

# Crohn Hastalığının Tedavisinde Yenilikler

Nüket RÜZGARESEN<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**C**rohn hastalığı, gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü tutabilen, kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. En sık tutulum yeri terminal ileum ve/veya kolondur. Yüzde yirmiyeye yakın hastada, özellikle rektal tutulumu olanlarda fistüllü seyreder.

Etyolojisi halen kesin olarak bilinmediğinden medikal tedavide amaç aktif hastalıkta hastanın rahatlatılmasına, uzun dönemde de relapsın önlenmesine yöneliktir. Tedavi, hastalığın lokalizasyonu ve ciddiyetine, komplikasyonların varlığına ve önceki tedaviye yanıtın olup olmamasına göre planlanmalıdır.

Bu makalenin amacı randomize klinik çalışmaların değerlendirilerek, güvenlik ve etkinlik açısından mevcut tedavilerin karşılaştırılması ve Crohn hastalığının tedavisinde kanıt dayalı bir tedavi algoritmasının belirlenmesidir.

## HAFİF-ORTA ŞİDDETE AKTİVİTELİ CROHN HASTALIĞININ TEDAVİSİ

### SULFASALAZİN

Sülfasalazin, bir antibiyotik olan sülfapiridin ile 5-aminosalisilik asidin birleşmesiyle oluşur. Sülfasalazinin etkinliğini (SS), plasebo ve steroidlerle karşılaştıran bir çok klinik çalışma yapılmıştır (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada Summers ve arkadaşları (1), Crohn hastalığında klinik remisyonu sağlamada SS, prednizon ve azatiyopürinin etkinliğini plasebo ile karşılaştırmış; prednizonu (0.25-0.75 mg/kg) SS'den (1gr/15kg), SS'yi ise plasebodan etkili bulmuşlar. Azatiyopürin (2.5 mg/kg) ise plasebodan

etkili olamamış. Sub-grup analizlerinde; önceden steroid ile tedavi edilmiş hastalarda SS'ye yanıt olmazken, edilmemişlerde ise plaseboya göre istatistik olarak daha iyi klinik yanıt alınmıştır. Kolona sınırlı tutulumu olanlar SS'ye plasebodan daha iyi yanıt verirken, sadece ince barsak tutulumu olanlar daha az fayda görmüşler. Benzer bir çalışmada Malchow ve arkadaşları hastalara; 6-metilprednizon (48 mg/gün haftalık, azaltılarak 8 mg/gün), SS (3 gr) ile 6-metilprednizon, tek başına SS, veya plasebo vermişler (2). Remisyon indüksiyonunda 6-metilprednizon en etkili tedavi olurken, sub-grup analizlerinde; önceden steroid tedavisi almış olanlarda, sadece ince barsak tutulumu olanlarda ve kolonla beraber ince barsak tutulumu olanlarda 6-metilprednizonun SS'ye göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Kolon tutulumunda ve önceden tedavi edilmemiş hastalarda en etkili tedavi rejimi steroidlerle SS'nin kombinasyonu olmuştur.

Küçük 4 haftalık bir çalışmada önceden cerrahi geçirmemiş hastalarda SS plaseboya göre üstün olurken, cerrahi geçirmişlerde sülfasalazinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (3).

Sülfasalazin ile tedavi edilen inflamatuvar barsak hastalığının %10-30'unda yan etkiler ortaya çıkmaktadır (4, 5). Yan etkilerin çoğu sülfapiridin sistematik absorpsiyonuna bağlanabilir ve özellikle genetik olarak karaciğerde sülfapiridin yavaş asetilendiği hastalarda daha sık ortaya çıkar (6). Baş ağrısı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı sıklıkla doza bağımlıdır ve SS'ye 1-2 hafta ara verilip, 0.125-0.25 gr/gün başlanıp, haftada 0.125 gr arttırılıp 2 gr/gün idame dozu ile desensitizasyon sağlanabilir (5).

**Tablo 1.** Sülfasalazinle ilgili yapılmış randomize, kontrollü, çift-kör çalışmalar

| REFERANS                       | KARŞILAŞTIRILAN İLAÇLAR  | HASTA SAYISI         | SÜRE     | CEVAP   |
|--------------------------------|--|----------------------|----------|---|
| Summers ve ark.<br>1979 (1)    | SASP 1gr/15kg<br>Prednizon 0.25-0.75 mg/kg<br>Azatioprin 2.5mg/kg<br>Plasebo                               | 74<br>85<br>59<br>77 | 17 hafta | Remisyon: SASP:%43<br>Prednizon %60<br>Azatioprin %40<br>Plasebo %30                                    |
| Malchow ve ark.<br>1984 (2)    | SASP 3 gr<br>6-metilprednisolon 48 mg/Gün,<br>azaltılarak 8 mg/gün<br>6-metilprednisolon + SASP<br>Plasebo | 54<br>47<br>56<br>58 | 16 hafta | Remisyon: SASP:%50<br>MP:%83<br>MP+SASP.%76<br>Plasebo %34  |
| Anthonisen ve ark.<br>1974 (3) | SASP 1.5 gr/gün ilk 3 gün,<br>sonrasında 3gr/gün<br>Plasebo  | 31                   | 4 hafta  | SASP rezeksiyon<br>öyküsü olmayanlarda<br>plasebodan etkili   |
| van Hees ve ark.<br>1981(75)   | SASP 4-6 gr/gün<br>Plasebo   | 13<br>13             | 26 hafta | İnflamatuvar aktivite<br>indeksinde >%25 azalma<br>SASP:%62<br>Plasebo:%8                               |
| Singleton ve ark.<br>1979 (77) | SASP + Prednizon<br>Prednizon  | 43<br>46             | 8 hafta  | Tek başına Prednizona<br>göre SASP ilavesi daha iyi<br>sonuç vermez.                                    |
| Rijk ve ark.<br>1991(78)       | SASP 6gr/gün + Prednizon<br>30mg/gün azaltılarak<br>SASP 6gr/gün + Plasebo                                 | 30<br>30             | 16 hafta | Tek başına SSA'ye göre<br>Prednizon + SSAP<br>hastalık aktivite<br>indeksinde anlamlı bir azalma yapar. |

## MESALAMİN

Sülfasalazinin kolondaki bakteriler tarafından azo bağının parçalanması ile sülfapiridin ve 5-ASA ortaya çıkar. Sülfapiridin karaciğer tarafından metabolize olur ve idrarla atılır. Kolonda açığa çıkan mesalamin (5-ASA) sülfapiridin sağaltım etkilerine sahiptir ve sülfapiridin yan etkilerini içermez. İlacın etkili maddesinin salisilat bölümü olduğunun gösterilmesi; 5-ASA ilacının geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Yapılan altı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada hafif-orta şiddette Crohn hastalığında mesalaminin değişik dozları denenmiş (Tablo 2) (7-12). Mahida ve arkadaşları 1.5 gr/gün mesalamin ile plaseboyu 6 haftalık sürede karşılaştırırken (8), Rasmussen ve arkadaşları aynı tedavi rejimini 16 hafta uygulamışlar (7). Her iki çalışmada da Crohn hastalığında remisyon induksiyonunda plasebo ile tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmamış.

Singleton ve arkadaşları mesalaminin üç dozunu (1, 2 veya 4 gr/gün) 16 haftalık bir çalışmada plasebo ile karşılaştırmışlar ve 4 gr dozunda plasebo ile anlamlı bir farklılık saptamışlar (9). Aynı çalışma grubu 2 veya 4 gr/gün ile başka bir çalışma yürütmüşler (10). Crohn hastalığı aktivite indeksindeki azalma her iki çalışmada da benzer olmuş ancak plasebodan anlamlı farklılık göstermemiş.

Hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığında yapılan çeşitli çalışmalarda, mesalaminin 2-4.5 gr/gün dozları ile sistemik olan ve olmayan steroidler de karşılaştırılmış (Tablo 3). Bir randomize, çift kör, büyük çalışmada 16 haftalık sürede 9 mg/gün budesonid ile 4 gr/gün mesalamin karşılaştırılmış (13). Remisyon induksiyonunda 8, 12 ve 16'ncı haftalarda budesonid daha etkili bulunmuş.

Yapılan diğer bir büyük çalışmada mesalamin ile sistemik kortikosteroidler karşılaştırılmış (14). 2 gr/gün mesalamin ile 6-metilprednisolon

**Tablo 2.** Mesalamin ile ilgili çift kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmaları

| REFERANS                       | KARŞILAŞTIRILAN İLAÇLAR                | HASTA SAYISI         | SÜRE     | CEVAP  |
|--------------------------------|--|----------------------|----------|--|
| Rasmussen ve ark.<br>1987 (7)  | Mesalamin 1.5gr<br>Plasebo             | 30<br>37             | 16 hafta | İyileşme; Mesalamin %40<br>Plasebo %30   |
| Mahida ve ark.<br>1990 (8)     | Mesalamin 1.5gr<br>Plasebo             | 20<br>20             | 6 hafta  | İyileşme; Mesalamin %40<br>Plasebo %35   |
| Tremaine ve ark.<br>1994 (11)  | Mesalamin 3.2gr<br>Plasebo             | 20<br>18             | 16 hafta | Parsiyel / komplet remisyon;<br>Mesalamin%45<br>Plasebo %22, P=0.042                             |
| Singleton ve ark.<br>1993 (9)  | Mesalamin 1gr<br>2gr<br>4gr<br>Plasebo | 80<br>75<br>75<br>80 | 16 hafta | Remisyon;<br>Mesalamin 4gr %43,<br>plaseboya nazaran p<0.01<br>Mesalamin 2gr %24,<br>Plasebo %18 |
| Singleton ve ark.<br>1994 (10) | Mesalamin 2gr<br>4gr                   | 82<br>75             | 16 hafta | Remisyon;<br>Hiçbir tedavide hastalık  |
| Hanauer ve ark.<br>2001(12)    | Plasebo                                | 80                   |          | aktivite indeksinde önemli<br>değişiklik olmamış.  |
| Hanauer ve ark.<br>2001 (12)   | Mesalamin 4gr<br>Plasebo               | 154<br>156           | 16 hafta | Bazalden son noktaya<br>hastalık aktivite indeksinde<br>değişiklik Mesalamin %72<br>Plasebo %64  |

**Tablo 3.** Sistemik kortikosteroidler ve budesonid ile ilgili yapılan randomize, kontrollü çalışmaları

| REFERANS                         | KARŞILAŞTIRILAN İLAÇLAR  | HASTA SAYISI   | SÜRE     | CEVAP  |
|----------------------------------|--|----------------|----------|--|
| Thomsen ve ark.<br>1998 (13)     | Mesalamin 4gr<br>Budesonid 9mg   | 89<br>93       | 16 hafta | Remisyon;<br>Mesalamin %45<br>Budesonid %69<br>P=0.001, 8'nci haftada                        |
| Scholmerich ve ark.<br>1990 (14) | Mesalamin 2gr<br>6-metilprednizolon 48mg/gün,<br>azaltılarak 8mg/gün             | 30<br>32       | 24 hafta | Hastalık aktivite indeksinde<br>değişiklik; Mesalamin -58<br>6-metilprednizolon -151 p<0.001 |
| Martin ve ark.<br>1990 (79)      | Mesalamin 3 gr<br>Prednizon 40 mg/gün,2 hafta<br>azaltılarak 20 mg/gün           | 19<br>26       | 12 hafta | Remisyon;<br>Mesalamin %47<br>Prednizon %46  |
| Gross ve ark.<br>1995 (80)       | Mesalamin 4.5gr<br>6-metilprednizolon 48mg/gün,<br>azaltılarak                   | 17<br>17       | 8 hafta  | Remisyon;<br>Mesalamin %40<br>6-metilprednizolon %56   |
| Prantera ve ark.<br>1999 (81)    | Mesalamin tablet veya<br>mikrogranülleri 4 gr/gün<br>6-metilprednizolon 40mg/gün | 35<br>28<br>31 | 12 hafta | Remisyon;<br>Mesalamin tablet %60<br>Mesalamin granül %79<br>6-metilprednizolon %61          |

(48 mg/gün azaltılarak 8 mg/gün) karşılaştırıldığında remisyon indüksiyonunda sistemik steroidler daha etkili bulunmuş.

Mesalamin tedavisine bağlı yan etkiler oldukça nadirdir. Baş ağrısı, bulantı, dispepsi, nadiren pulmoner toksisite, perikardit, hepatit, pankreatit, interstisyel nefrit ve hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir.

## SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda prednizon ve prednizolon; plasebo, SS ve antibiyotiklerden daha üstün bulunmuştur (Tablo 4). Ancak sistemik etkilerinden dolayı yan etkileri de daha fazladır. Uygulanım şekli, dozu, tedavi süresi, bireysel duyarlılık gibi faktörlere bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkar. Başlıca yan etkileri; aydede yüzü, insomniya, psikolojik değişiklikler, gastrointestinal intolerans, ödem, kilo alımı ve kan şekerinde yükselmedir. Bu nedenle budenosid gibi mukozada etkili, sistemik etkisi ve bu nedenle yan etkileri az olan yeni glukokortikoid deriveleri ortaya çıkmıştır.

## BUDENOSİD

Budenosidin etkinliğini hafif-orta şiddette Crohn hastalığında araştıran çok sayıda çalışma vardır (Tablo 5). Greenberg ve arkadaşları 3, 9 ve 15 mg/gün dozlarını plaseboyla karşılaştırdıklarında 9 ve 15 mg/gün ile tedavi edilen gruplarda plasebodan belirgin olarak daha fazla remisyon oranı sağlanmış (15). Başka bir 8 haftalık çalışmada 9 mg/gün veya 4.5 mgx2/gün budenosidin plasebodan daha etkili olduğu gösterilememiş (16).

Daha önce de söz edilen bir çalışmada Crohn hastalığında remisyon sağlamada budenosid 9 mg/gün, mesalamin 4 gr'dan etkili bulunmuş (13). Kane ve arkadaşlarının meta-analizine göre bir hastanın remisyona girme oranı budenosidle mesalaminine göre %73 daha fazla bulunmuş (17).

Yapılan iki çalışmada budenosid Crohn hastalığında remisyon sağlamada prednizolona benzer etkinlikte bulunmuş (18, 19). Kane ve arkadaşlarının meta-analizinde ise hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığında remisyon sağlamada sistemik steroidler

**Tablo 4.** Sistemik steroidlerin etkinliğinin karşılaştırılması

| HASTA | SİSTEMİK STEROİD<br>SAYISI                 | KARŞILAŞTIRILAN<br>TEDAVİ                        | SONUÇ  |
|-------|--|--|--|
| 295   | Prednizon 0.25-0.75 mg/kg                  | 3-5 gr/gün SASP<br>Plasebo<br>Azatioprin         | SASP, plasebo ve azatioprine göre prednizon belirgin olarak üstün.<br>SASP'ye prednizon ilavesi faydalı. (1) |
| 215   | 6-metilprednizolon<br>48mg/gün             | 3-5 gr/gün SASP<br>Plasebo                       | Prednizolon SASP'ye üstün<br>Prednizolon plaseboya üstün<br>SASP ilavesinin ek yararı Yok. (2)               |
| 60    | Prednizon 30mg/gün<br>azaltılarak          | 6 gr/gün SASP                                    | SASP'ye prednizon ilavesinin ek yararı var. (78)   |
| 41    | Prednizon 30 mg/gün                        | 1 gr/gün siprofloksasin<br>1 gr/gün metronidazol | Prednizon antibiyotiklere göre daha etkili. (82)   |
| 94    | 6-metilprednizolon<br>40mg/gün             | Mesalamin 4gr/gün<br>kapsül                      | Gruplar arasında benzer etki. (81)   |
| 176   | Prednizon 40 mg/Gün<br>azaltılarak         | 9 mg/gün budesonid<br>kapsül                     | Gruplar arasında benzer etki. (19)   |
| 177   | Prednizolon 40 mg/gün<br>azaltılarak       | 9 mg/gün budesonid<br>kapsül                     | Gruplar arasında benzer etki. (18)   |
| 67    | 6-metilprednizolon<br>48mg/gün azaltılarak | Budenofalk 9 mg/gün                              | Gruplar arasında benzer etki. (28)   |
| 201   | Prednizon 40 mg/Gün<br>azaltılarak         | Budenofalk 9 mg/gün                              | Gruplar arasında benzer etki. (29)   |

**Tablo 5.** Budesonid ile ilgili kontrollü, çift-kör çalışmalar

| ÇALIŞMA                        | KARŞILAŞTIRILAN TEDAVİ  | HASTA SAYISI | SÜRE     | SONUÇ   |
|--------------------------------|---|--------------|----------|---|
| Greenberg ve ark.<br>1994 (15) | BUD kapsül 3 mg/gün   | 67           | 10 hafta | Remisyon;   |
|                                | 9 mg/gün  | 61           |          | BUD 15 mg %43   |
|                                | 15 mg/gün   | 64           |          | BUD 9 mg %51  |
|                                | Plasebo   | 66           |          | BUD 3 mg %33<br>Plasebo %20   |
| Treamine ve ark.<br>2002 (16)  | BUD kapsül 9 mg   | 80           | 8 hafta  | Remisyon;   |
|                                | 4.5 mgx2/gün  | 79           |          | BUD 9 mg/gün %50  |
|                                | Plasebo   | 41           |          | Plasebo %33<br>Hastalık aktivite indeksinde<br>BUD 9 mg/gün ile plaseboya<br>göre anlamlı düşme |
| Thomsen ve ark.<br>1998 (13)   | BUD kapsül 9 mg/gün   | 93           | 16 hafta | Remisyon;   |
|                                | Mesalamin 4 gr/gün  | 89           |          | BUD 9mg/gün %62<br>Mesalamin %36 p<0.001  |
| Rutgeerts ve ark.<br>1994 (19) | BUD kapsül 9 mg/gün   | 88           | 10 hafta | Remisyon;   |
|                                | ilk 2 hafta, sonra 6 mg/gün   |              |          | BUD kapsül %53  |
|                                | Prednizolon 40 mg/gün<br>ilk 2 hafta, azaltılarak 10.<br>haftada 5 mg/gün | 88           |          | Prednizolon %66   |
| Campieri ve ark.<br>1997 (18)  | BUD 9 mg/gün veya<br>4.5 mgx2/gün   | 58           | 8 hafta  | Remisyon;   |
|                                | Prednizolon 40 mg/gün<br>azaltılarak 9. haftada<br>5 mg/gün               | 61           |          | BUD 9 mg/gün %60  |
|                                |   | 58           |          | BUD 4.5 mgx2/gün %42<br>Prednizolon %60   |
| Gross ve ark.<br>1996 (28)     | Budenofalk 9 mg/gün   | 34           | 8 hafta  | Remisyon;   |
|                                | 6-metilprednizolon 48 mg/gün<br>azaltılarak 8 mg/gün                      | 33           |          | BUD %56<br>6-metilprednizolon %73   |
| Bar-Meir ve ark.<br>1998 (29)  | Budenofalk 9 mg/gün   | 100          | 8 hafta  | Remisyon;   |
|                                | Prednizon 40 mg/gün<br>ilk 2 hafta, azaltılarak son<br>noktada 5 mg/gün   | 101          |          | BUD %51<br>Prednizon %53  |

budenosidden daha etkili bulunmuş. Sub-grup analizlerinde hastalık aktivite indeksi düşük olanlarda (200-300) remisyon oranları farklılık göstermemiş.

Budenosidin hızlı metabolizması ve düşük sistemik absorpsiyonu nedeniyle, sistemik steroidlerde görülen yan etkiler oldukça nadir görülür. Devam etmekte olan 4000 Crohn hastasının yer aldığı, 21 mg'a kadar budenosidin kullanıldığı bir çalışmada yan etki bildirim oranı %3 olmuştur ve bunların

çoğu gastrointestinal veya tedavi ile ilgisiz şikayetlerdir (20).

## ANTİBİYOTİKLER

**Metronidazol:** Hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda metronidazol veya siprofloksasinin etkinliğini değerlendiren çift kör, kontrollü çalışma az sayıda bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmaların çoğu küçük hasta gruplarında yapılmıştır (Tablo 6). Bu çalışmalardan biri-

**Tablo 6.** Ciprofloksasin ve metronidazolle yapılmış randomize kontrollü çalışmalar

| KARŞILAŞTIRILAN  | HASTA TEDAVİ         | SÜRE SAYISI | SONUÇ   |
|--|----------------------|-------------|---|
| Metronidazol 10 mg/kg<br>20 mg/kg<br>Plasebo   | 33<br>30<br>36       | 16 hafta    | Hastalık aktivite indeksinde değişiklik; Özellikle tek başına kalın barsağı veya kalın barsak ve ince barsağı tutmuş hastalıkta metronidazol plasebodan etkilidir. Tek ince barsak tutulumunda anlamlı farklılık yoktur. (21)   |
| Metronidazol 20 mg/kg<br>Plasebo   | 11<br>11             | 6 hafta     | Metronidazol tedavisinin yarar yoktur. (22)   |
| Metronidazol 800 mg/gün<br>Metronidazol+kotrimoksazol<br>kotrimoksazol<br>Plasebo  | 18<br>21<br>16<br>17 | 2 ay        | Klinik ve laboratuvar düzleme açısından metronidazol tedavisinin yarar yoktur. (23)   |
| Metronidazol 1 gr/gün<br>Plasebo   | 22<br>22             | 4 ay        | Kolonik tutulumu olanlar dışında objektif, subjektif kriterler ve laboratuvar değerleri açısından, metronidazol tedavisinin yarar yoktur. (24)  |
| Metronidazol 800 mg/gün<br>SASP 3 gr/gün   | 78<br>78             | 8 ay        | Hastalık aktivite indeksinde değişiklik ve orosomukoid aktivitede değişiklik; İlk 4 ayda yarar yok, ikinci 4 ayda SASP tedavisi altında olup metronidazol başlanan 15 hastada indekste önemli azalma. Metronidazol almakta olup SASP başlananlarda değişiklik yok. (36) |
| Ciprofloksasin 1 gr/gün<br>Plasebo   | 28<br>19             | 6 ay        | Remisyon;<br>Ciprofloksasin %76<br>Plasebo %25, p<0.001 (83)  |
| Ciprofloksasin+Metronidazol<br>(herikisi de 1 gr/gün)<br>Plasebo<br>(Tüm hastalar 9 mg/gün<br>budesonid tedavisinde)                     | 64<br>66             | 8 hafta     | Remisyon;<br>Antibiyotikler %33<br>Plasebo %38<br>Kolon tutulumu olanlarda remisyon;<br>Antibiyotikler %53<br>Plasebo %25, p<0.001 (25)   |
| Ciprofloksasin 1 gr/gün<br>Mesalamin 4 gr/gün  | 18<br>22             | 6 hafta     | Remisyon;<br>Ciprofloksasin %56<br>Mesalamin %55 (26)   |
| Ciprofloksasin 500 mg 2x1<br>ve metronidazol 250 mg 4x1<br>Metilprednizolon<br>(0.7-1 mg/kg azaltılarak 40mg<br>sonrasında haftada 4 mg) | 22<br>19             | 12 hafta    | Remisyon;<br>Antibiyotikler %46<br>Metilprednizolon %63<br>(39)   |

sinde, Sutherland ve arkadaşları, 20 mg/kg metronidazolü, hastalık aktivite indeksini düşürmede plasebodan etkili bulmuşlar (21). Sub-grup analizlerinde, metronidazolün faydalı etkisi ileokolonik ve kolonik tutulumu olan hastalara sınırlı kalmış. Sadece ileum tutulumu olan hastalarda hiçbir etki gösterilememiş.

Yapılan diğer 3 küçük çalışmada metronidazol (22-24), (0.8-1 gr/gün) bir sub-grup analizinde kolonik hastalığı olanlar dışında (24) plaseboya bir üstünlük sağlayamamış.

Metronidazole bağlı en sık görülen yan etkiler; bulantı, ağızda metalik tad ve disüfiram benzeri reaksiyondur (25). Bazı hastalarda düzelmesi aylar alan, antibiyotiklere ara verilmesine rağmen tam olarak düzelmeyebilen sensoryal periferik nöropati de metronidazolün yan etkileri arasında yer alır (26).

**Ciprofloksasin:** Tedaviye dirençli, orta şiddetteki Crohn hastalarında, yeni yapılan bir çalışmada verilmekte olan diğer tedavilere ilaveten ciprofloksasin verilmesinin etkili olduğu saptanmış (25). Steinhart ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise ciprofloksasin ve metronidazolün budesonide ilave edilmesinin hafif-orta şiddetteki Crohn hastalarında ek bir fayda sağlamadığı saptanmış (27). Colombel ve arkadaşları, ciprofloksasin ve mesalamini karşılaştıran çalışmalarında tedavi rejimleri açısından önemli bir farklılık saptamamışlar (28).

Ciprofloksasine bağlı yan etkiler doza ve süreye bağlıdır. En sık görülenleri gastrointestinal kaynaklıdır, ancak cilt reaksiyonları ve transaminaz artışı gibi yan etkiler de bildirilmiştir.

## ORTA ŞİDDETLİ AKTİVİTELİ CROHN HASTALIĞININ TEDAVİSİ

### KORTİKOSTEROİDLER

Orta-şiddetli aktiviteli Crohn hastalarında tedavide ve semptomların remisyonunun indüksiyonunda kortikosteroidler ilk tedavi seçenekleridir. İki önemli çalışmanın sonuçlarında aktif fazda kortikosteroidlerin etkinliği gösterilmiştir (1, 2) Ancak bu ilaçlar uzun dönem kullanımda ortaya çıkan yan etkileri ve düşük dozlarda etkilerinin yetersiz olması nedeniyle idame tedavisinde yer almamaktadırlar.

### BUDENOSİD

Budenosidin arıtaçlı kontrollü ileal salınım ile ileum ve proksimal kolona direkt ulaşmasıdır. Distal

ileum ve/veya sağ kolon tutulumlu Crohn hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada budenosid etkili bulunmuştur (15, 18-19, 29-30). Yapılan ilk büyük çalışmada 9 mg/gün budenosid plaseboya kıyasla remisyon sağlamada anlamlı derecede üstün bulunmuş (15). Diğer çalışmalarda budenosid sistemik steroidlerle karşılaştırılmış ve daha az yan etkiyle benzer etkinlik göstermiş (18-19, 29-30).

Kontrolsüz çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir, ve bu çalışmaların sonucunda aktif hastalığı tedavi etmede optimal doz günde bir kez 9 mg'dır (15, 18, 31).

### ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler aktif Crohn hastalarında etkinliklerini destekleyen az sayıda çalışma olsa da, tedavide tek başlarına veya steroidlerle kombine olarak, sıklıkla kullanılmaktadır (32, 33).

**Metronidazol:** Anaerobik bakterilere ve bazı parazitlere karşı etkili olan metronidazol, Crohn hastalığında en sık kullanılan antibiyotiktir. İlk defa 1975'de Crohn hastalığında etkili olduğu rapor edilmiştir (34).

Günümüzde perianal Crohn hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda fistüllerin kapanmasında, perianal abseslerin iyileşmesinde etkili bulunmuştur (22, 35). Aktif Crohn hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalar bu antibiyotiğin Crohn koliti veya ileokolitinde etkili olduğunu ancak ince barsak tutulumlarında olmadığını göstermiştir (21-23, 36).

**Ciprofloksasin:** Aktif perianal tutulumu olan 10 Crohn hastasında etkili olduğu bildirilen (37) ciprofloksasin, bir başka çalışmada Crohn ileiti olan 4 hastada etkili bulunmuş. Beş randomize kontrollü klinik çalışmada ise aktif Crohn hastalarında olumlu etkileri bildirilmiştir (38-42).

Ciprofloksasinin tek başına veya metronidazol ile beraber, aktif Crohn hastalığındaki etkinliği 233 hastada retrospektif olarak değerlendirilmiş (43). Tek antibiyotiğe göre kombine kullanım daha etkili bulunmuş ve kolitte ciprofloksasinin daha az etkin olmasının dışında tüm tutulumlarda antibiyotik tedavisine olumlu yanıt alınmış. Kolitte etkinin az olmasının sebebi bu antibiyotiğin anaerobik bakterilere karşı daha az etkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca; tek başına veya kombinasyon halinde antibiyotik kullanımı primer ileite göre rekürren ileitte daha etkili bulunmuş.

Sonuç olarak; metronidazol ve ciprofloksasin Crohn hastalığının akut alevlenmelerinde, özellikle abse, ateş, toksik tablo gibi durumlarda steroidlere alternatif olarak gösterilebilir.

## İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

Crohn hastalarında immünsupressiflerin kullanımı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır, farklı ve birbiriyle zıtlaşan sonuçlar elde edilmiştir.

**Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin:** Azatiyopürin ve onun metaboliti olan 6-merkaptopürin ribonükleotid sentezini inhibe eden pürin analoglarıdır. T hücreleri ve ona bağlı cevaplarda selektif etki gösterirler. Standart ilaç tedavisine cevapsız Crohn hastalarında ve ülseratif kolitte remisyon indüksiyonu ve idamesinde etkili oldukları gösterilmiştir. Crohn hastalığı olanlarda azatiyopürin (1-3 mg/kg/gün) ve 6-merkaptopürin ile yapılan çalışmalarda etkinliğin büyük oranda tedavinin süresine bağlı olduğu gösterilmiştir (1, 44, 45). Optimal etki ortalama 3-6 ay sürede ortaya çıkmaktadır.

Ciddi yan etki profiline sahip olsalar da bildirilen yan etkiler genellikle orta şiddette ve geri dönüşümlüdür. Yan etkileri arasında; enfeksiyonlar, pankreatit, kemik iliği süpresyonu, allerjik reaksiyonlar ve hepatit yer almaktadır.

**Metotreksat:** Bir folik asid antagonisti olup anti-metabolik ve anti-inflamatuar özellikleri vardır. Crohn hastalığında kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur (46-49). Yapılan en büyük çalışmada 25 mg/hafta parenteral metotreksat 141 hastada plasebo ile karşılaştırılmış (47). Metotreksat alan hasta grubunda %39 oranında steroidi bırakabilme ve remisyona girme gerçekleşmiş. Bu oran plaseboda ise %19 olmuş. Yakın zamanda yapılan çift kör bir çalışmada haftada 12.5 mg oral metotreksat remisyon indüksiyonunda plasebodan farklı bulunmamış (48).

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, stomatit ve lökopenidir. Önemli yan etkileri ise hepatik fibrosis ve hipersensitivite pnömonisidir. İlaç kullanılırken karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabileceğinden periyodik olarak enzim kontrolü yapılmalıdır. Karaciğer enzimleri normal olan olgularda bile siroza kadar gidebilen karaciğer hasarı olabileceğinden uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

**Siklosporin:** Crohn hastalığında ilk defa 1984'te kullanılmıştır (50). Bu ilacın en önemli avantajı etkisinin erken başlamasıdır, ve bu etki genellikle ilk

2-3 haftada gözlenir. Brynskov ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada akut steroidlere dirençli hastalıkta ortalama 7.6 mg/kg/gün siklosporin dozunda olumlu sonuçlar elde etmişler (51). Ancak üç ayı randomize klinik çalışmada 5 mg/kg/gün veya daha düşük dozda siklosporin kullanımı faydalı olmamıştır (52, 53).

Nefrotoksisite riski doza bağımlı olup 5 mg/kg/gün dozundan sonra risk artmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada 3-6 mg/kg/gün kullanılan 1663 hastada bu yan etki bildirilmemiştir (54). Yüksek dozda siklosporin ile steroid kullanımında fırsatçı enfeksiyonlar da bildirilmiş yan etkiler arasındadır.

## BİYOLOJİK TEDAVİLER

**İnfliximab:** Crohn hastalarının barsak mukozasında TNF-alfa artmıştır ve inflamatuvar kaskada merkezi rol oynar. Yapılan bir çalışmada anti-TNF-alfa monoklonal antikor infliximab, steroidlere dirençli Crohn hastalarına intravenöz 10mg/kg dozda infüze edilmiş (55). On hastadan 8'inde 2 hafta içerisinde dramatik bir klinik iyileşme gözlenmiş. Dört haftada endoskopik ülserasyonlar tamamen iyileşmiş. Bunu takiben yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda bu bulgular desteklenmiş (55-57).

Yakın zamanlarda yapılan büyük bir randomize plasebo kontrollü çalışmada (ACCENT I), orta-şiddetli 573 Crohn hastasında infliximabın etkinlik ve güvenilirliği araştırılmış (58). Çalışmanın 2'nci haftasında hastalardan 335'i (%56) tek doz infliximab 5mg/kg dozuna yanıt vermiş. Otuzuncu haftada plasebo ile tedaviye devam edilen grupta %21; infliximaba aynı dozda 2, 6 ve sonraki her 8 haftada bir devam edilen grupta %39; infliximaba 2, 6'ncı haftalarda aynı dozda, sonraki her 8 haftada bir 10 mg/kg dozda devam edilen grupta %45 olmuş.

İlacın sık görülen yan etkileri arasında; baş ağrısı, bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu, karın ağrısı, cilt döküntüsü ve ishal yer alır. Ciddi yan etkileri ise; pnömoni, sepsis ve tüberküloz gibi enfeksiyonlar, ateş, kalp yetmezliği, kemik kırığıdır. Crohn hastalığı ve romatoid artrit için infliximab alan 147000 hastadan 70'inde tüberküloz saptandığından (59), ilaç verilmeden önce hastalar latent tüberküloz açısından taranmalıdır. Ayrıca uygulamada karşılaşılabilecek allerjik ve amafilaktik reaksiyonlara karşı dikkatli olunması gerekir. Uygulama infüzyonla en az 2 saatte yoğun bakım koşullarında yapılmalı, ilk ve tekrarlayan uygulamalarda da aynı riskin olduğu unutulmamalıdır.



## CDP571

TNF-alfaya karşı genetik mühendisliği tarafından oluşturulan insan antikorudur. Şimerik antikorlara göre daha az immünojeniktir. Medikal tedaviye dirençli 30 orta-şiddetli aktiviteli Crohn hastasına 5 mg/kg tek dozda infüzyon şeklinde CDP571 verilen plasebo kontrollü çalışmada; ikinci haftada 20 hastadan 6'sında remisyon sağlanmış (60). Tedavi edilen grupta Crohn hastalığı aktivite skoru 263 puandan 167 puana düşerken, plasebo grubunda değişiklik olmamış (61).

Yapılan bir başka çalışmada 24 hafta süreyle 169 orta-şiddetli aktiviteli Crohn hastasına CDP571 veya plasebo verilmiş (62). Hastalara başlangıç dozu olarak 10 veya 20 mg/kg CDP571 verilmiş. Sonrasında 10 mg/kg ile 8 veya 12 haftada bir tedaviye devam edilmiş. İkinci haftada ilaç verilen grupta elde edilen yanıt anlamlı olarak daha fazla olmuş. Yirmi dört haftanın sonunda klinik remisyon oranları 8 haftada bir ilaç alan grupta %11 olurken plaseboda %4 olmuş. Oniki haftada bir ilaç ve plasebo alan grupta ise sırasıyla %11 ve %3 olmuş.

İlaç genel olarak iyi tolere edilmiş. İlaç alan grupta baş ağrısı (%18), infüzyon reaksiyonları (%12) plaseboya göre daha fazla olmuş. CDP 571 ile tedavi edilen hastaların %7'sinde anti-CDP571 antikorları gelişmiş.

**Etanercept:** Etanercept bir TNF-alfa bağlayıcı proteindir. Sandborn ve arkadaşları tarafından yapılan bir plasebo kontrollü çalışmada 43 orta-ciddi aktiviteli Crohn hastasında ilacın etkinlik ve güvenirliliği araştırılmış (63). Haftada 2 kere 25 mg subkutan, 8 hafta süreyle kullanımı hastaların tedavisine bir katkı sağlayamamış.

**Thalidomid:** Teratojenik etkileri nedeniyle 1960'larda kullanımdan kaldırılmış olan ilacın son zamanlarda yapılan araştırmalarla, TNF-alfa üretimine selektif bir baskılayıcı etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Yapılan bir çalışmada; dirençli, aktif perianal fistülleri olan hastalara 12 hafta süreyle 200-300 mg/gün per-oral thalidomid verilmiş (64). Diğer bir çalışmada; orta-ciddi aktiviteli, steroide bağımlı 12 hasta daha düşük dozda; 50-100 mg/gün, 12 hafta tedavi edilmiş (65). Her iki çalışmada da elde edilen yanıt hızlı ve benzer olmuş (yüksek doz tedavi ile 4'üncü haftada %55, düşük doz tedavi ile %58). Onikinci haftada yüksek doz grubunda %64 olan yanıt, düşük doz grubunda %70 olmuş. Bu çalışmaların sonuçlarına göre thalidomid; dirençli Crohn hastalarında hızlı remisyon indüksiyonunda

etkili bir tedavidir. Genel olarak iyi tolere edilen thalidomidin en sık görülen yan etkisi uyku hali olmuş, diğer yan etkileri ise periferik nöropati ve cilt döküntüsüdür.

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada infliximaba yanıt vermiş, 15 kronik aktif fistülizan dirençli Crohn hastalarının idame tedavisinde 100 mg/gün thalidomid denenmiş (66). Remisyon oranları 3, 6 ve 12'nci haftalarda sırasıyla %92, 83 ve 83 olmuş. Yan etkiler diğer çalışmalarla benzer olmuş.

**Anti-alfa4 İntergrin Antikoru (natalizumab):** İnflamatuar barsak hastalarında intestinal mukozanın inflamasyonlu alanlarında lenfositlerde alfa4 integrin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Natalizumab, alfa4 integrine karşı oluşturulmuş bir rekombinant monoklonal antikordur.

Yeni bir plasebo kontrollü çalışmada 30 hastada, tek doz 3 mg/kg natalizumab plaseboya nazaran önemli bir farklı etkinlik göstermemiş (67). Ancak 2'nci haftada remisyon, ilacı alan grupta plaseboya nazaran daha fazla olmuş (sırasıyla %39 ve %8 olmuş).

**İnterlökin 10:** İnterlökin 10 (IL-10), antiinflamatuvar etkinliği olan bir sitokin olup T-helper 1 hücreleri ve makrofajların önemli aktivitelerini baskılayıcı özelliği vardır. Steroide dirençli Crohn hastalarında 7 gün süreyle ilacın günlük bolus infüzyonu plaseboya göre klinik remisyon oranını arttırdığı saptanmıştır (sırasıyla %50 ve %23) (68). Başka bir çok merkezli çalışmada 5µg/kg dozda ilacın verildiği hastaların %23.5'inde klinik remisyon ve endoskopik olarak iyileşme gözlenmiş (69). İlacın daha düşük ve yüksek dozları daha düşük düzeyde etki göstermiş.

Çalışmalarda ilaca bağlı en sık bildirilen yan etki doz-bağımlı sitopeni olmuş.

**İnterlökin 11:** İnterlökin 11 (IL-11), mezenkimal kaynaklı bir sitokindir. Rekombinant insan insan IL-11'inin (rhIL-11) trombositopoietik etkisinin olduğu gösterilmiştir ve anti-inflamatuar ve mukozal koruyucu etkisi vardır.

Çok merkezli, çift kör bir çalışmada, aktif Crohn hastalığı olan 76 hastada 3 hafta süreyle rhIL-11'in güvenlik, tolerabilite ve etkinliği değerlendirilmiş (70). RhIL-11 tedavisini 16 µg/kg, haftada beş veya iki sefer kullanan hastalarda sırasıyla %42 ve %33 klinik cevap elde edilirken bu oran plasebo grubunda %7 olmuş. Tedavi iyi tolere edilmiş, yan etki sıklığı plasebo grubuna benzer olmuş.

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada 148 orta-şiddetli aktiviteli Crohn hastasına 6 hafta süreyle 15 µg/kg haftada bir veya 7.5 µg/kg haftada iki kez subkutan rhuIL-11 veya plasebo verilmiş (71). Altıncı haftada haftada bir 15 µg/kg ilaç verilen grupta remisyon %37 olurken, plasebo grubunda %16, haftada iki kez 7.5 µg/kg alan grupta ise %14 olmuş.

**ICAM-1 Antisense Oligonukleotid (ISIS 2302):** İnterleülin adhezyon molekülü 1 (ICAM-1), immünglobulin ailesinin üyesi olup vasküler endotel hücreleri ve lökositler üzerinde düşük düzeylerde eksprese edilmektedir ve inflamatuvar sürecin yayılımında multipl fonksiyonları vardır. Crohn hastalarından elde edilen dokularda ICAM-1 ekspresyonu artmıştır ve hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermektedir. ISIS 2302, bir ICAM-1 antisense molekülü olup, ICAM-1 ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 20 steroidle tedavi edilen, aktif Crohn hastasına 26 günlük sürede 13 kez intravenöz ISIS 2302 değişik dozlarda verilmiş (72). Tedavinin sonunda, ilaç verilen grupta remisyon oranının plaseboya kıyasla daha fazla olduğu görülmüş (sırasıyla %47 ve %20). Başka bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 60 steroid dirençli hastada ISIS 2302 uygulaması negatif yanıtlar nedeniyle durdurulmuş (73). Yakın zamanlarda yapılan başka bir çalışmada 299 aktif, steroid bağımlı hastaya iv 2 mg/kg ISIS 2302 haftada 2 gün, 2 veya 4 hafta süreyle verilmiş (74). Birinci ve 3'ncü aylarda steroid bağımsız remisyon oranları plaseboya eşdeğer saptanmıştır.

## TEDAVİ ALGORİTMASI

Geleneksel, kanıta dayalı olmayan yaklaşımda basamak tedavisi uygulanmaktadır; tedaviye mesalaminle veya daha az sıklıkta ileum tutulumu olmayan, hastalığın sadece kolonla sınırlı olduğu olgularda sülfasalazinle başlanmaktadır. Cevap alınmayan hastalarda antibiyotikler tedaviye eklenmektedir. Sonrasında budesonid ve sonuçta sistemik steroidlere başlanmaktadır.

Yapılan çalışmalar ışığında yeni bir algoritmanın oluşturulması etkili, güvenli ve tolere edilebilecek bir tedavi rejiminin belirlenmesi açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda Crohn hastalığının remisyon indüksiyonunda mesalamin ve antibiyotikler yeterli etkinlik gösteremediklerinden bu kanıta dayalı algoritmaya dahil edilmemişlerdir.

Total parenteral nütrisyon; hafif-orta şiddetteki Crohn hastalarında etkili bir tedavi olsa da

konvansiyonel steroidlere nazaran daha az ve yavaş etkili olduklarından ve pahalı olduklarından tek endikasyon olarak çocuklar ve adolesanlarda gelişme geriliği olarak belirlenmiştir (75, 76).

Günde 9 mg budesonid kullanımı; hafif-orta şiddetli Crohn hastalarında ileal ve/veya sağ kolon tutulumlarında ilk tercih olarak önerilmektedir. Bu dozda tedaviye 8-16 hafta devam edilerek 2-4 haftalık sürede azaltılarak kesilir.

Sülfasalazin de 3-6 gr/gün dozlarında bu grupta etkilidir, ancak bir sub-grup analizinde bu yararın kolon tutulumuna sınırlı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle kolona sınırlı hastalıkta 16 haftaya kadar süreyle 3-6 gr/gün sülfasalazin kullanımı ilk tercih olmalıdır. Tam kan sayımı ve transaminazlar 3 ay boyunca her 2 haftada bir, sonraki 3 ay süreyle ayda bir kez tedavi boyunca yapılmalıdır. Periyodik olarak tam idrar tahlili ve serum kreatinin tetkikleri de takip edilmelidir.

Budesonid tedavisine cevap vermeyen hastalar, sol kolon tutulumlu sülfasalazine allerjisi olan veya tolere edemeyen hastalar ve hastalık aktivitesi yüksek olanlar sistemik steroidlerle tedavi edilmelidir. Sistemik steroidler başarılı olmadığında, hastalık tekrar şiddetli aktif veya dirençli olarak sınıflandırılmalı ve tedavide immünsupresif tedavi, infliximab veya cerrahi tedavi üzerinde yoğunlaşılmalıdır.

İmmünsupresif tedavide ilk seçenek azatiyopürin ve 6-merkaptopürindir. Her ne kadar etkileri geç başlasa da hastalığın remisyonla girmesinde, steroid dozunun azaltılmasında, steroidin kesilmesinde ve idame tedavide birinci derecede etkin immünsupresif ilaçlardır. Metotreksat azatiyopürin veya 6-merkaptopürinden sonra ikinci immünsupresif tedavi seçeneğidir. Siklosporin ise şiddetli ülseratif kolitte, toksik megakolona giden ülseratif kolit olgularda, hastaları cerrahiden kurtarmada veya daha iyi koşullarda cerrahiye vermek için önem taşımaktadır. Crohn hastalığı tedavisinde kullanımı çok sınırlı ve tartışmalıdır. En çok fistülize Crohn hastalığı olgularının tedavisinde yer almakta olup, tedavi kesildikten sonra da fistüller tekrarlamaktadır. İnfliximab, özellikle fistülizan, orta veya şiddetli inflamatuvar Crohn hastalığı olgularında standart tedaviye (Aminosalisilat+Steroid+İmmünsupresif+Antibiyotik) cevap olmadığında kullanılmalıdır. Stenozan ve abse olan olgularda kullanılamaz.

Remisyonun idamesinde; sülfasalazin, oral mesalamin ve düşük dozda prednizon etkisizdir.

Budenosid 6 mg ile relaps süresi uzatılır ancak 1 yıllık sürede idame kriterlerine uyma açısından yetersiz kalmaktadır. Antibiyotikler bu amaçla hiç denenmemiştir. Azatiyopürin, 6-merkaptopürin ve metotreksat idamede etkilidirler.

İnflamatuvar barsak hastalıkları intestinal immün sistemin uygunsuz ve persistan aktivasyonundan kaynaklanıyor olsa da kronik inflamasyonun kesin

mekanizması halen açığa kavuşturulmuş değildir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının genetik ve çevresel etkenleri üzerinde de araştırmalar devam etmektedir. Gelecekte hastanın genetik ve çevresel özellikleri gözönüne alınarak tedavinin planlanması mümkün olabilecektir. Bu konuda araştırmalar ilerledikçe yeni tedavi seçenekleri de gündeme gelecektir.

## KAYNAKLAR

1. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
2. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
3. Anthonisen P, Barany F, Folkenborg O, et al. The clinical effect of salazosulphapyridine in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 549-54.
4. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients. *Gut* 1973; 14: 631-41.
5. Taffet SL, Das KM. Sulphalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 833-42.
6. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, et al. Adverse reactions during salicylazosulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* 1973; 289: 491-5.
7. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tøge-Jensen U, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 877-83.
8. Mahida YR, Jewell DP. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestion* 1990; 45: 88-92.
9. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Dis Study Group. *Gastroenterol* 1993; 104: 1293-301.
10. Singleton J. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 107: 632-3.
11. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesal-amine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 278-82.
12. Hanauer SB, Stromberg U. Efficacy of oral Pentasa 4 g/day in treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Gastroenterology* 2001; 120: A453.
13. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of bu-desonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.
14. Scholmerich J, Jenss H, Hartmann F. Oral 5-aminosalicylic acid versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 446-51.
15. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
16. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1748-54.
17. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. Systematic review: The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1509-17.
18. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.
19. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
20. Lyckegaard E, Hakansson K, Bengtsson B. Compassionate use of budesonide capsules (ENTOCORT EC) in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: T1665.
21. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-5.
22. Allan R, Cooke W. Evaluation of metronidazole in the management of Crohn's disease. *Gut* 1977; 18: A422 (Abstract).
23. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 81-5.
24. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E, et al. Metronidazole in Crohn's disease. A double blind cross-over clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 123-7.

25. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000; 23: 429-48.
26. Duffy LF, Daum F, Fisher SE, et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastro-enterology* 1985; 88: 681-4.
27. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 33-40.
28. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETA-ID)*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-8.
29. Gross V, Andus T, Caesar I. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-10.
30. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
31. Gross V, Caesar T, Andeus H. Dose-finding study with oral budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1997; 112: A986.
32. Prantera C, Scribano ML, Berto E, et al. Antibiotic use in Crohn's disease. Why and how? *Biodrugs* 1997; 8: 293-306.
33. Prantera C, Scribana ML. Crohn's disease: the case for bacteria. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 244-6.
34. Ursing B, Kamme C. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet* 1975; 1: 775-84.
35. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al. Healing of perianal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-65.
36. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982; 83: 550-62.
37. Turunen U, Farkkila M, Valtonen V. Long-term aliteome of ciprofloxacin treatment in severe perianal or fistulous Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: A793.
38. Turunen U, Farkkila M, Hakkala K. Ciprofloxacin treatment combined with conventional therapy in Crohn's disease: a prospective, double blind, placebo controlled study. *Gut* 1995; 37: A193.
39. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328-32.
40. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-8.
41. Arnold GL, Patel H, Beaves M, Bet al. Ciprofloxacin in Active Crohn's Disease. Preliminary report of a 6 month randomized placebo controlled study. *Gastroenterology* 1999; 116: A664 (Abstract).
42. Steinhart AR, Feagan BG, Greenberg GR. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 120: A126.
43. Prantera C, Berto E, Scribano ML, et al. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 602-6.
44. Present DH, Korelitz BI, Wisch N. Treatment of Crohn's disease with mercaptopurine. A long term, randomised, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
45. Rosenbrg JL, Levin B, Wall AJ. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Dig Dis* 1975; 20: 721-6.
46. Kozarek PA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
47. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 291-7.
48. Oren R, Moshkowitz M, Odes S. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
49. Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 09: 129-35.
50. Allison MC, Paunder RE. Cyclosporin for Crohn's disease. *Lancet* 1984; 1: 902.
51. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-50.
52. Jewell DP, Lennard-Jones JE, the Cyclosporin Study Group of Great Britain and Ireland. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: a multicentre controlled trial. *Eur J Gastro enterol Hepatol* 1994; 6: 499-505.
53. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-51.
54. Burke JF, Pirsch ID, Ramos EL. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331: 358-63.
55. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
56. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.

57. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
58. 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: 541-9.
59. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345 (1098): 104.
60. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, et al. Randomised controlled trial of CDP 571 antibody to tumor necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 521-4.
61. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
62. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. CDP571 Crohn's Disease Study Group. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 120: 1330-8.
63. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94.
64. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-7.
65. Vasilias EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1278-87.
66. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, et al. Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117-24.
67. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 268-74.
68. Van Deventer SJH, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-9.
69. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1473-82.
70. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 58-64.
71. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, et al. RHIL-11 Crohn's Study group. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 399-406.
72. Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1133-42.
73. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, et al. German ICAM-1 Study Group. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1339-46.
74. Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, et al. ISIS 2302-CS9 Investigators. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 30-6.
75. Saverymuttu S, Hodgson HJ, Chadwick VS, et al. Controlled trial comparing prednisolone with an elemental diet plus non-absorbable antibiotics in active Crohn's disease. *Gut* 1985; 26: 994-8.
76. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, et al. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056-67.
77. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22: 404-409.
78. Singleton JW, Summers RW, Kern F Jr, et al. A trial of sulphasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 887-97.
79. Rijk MC, Van Hogezaand RA, Van Lier HJ, et al. Sulphasalazine and prednisone compared with sulphasalazine for treating active Crohn disease. A double-blind, randomized, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 445-50.
80. Martin F, Sutherland L, Beck IT. Oral 5-ASA versus prednisone in short term treatment of Crohn's disease: a multicenter controlled trial. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 452-.
81. Gross V, Andus T, Fischbach W, et al. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 581-4.
82. Prantera C, Cottone M, Pallone F, et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 521-6.
83. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328-32.
84. Arnold GL, Beaves MR, Prydjun VO, et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 10-5.