiyon sonrası steroid refrakter veya intoleran olanlarda anti-TNF tedavi önerilmekte, sık olmayan relapslarda steroid ve İM kombinasyonu başlanması ve İM ile devam edilmesi önerilmektedir. Steroide veya anti-TNF'ye refrakter olanlarda vedolizumab önerilmektedir. Şiddetli aktiviteli lokalize ileoçekal CH; steroid kullanımından sonra relaps gelişenlerde anti-TNF önerilmektedir. Sık olmayan relapslı hastalarda steroid ve İM ile başlanıp İM ile devam edilebilir. Anti-TNF'ye refrakter hastalarda vedolizumab başlanabilir.

### **B. Kolon tutulumu**

Steroid ile remisyon sonrası relaps gelişenlerde anti-TNF önerilmektedir. Anti-TNF'ye refrakter olanlarda vedolizumab uygun bir alternatiftir. Sık olmayan relapslı hastalarda steroid ile bir İM kombinasyonu ile başlanıp İM ile devam edilebilir.

### **C. Yaygın ince barsak tutulumu**

İndüksiyon için steroid kullanılabilmeyle birlikte başlangıç tedavisinde indüksiyon için bir anti-TNF de kullanılabilir. Başlangıçta şiddetli hastalığı olan ve relaps gelişmişlerde anti-TNF tedavisi uygundur. Kötü prognoz özellikleri olanlarda erkenden İS tedavi başlanabilir. Yüksek hastalık aktivitesi ile birlikte kötü prognoz özellikleri olanlarda erkenden anti-TNF başlanması önerilmektedir.

### **D. Özofagus ve gastroduodenal hastalık**

Proton pompa inhibitörlerine dirençli üst gastrointestinal tutulumda steroidler veya anti-TNF kullanılır.

## **2. Hastalığın Davranışına Göre Yaklaşım**

Kötü prognozla ilişkili faktörleri olanlarda hastalık ağır sey-



retmekte olup erken dönemde İM veya biyolojik ilaçların kullanılması önerilir. Kötü prognoz ile ilişkili özellikler arasında; genç yaş (40 yaş altı), yaygın ince barsak tutulumu, ikiden fazla sayıda steroid tedavisi ile indüksiyon ihtiyacı, perianal hastalık, hastaneye yatırılmış olmak, İM kullanmış olmak, tanıdan sonraki 5 yıl içinde cerrahi tedavi almış olmak sayılmaktadır. Darlık ile seyreden hastalık ve 5 kg'dan daha fazla zayıflama da ağır hastalık seyri ile ilişkili bulunmuştur. İlk indüksiyon tedavisinden sonra 6 ay içerisinde relaps gelişmiş olanlarda tekrar relapsı önlemek için İS tedavisi önerilmektedir. Orta ve şiddetli hastalık aktivitesi olan naif hastalarda, hastalığın ilk 2 yılında başlanan İFX tedavisi, AZA kullananlara göre daha etkin bulunmuştur, ayrıca İFX ve AZA kombinasyon gurubunda tedaviye yanıt avantajı daha yüksektir. Grup etkisi olarak tüm anti-TNF'ler erken dönemde uygulandıklarında daha etkin bulunmuşlardır. Anti-TNF'lerden yanıt alınmayanlarda vedolizumab önerilmektedir. Steroide refrakter aktif hastalık bulguları varlığında, apse veya benzeri lokal bir komplikasyon olmadığında anti-TNF tedavisi veya uygun vakalarda cerrahi de önerilmektedir.

### 3. Tedaviye Özgü Durumlar

Tedavinin amaçları hem remisyonu başlatmak hem de remisyonun devamını sağlamaktır. Sık tercih edilen geleneksel bir yaklaşım olarak, indüksiyonun sağlanması için yeterli zaman olduğu düşünülen ve hastanın yaşamını kısıtlayan semptomların olmadığı durumlarda en az toksik ama yine de görece potent tedavilerden, daha potent ve aynı zamanda daha toksik olabilecek tedaviye çıkılacak şekilde yukarı basamaklan-

dırılmış "step-up" tedavisi kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastanın yaşamını kısıtlayan şiddetli hastalık aktivitesinde hem indüksiyon hem de remisyonun devamında geçerli potent tedavilerle yani anti-TNF'ler ile "top-down" yaklaşım uygun olabilir. Agresif bir tedavi yöntemi olan top-down stratejisinde, hastalığın erken döneminde bir anti-TNF ile AZA kombinasyonu, 2 veya daha fazla kötü prognozu veya hastalığın hızla ilerleyeceğini düşündüren klinik özellikleri olan hastalarda ilk tedavi olarak başlanmaktadır (Tablo 2). Ek olarak barsağın yapısal bütünlüğünü bozan inflamatuvar darlıklar veya fistül varlığı durumunda ayrıca şiddetli veya kompleks perianal fistül varlığında da ilk seçenek olarak anti-TNF tedavisi verilmelidir. Günümüzdeki yaklaşım ise kötü prognoz kriterlerinin olmadığı durumlarda, istenen yanıtın beklenen zaman süresinde görülmediği durumlarda, tedavi stratejisinin erkenden değiştirildiği "hızlandırılmış step-up" yaklaşımıdır.

## ÜLSERATİF KOLİT İÇİN TERMİNOLOJİYE AİT TEMEL KAVRAMLAR

ÜK tutulan segmentlere göre proktit, sol taraflı ve yaygın olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle proktit haricinde tutulumu olanlar daha agresif bir seyir göstermekte olup hem İS ihtiyacı daha fazladır hem de kolorektal kanser sıklığı artmıştır. Ülseratif kolit için günümüzde klinik hastalık aktivite indeksi olarak Truelove-Witts indeksi (21) (Tablo 2) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu indekse göre günde altıdan fazla kanlı dışkılama ile birlikte diğer beş parametreden birinin

**Tablo 2.** Truelove-Witts kriterleri

<b>Ağır:</b> <b>Dışkılama:</b> İshal günde altı defa ya da daha fazla ve kanlı <b>Ateş:</b> Ortalama akşam ısı > 37.5° C ya da gün içinde en az iki gün herhangi bir zamanda > 37.7° C <b>Taşikardi:</b> Nabız sayısı > 90/dakika <b>Anemi:</b> Hemoglobin < 7.5 g/dl, ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi <b>Sedimentasyon hızı:</b> > 30 mm/saat
<b>Hafif:</b> <b>Dışkılama:</b> Hafif ishal, günde 4 kez veya daha az, çok az miktarda kanlı <b>Ateş:</b> Yok <b>Taşikardi:</b> Yok <b>Anemi:</b> Hafif derecede <b>Sedimentasyon hızı:</b> < 30 mm/saat
<b>Orta:</b> Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulguları içeren hastalar

varlığı şiddetli aktiviteyi, tüm parametrelerin sınır değerlerin altında olması hafif aktiviteyi göstermektedir. Kesin olarak şiddetli veya hafif aktivite özelliklerini göstermeyenler ise orta şiddette aktivite gurubuna alınmaktadır. Orta ve şiddetli aktivite gösteren hastalarda komplikasyon görülme sıklığı ve immünsüpresif tedavi ihtiyacı daha fazladır. Remisyon ise dışkılama sayısının üç veya daha az olması ile birlikte dışkıda kan görülmemesi ve endoskopik olarak mukozanın normal olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca histolojik olarak akut inflamasyonun görülmemesinin bu duruma eşlik etmesi beklenmelidir. Endoskopik olarak mukozal inflamasyon bulgusu olanlarda ileri dönemlerde kolorektal kanser sıklığı artmış olup bu hastaların histolojik olarak da remisyonla solumaları komplikasyonları azaltmaktadır. Kırk yaş altında başlangıcı olan hastalar genç yaş grubu olarak tanımlanmakta olup bu grupta hastalık şiddeti ve kolektomiye gidiş daha yüksektir ve bu hastalarda remisyonla kalmak için İS ihtiyacı daha fazladır. ÜK'ya eşik eden primer sklerozan kolanjit varlığında hastalık daha agresif seyretmekte ve kolorektal kanser riski artmaktadır. Tablo 3'te ÜK'ye ait yukarıda bahsedilen bazı tanımlar ve özellikler özetlenmiştir.

Akut dönemde remisyonun sağlanması ve remisyonun idame tedavisine başlanmadan önce ÜK'in taklitçileri olan Cytomegalovirus (CMV) koliti, *Clostridium difficile* koliti ve CH ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalı, endoskopik olmasa da sadece bazı semptomları ile ÜK'i taklit edebilen irritabl barsak sendromu, kolonik parazitoz veya hemoroidal hastalık tablosu ayırt edilmelidir. Böylece İS'ye ait yan etki maruziyeti ortadan kalkacaktır.

### Ülseratif Kolitte Hastalık Yeri ve Aktivitesine Göre İS Tedavi Başlanması

Uluslararası kılavuzlarda bahsedilen tedavilerin şu andaki veriler ışığında bilimsel geçerliliği tartışılmaz olmakla birlik-

te, bu kılavuzların uygulanabilirliğinin yurdumuz için geçerli olan geri ödeme şartları veya sağlık uygulama tebliğleri ile sınırlı olduğu da unutulmamalıdır. ÜK'de İS tedaviler hem şiddetli aktiviteli ÜK tablosunda kurtarma tedavisi olarak hem de remisyon sağlandıktan sonra bu remisyonun devamının sağlanması amacıyla verilmektedir. Aşağıda ÜK için, İS tedavilerin ne zaman başlanacağı güncel ECCO 2017 kılavuzu (22) eşliğinde tartışılmıştır.

### Akut ve Şiddetli Aktiviteli ÜK Tablosunda, Hastalık Tutulum Yeri ve Aktivitesine Göre, İS Tedaviler Ne Zaman Başlanır?

ÜK'in tanısı için bir altın standart belirlenmemiş olması nedeniyle, diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, burada da hastalığın ayırıcı tanısı ve klinik tabloyu kötüleştiren durumlar ayırt edilmelidir. ÜK'e nadir olmayarak eşlik edebilen ve İS uygulandığında hastalık seyrini daha da kötüleştirebilecek "ÜK taklitçileri"nden *Clostridium difficile* enfeksiyonu, CMV koliti gibi durumların olup olmadığı ortaya konduktan sonra şiddetli ÜK varlığına karar verilmelidir.

Proktit tablosunda hafif ve orta aktivitede 5-ASA preparatlarının topikal olarak kullanılması ilk tedavi seçeneği olmakla birlikte refrakter proktit durumunda sistemik steroidlerden sonra İS ve/veya biyolojik tedaviler kullanılabilir. Sol kolon tutulumlu hafif orta aktivitede ÜK'de 5-ASA preparatlarının fayda göstermediği durumlarda sistemik steroidlerle tedavi tercih edilebilir. Ağır aktiviteli ÜK durumunda hastaneye yatış kararı verilmeli, parenteral steroid tedavisi, İS veya cerrahi tedavi seçenekleri için değerlendirme yapılmalıdır. Ekstensif tutulumlu ağır aktiviteli ÜK tablosunda da hastaneye yatış kararı verilmeli parenteral steroid tedavisi, İS veya cerrahi tedavi seçenekleri için değerlendirme yapılmalıdır. Yukarıda belirtilenlerden anlaşılacağı üzere sistemik bulgular gösteren şiddetli aktiviteli ÜK tablosunda İS tedaviyi de içeren tedavi kararı verebilmek için hastalık aktivitesi şiddetli olması ve

**Tablo 3.** ÜK için kullanılan tanımlar ve klinik önemleri (ECCO 2016 Uzlaşma Raporu)

• <b>ÜK lokalizasyonu:</b> Tutulan segmentlere göre proktit, sol taraflı ve yaygın tutulum (proktit dışında tutulumda seyir daha agresiftir, İS ihtiyacı siktir)
• <b>Hastalık aktivite indeksi:</b> Truelove-Witts indeksi yaygın olarak kullanılmaktadır (orta ve şiddetli aktivitede komplikasyon sıklığı ve İS ihtiyacı daha fazladır)
• <b>Remisyon:</b> Dışkılama sayısı ≤3, dışkıda kan yok, endoskopide mukoza normal (histolojik remisyon komplikasyonları azaltır)
• <b>Genç yaş gurubu:</b> ≤ 40 yaş başlangıçlı hastalık ( bu grupta hastalık şiddeti ve kolektomiye gidiş daha yüksek ve remisyonla kalmak için İS ihtiyacı daha fazla)
• ÜK'ya eşik eden PSK varlığında kolorektal kanser riski artmaktadır (PSK varlığı, ÜK'in davranışı üzerine etkilidir).

ÜK: Ülseratif kolit. ECCO: Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu. PSK: Primer sklerozan kolanjit.

hastaneye yatış yapıldıktan sonra bu tedavilerin verilmesi gereklidir. Mutlak cerrahi tedavi gerektiren perforasyon, toksik megakolon veya sistemik toksisite bulgularının olmadığı, bununla birlikte genellikle 3 ile 7 günlük 40-60 mg/gün metilprednizolon tedavisine yanıt görülmeyen steroide dirençli veya steroid yan etkilerinin tolere edilemeyeceği steroid psikoza, kötü kontrollü diyabet gibi durumlarda intravenöz CSA veya IFX ile kurtarma tedavileri uygulanmalıdır.

### **Intravenöz Steroide Cevapsız Akut ve Şiddetli Aktiviteli ÜK Tablosunda, Hastalık Tutulum Yerinden Bağlı Olarak, İS Tedaviler Ne Zaman Başlanır?**

Intravenöz steroid tedavisinin üçüncü gününde yanıt veremeyenlerde CSA, IFX, takrolimus veya cerrahi tedavi seçeneklerinden biri düşünülmelidir. CH'da olduğu gibi, ÜK'de de kötü prognozu ve ayrıca erken dönemde kolektomiye gidiş ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren prediktif faktörler mevcuttur. Bu faktörler varlığında kurtarma amaçlı olarak, IFX veya CSA rejimlerinden biri şeklinde, İS tedavi verilebilirken bir yandan da kolektomi için hazırlıklara devam etmelidir. Erken dönemdeki kolektomi ihtimaliyle ilgili kötü prognostik özellikler arasında, çeşitli çalışmalarda her birinin ayrı ayrı olarak varlığının bir kriter olarak kabul edildiği kriterler aşağıda sıralanmıştır; IV steroid tedavisinin 2. gününde dışkılamamanın >12/gün olması, başvuru anında eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) >75 mm/s veya ateşin >38°C olması, kolon dilatasyonunun kontrastsız düz grafide >5.5 cm olması veya mukozal adacık görülmesi, ince barsaklarda üç veya daha fazla lupda gaz görülmesi, sigmoidoskopide derin ülserlerin varlığı ve 3 g/dl düzeyinin altındaki hipoalbuminemi.

### **ÜK'in Seyri ve Davranışına Göre İS Ne Zaman Başlanır?**

Steroid bağımlı ÜK tablosunda bir tiopurin, bir anti-TNF (IFX başlanacaksa bir tiopurin ile kombinasyon şeklinde) veya vedolizumab tedavisi başlanabilir. AZA, steroid bağımlı ÜK durumunda, 5-ASA tedavilerinden hem klinik hem de endoskopik remisyonun sağlanması açısından daha başarılı bulunmuştur (23). ACT-1 ve ACT-2 çalışmasında orta ve şiddetli ÜK'i olup steroid ve/veya tiopurin kullananlarda veya steroid ve/veya tiopurin ve/veya 5-ASA kullananlarda hastalar IFX tedavisine veya plaseboya randomize edildiğinde 30 haftada steroidsiz remisyonda kalanların oranı, plasebo gurubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Adalimumab ile yapılan ULTRA-2 çalışmasında da benzer şe-

kilde adalimumab gurubunda steroidsiz remisyonda kalanların oranı plasebodan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (25). PURSUIT-M çalışmasında da golimumabın steroidsiz remisyonda kalma oranları plasebodan üstün bulunmuştur.

Monoterapi olarak anti-TNF'lerin steroid bağımlı ÜK hastalarında etkinliği ve yüksek remisyonda kalma oranları gösterilmiş olmakla beraber UC-SUCCESS çalışmasında, IFX ile AZA kombinasyonunun, IFX veya AZA monoterapisinin ayrı ayrı her birine göre daha yüksek oranlarda remisyon oluşturmuş olması belki de en azından şimdilik, erken dönemde bu kombinasyon tedavisinin tercih edilmesinin daha faydalı bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna neden olabilir, zira halihazırda adalimumab ve golimumab ile, AZA deneyimli hastalarda yapılmış kombinasyon tedavilerin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar henüz yoktur.

Anti-TNF'lerin etkisiz kaldığı veya steroid bağımlı hastaların da katılmış olduğu GEMINI-1 (26) çalışmasında, vedolizumabın etkinliği ve steroidsiz yanıtın devamlılığı, tedavinin 52. haftasında plasebodan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu nedenle vedolizumabın steroid bağımlı veya anti-TNF'lere yanıtız ÜK hastalardaki yeri şimdilik alternatiftir.

Steroid bağımlı ÜK için yapılmış çok merkezli bir çalışmasında, metotreksat steroidsiz remisyonu sağlamada plasebodan farklı bulunmamış olup, günümüzde steroidsiz remisyonu sağlama amacıyla kullanımı yoktur, bununla birlikte hastalık semptomlarının giderilmesinde plaseboya göre daha üstün bulunmuştur (27).

### **Oral Steroide Dirençli ÜK'de İS Ne Zaman Başlanır?**

Oral steroid bağımlı remisyona girmeyen hastalarda parenteral steroid kullanımı da kısa süreli remisyonu sağlayabilmekle birlikte hem hastane şartlarında kullanılmasını gerektirmesi hem de bu hastaların yaklaşık yarısında steroid bağımlı ÜK tablosu ortaya çıkması nedeniyle bu yöntem uygulanabilir görünmemektedir. ÜK'de oral steroid direnç tablosu varsa İS başlanmalı ve özellikle IFX başlanacaksa AZA ile kombinasyon olacak şekilde anti-TNF gurubundan ilaçlar veya vedolizumab tedavisi başlanmalıdır.

Takrolimus, yüksek (10-15 ng/ml) veya düşük (5-10 ng/ml) seviyeler olarak kabul edilen serum konsantrasyonuna ulaşacak şekilde dozu titre edilerek verildiğinde steroid refrakter ÜK'de, serum seviyeleri ile korelasyon gösterir şekilde, remis-



yon oranları plasebodan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (28). Bununla birlikte yurdumuzda tacrolimusun ÜK'da kullanım ruhsatı olmadığından, bu ilacın kullanımı endikasyon dışı ilaç kullanımı ile sınırlıdır.

Faz 3 çalışmalarında steroide, AZA ve anti-TNF'lere yanıtız, orta veya şiddetli ÜK hastalarında uygulanmış oral bir janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib, sekizinci haftadaki remisyon oranlarının yüksek bulunmuş olması nedeniyle umut vaat eden bir tedavi seçeneği olma yolundadır, bununla birlikte kreatin kinaz ve kolesterol seviyelerinde yükselmelere neden olduğu da gözlenmiştir.

### **İmmünmodülatöre Dirençli Ülseratif Kolitte İmmünmodülatör Dışı Diğer İmmünespresiflere Ne Zaman Başlanır?**

İM dirençli ÜK hastalık tanısı değerlendirmesinde endoskopide ve kolon mukozası biyopsisinde hastalığın devam ettiğinin gösterilmesi gerekli olup dirençli hastalık tanısı kesinleştirilmelidir. AZA ve 6-merkaptopurin tedavisine rağmen semptomların varlığında CMV ve *Clostridium difficile* ile ilişkili kolit veya kolon kanseri gibi durumların eşlik etmediği ortaya konduktan sonra İM tedaviye direnç varlığından söz edilmelidir. Her zaman olduğu gibi, kontrendikasyon oluşturan durumlar elimine edildikten sonra biyolojik ilaçların kullanılması gündeme gelmelidir. İM dirençli ÜK tablosunda infliximab, adalimumab, golimumab ve vedolizumab kullanılabilir. Anti-TNF'lerden birine de yanıtızlık olması durumunda ikinci bir anti-TNF veya vedolizumab kullanılması uygun bir yaklaşımdır. ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarında (24) İM dirençli ÜK hastalarında IFX tedavisinin, ULTRA-1 (29) çalışmasında da adalimumabın plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir. Vedolizumabın hem İM hem de anti-TNF'ye dirençli hastalardaki etkinliğinin değerlendirildiği GEMINI-1 çalışmasında plaseboya göre remisyonda kalma oranı 1. yıl sonunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, önceden anti TNF kullanmış hastalarda vedolizumabın etkinliği, anti-TNF naif hastalardan farksız bulunmuştur.

### **Siklosporin veya Tacrolimus ile Remisyon Sağlanmış Olan Ülseratif Kolitte Remisyonun Devamını Sağlamak İçin Diğer İmmünmodülatörler Ne Zaman Başlanır?**

Siklosporin (CSA) veya tacrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri akut şiddetli ve steroide refrakter ülseratif kolitte inflamasyonu baskılayıp remisyonu sağladıktan sonra uzun dönemdeki

yan etkileri nedeniyle altı aydan uzun bir süre boyunca tek ilaç olarak kullanılmaları tercih edilmemektedir. CSA ve tacrolimusun akut dönemdeki bu etkileri daha çok bir "köprü tedavisi" olarak kabul görmelidir. Kalsinörin inhibitörlerinin akut dönemde hızlı etkilerinin avantajını, bu ilaçlarla birlikte etkinliği yavaş ortaya çıksa da uzun dönemde yeterli immünespresyon yapan AZA ve 6-MP gibi ilaçlarla erken dönemde kombinasyon yapıp devam ettirmek gereklidir. Kurtarma tedavisinde intravenöz başlanan CSA sonrası oral CSA ile devam edilirken AZA veya 6-MP tedaviye eklenmelidir. CSA ile remisyon sağlandıktan sonra AZA başlanıp remisyonun sürdürülmesinin kolektomi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (30).

### **Steroide Yanıtız veya Anti-TNF Deneyimli Hastalarda İS Tedavi Olarak Vedolizumab Ne Zaman Başlanır?**

GEMINI-1 çalışmasında vedolizumaba yanıt verenlerde vedolizumabın klinik remisyonun devamının sağlanmasındaki etkinliği araştırılmış olup devam eden klinik yanıt, klinik remisyon, mukozal iyileşme ve steroidsiz remisyon, bu ilacı alan tüm guruplarda plasebodan yüksek bulunmuştur (26). Dahası halihazırda steroid veya İM kullanıyor olmak vedolizumabın etkinliğini önemli derecede değiştirmemiş ayrıca önceki anti-TNF başarısızlığında da plaseboya olan üstünlüğünde azalma görülmemiştir. Vedolizumabın üç yıllık uzun dönem incelemesinde, başlangıçta bu ilaca devam edenlerin önemli bir oranında etkinliğinin devam ettiği bildirilmiştir. Günümüz bilgilerine göre bütün biyolojik ilaçlar steroide direnç, yanıtızlık veya İM ilaçlara yanıtızlıkta plaseboya üstündür. Böyle durumlarda, plaseboya göre başlangıçta hangi biyolojik ilacın ilk tercih olarak kullanılması gerektiğine dair olarak, kafa kafaya yapılmış bir çalışmaysa henüz yoktur. Bununla birlikte steroide yanıtızlık, direnç veya İM ilaçlara yanıtızlık durumunda biyolojik ilaçlardan biri ile başlanıp bir anti-TNF'ye karşı yanıtızlık durumunda anti-TNF değişikliği veya vedolizumab kullanılmalıdır.

## **SONUÇ ve EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJLAR**

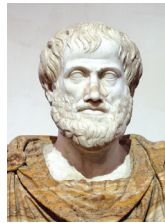
- İnflamatuvar barsak hastalıklarının temelinde yatan genetik ve moleküler bozuklukların hastalık gelişimi ve şiddeti üzerine olan etkileri halen tam olarak anlaşılammış olup, bu konuda araştırmalar devam ederken ilgi odağı, henüz değiştirilemeyen bu alt yapının etkilerini immünespresyon ile azaltmak üzerine yoğunlaşmıştır.

- İBH'daki İS tedavinin ilk amacı, steroidsiz remisyon devaminin sağlanması olmakla birlikte nihai amacı mukozal iyileşmeyle sonuçlanan derin remisyon olmalıdır. CH ve ÜK'in moleküler düzeydeki özelliklerinin anlaşılmasında ki ilerlemeler umut vaat eden yeni biyolojik tedavilerin geliştirilmesine neden olmuştur ki sırada, bu tedavilerin monoterapi veya İM ilaçlar ile kombinasyon olarak etkinliği araştırılması vardır.
- Araştırmalar devam ettikçe yeni ilaçların da etkisiyle İBH tedavisinde gelecek için umut veren başarılı sonuçlar artmaktadır, bununla birlikte mevcut başarı düzeyi, tatminkar olmaktan henüz çok uzaktır.
- İBH'da her klinik tabloda işe yarayabilen "Tüm bedenlere uyan" standardize edilmiş immünsüpresif tedaviler veya mutlak algoritmeler ne yazık ki henüz oluşturulamamıştır, fakat mevcut bilgilerimize göre, sadece klinik remisyon sağlayan konvansiyonel immünmodülatörlerle devam etmek yerine, "fırsat penceresi"ni kaçırmamak adına, remisyonu sağlayan biyolojik ilaçlara daha erken başlanması gerektiğini öngören bir trend mevcuttur.
- İmmünsüpresif ilaçların her zaman remisyona sokamama ve her zaman remisyonda tutamaması bir yana, eskiden beri kullanılageldiği için güvenli bir ilaç olarak kabul edilen AZA'nın, EBV enfeksiyonu geçirmemiş genç erkeklerde fatal sonuçlanabilen hematolojik hastalıklara neden olması gibi, henüz yeni yeni aşına olduğumuz fatal sonuçlarıyla karşı karşıya gelinmeye başlanması bu ilaçların güvenlik açısından da eksikliklerini ortaya koymaktadır.
- AZA ile ilgili uzun dönem yan etkileri için bir ekstrapolasyon yapıldığında, görece kullanımı çok yeni olan yeni biyolojik ilaçların gelecekte ne gibi yan etkiler oluşturabileceğine dair olasılıklar tahminimizce şu andakinden çok daha çeşitli olacaktır.
- Yukarıda sayılan bütün bu nedenlerden dolayı immünsüpresif tedavilere ne zaman başlanacağını bilmenin yanı sıra, başlandığında hangi yan etkiler olabileceğiyle ilgili mevcut literatür bilgilerine hakim olmak ve henüz bilinmeyen yan etkiler açısından gelecekte neler olabileceğine dair tetikte kalmaya devam etmek gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical therapy for Crohn's disease: the state of the art. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 71-101
2. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:15-29
3. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078
4. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:3-12
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2:375-378
6. Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management; ECCO. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25
7. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 630-642.
8. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-987
9. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125
10. Feagan BG, Alfidhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 407-20, xi
11. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N, MacDonald AS, Tanton R, Molina F, Campanini MC. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-850
12. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-1592
13. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-135.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549

15. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
16. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin GastroenterolHepatol* 2006; 4: 621-630
17. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33
18. Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment PharmacolTher* 2011; 33: 185-193
19. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395
21. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041–8.
22. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1; 11(7):769-784
23. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 613–9
24. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76
25. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–65. e1–3
26. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710
27. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 380–8. e4
28. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus [FK506] in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 803–8
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780–7.
30. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760–5.



**ARISTOTELES  
(MÖ 384-MÖ 322)**

İyi iki anlama gelir; birisi mutlak iyidir, diğeri ise birisi için iyi olandır.