

Crohn Hastalığının Tedavisinde Azathioprine Tedavisi Halen Kullanılmalı mı?

Öykü TAYFUR YÜREKLİ, Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK, Osman ERSOY

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Crohn hastalığı (CH) barsağın kronik genellikle progresif seyirli inflamatuvar bir hastalıdır. Uzun zamandır hastalığın doğal seyrini değiştirmeye yönelik tedaviler uygulanmakla birlikte bu tedavilerin uzun dönem etkinlikleri ve güvenilirlikleri hakkında halen cevap bekleyen pek çok soru vardır. Üstelik son yıllarda CH sıklığı giderek artmakta hatta pek çok araştırmacı tarafından pandemi olarak tanımlanmaktadır. İlginç olan bir başka nokta da daha önceden gelişmekte olan ülkelerde daha az görüldüğü bilinen hastalık sıklığının gelişmiş ülkelerle olan farkı giderek kapatmasıdır (1). Klinik özelliklere dayanılarak CH'nın fenotipik sınıflandırmasının yapılması tedavi algoritmalarında önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle 2005 yılında Viyana sınıflandırmasının Montreal revizyonu önerilmiştir (2). Bu sınıflamaya göre hastalık tutulumuna göre hastalık; L1: terminal ileum tutulumu, L2: kolonik tutulum, L3: ileokolonik tutulum ve L4: üst gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu (ek tanımlayıcı sınıflama) olarak ayrılabilir. Hastalık davranışına göre de; B1: nonstriktürel-nonpenetran (inflamatuvar), B2: striktürel, B3: penetran olarak sınıflandırılabilir.

CH tedavisinde asıl amaç barsak hasarı gelişmesini önlemek olup bunu sağlamak için farklı hedeflere yönelik tedavi yaklaşımları tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda tedavi yöntemleri klinik remisyonu hedeflerken klinik remisyunun göstergelerinin net tanımlanamaması ve uzun dönem sonuçların klinik remisyonla tam korele olmaması gibi nedenler hekimleri başka

remisyon belirteçlerine yönlendirmiştir. Günümüzde CH tedavisinde endoskopik remisyon, mukozal iyileşme daha ön planda tutulmakta olup çalışmalarda daha ileri sonlanım noktaları olarak radyolojik remisyon, derin remisyon (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi=CDAI-Crohn Disease Activity Index <150 olması ve tam mukozal iyileşme olması) ve hatta histolojik remisyon hedeflenmektedir. Ancak bütün bu tedavi hedeflerinden hangisinin veya hangilerinin hastalığın uzun dönem seyrini en iyi tahmin ettirdiği henüz netleştirilememiştir.

Pek çok ülkede geri ödeme için steroid ve immünmodülatuvar tedavinin başarısızlığı durumunda anti tümör nekrozis faktör (TNF) antikorları kullanımını uygun bulunmaktadır. Ancak pek çok klinisyene göre hastalığın erken evresinde tedavi başlanmasının hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli olduğu için immünmodülatuvar tedavi ile zaman kaybedilmektedir. CH tedavisinde farklı stratejilerin hepsinin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi stratejileri erken agresif tedavi (top-down), klasik tedavi (step-up) ve hızlandırılmış tedavi (accelerated step-up) olarak özetlenebilir. Erken agresif tedavinin savunucuları CH'nda romatolojik hastalıklarda olduğu gibi erken dönemde tedavi ile hastalık seyrinin değiştirilebileceğini ve klasik tedavilerle fırsat penceresi döneminin kaçırıldığını düşünmektedirler (3). Buna karşılık bu agresif tedavilerin uzun dönem faydalarının net olmaması ve yan etkileri konusundaki soru işaretleri bu yaklaşımın her hastaya uygulanamayacağını göstermektedir.

Hastalığın klinik seyri hakkında geriye yönelik derlenmiş vaka serilerinden çok önemli bilgiler elde edilmiştir. Hastaların tanıdan sonraki 20 yıl içinde yarısından fazlasının striktürel veya penetran hastalık geliştireceği ortaya konmuştur (4). En son toplum bazlı çalışmalara göre son 2-3 dekatta CH tanısı konulan hastaların 10 yıl içinde majör cerrahi geçirme oranı %40-50 iken cerrahi sonrası 10 yıl içinde rekürrens oranı yine %50'lerdedir (5). Ancak hastaların yaklaşık yarısında da uzun dönemde komplike olmayan saf inflamatuvar süreç görüleceği ve hatta hastaların %10-20'sinde idame tedavisi olmadan dahi kalıcı remisyon görüleceği de bilinmektedir (6).

Bu bulgular bütün yeni tanı almış hastalara top-down tedavi önerilemeyeceğini göstermektedir. Ciddi hastalık, komplike hastalık ve/veya kötü prognoz kriterleri varlığında tedaviye ilk sırada anti TNF'lerle başlanması önerilmektedir. Ancak klinik risk faktörleri çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir ve bu faktörleri net olarak tanımlayabilmek için geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalara bu nedenlerle hızlı bir step-up stratejisi önerilmektedir. Hastaların sıkı takibini sağlayabilmek için noninvazif yöntemlerin [ultrasonografi (USG), magnetik rezonans (MR), enterografi, C-reaktif protein (CRP), fekal belirteçler] kullanımı giderek artmaktadır (7).

Ancak bütün bu verilere rağmen daha önce de belirtildiği gibi tedavi başarısının neye göre değerlendirileceği netleşmemiştir. Mukozal iyileşmenin daha az cerrahi girişim, daha az hastane yatışı, daha iyi hayat kalitesi ve steroid azaltılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Ancak mukozal iyileşme sadece klinik semptomlara bakılarak tahmin edilemez (9). CH tedavisinde semptomların kontrolünden daha ilerisi hedeflenmelidir. Klinik semptomlarla mukozal lezyonların korele olmadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda CDAI kullanılsa da hesaplanmasının subjektifliği ve endoskopik remisyon ile korelasyonunun zayıflığı nedeniyle eleştirilen bir kriterdir. SONIC çalışmasının post-hoc analizine göre klinik remisyonu olan hastaların %50'sinde endoskopik ve/veya biyokimyasal olarak aktif hastalık kanıtı mevcut iken endoskopik ve biyomarker olarak remisyonunda olan hastaların ise %20'sinde semptomların devam ettiği görülmüştür (9).

Azathioprine (AZA) ile mukozal iyileşme oranları çok yüksek değildir. SONIC çalışmasında yalnız AZA ile tedavi edilen 170 hastanın sadece %15,6'sında 26 haftada mukozal iyileşme

görülmüştür. Ancak AZA ile tam mukozal iyileşme için daha uzun zamana ihtiyaç olabileceği de unutulmamalıdır (10). AZA ile budesonid'i karşılaştıran bir çalışmada ise kortikosteroid ile remisyona giren hastalara AZA ya da budesonide verilmiş. AZA ile mukozal yanıt oranları %58 iken budesonide ile %15 olarak saptanmıştır (11). Mukozal iyileşmenin yanı sıra klinik remisyon da eklenerek oluşturulan derin remisyon kavramı EXTEND çalışmasında tanımlanmıştır. Buna göre derin remisyon CDAI < 150 olması ve tam mukozal iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Derin remisyonun 12. haftada sağlanabildiği hastalarda hospitalizasyon ve CH ile ilişkili cerrahi oranlarının 52. haftada daha az olduğu görülmüştür (12). SONIC çalışmasının post-hoc analizinde ise infliximab + AZA grubunda derin remisyon oranı %52,3, sadece infliximab grubunda %26,5, sadece AZA grubunda ise %12,9 olarak bulunmuştur.

Tedavi başarısını değerlendirmede önerilen diğer bir sonlanım noktası da hastaneye yatış ihtiyacında azalma olarak tanımlanabilir. Ancak hospitalizasyon objektif veri olmakla birlikte pek çok değişkene bağlıdır. Sosyokültürel durum, tetkik için hospitalizasyon ihtiyacı, geri ödeme kurumlarının politikaları gibi etkenler hastane yatış oranlarında ülkeler ve hatta kurumlar arasında bile ciddi farklılıklar olmasına neden olabilir (13). Örneğin Manitoba'dan yapılan toplum bazlı bir çalışmada 1998-2008 yılları arasında tanı almış Crohn hastalarında yıllar geçtikçe hospitalizasyon oranlarında değişiklik olmamış ancak uzman gastroenterolog takibinde sonuçların daha iyi olduğu rapor edilmiştir (14).

Günümüzde tedavi başarısını değerlendirmede en fazla kullanılan sonlanım noktalarından birisi de uzun dönem cerrahi ihtiyacında azalmadır. Thiopurine kullanımı ile cerrahi gereksiniminde azalma olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalara göre de immümodülatuar tedavi ve hatta biyolojik ajanlara rağmen uzun dönem cerrahi oranlarında düşme görülemediği. AZA ile ilgili en tatmin edici veriler pediatrik literatürde görülmektedir. 55 çocuğu içeren randomize kontrollü bir çalışmada erken 6-mercaptopurine kullanımının relaps oranını ciddi oranda düşürdüğü görülmüştür (mercaptopurine grubunda relaps oranı %9 kontrol grubunda %47 p=0,007) (15). Macaristan'dan yapılan bir çalışmada 1977-2008 yılları arasında tanı almış 506 Crohn hastası retrospektif olarak tanı aldıkları döneme göre 3 kohorta ayrılarak incelenmişler (Kohort A 1977-1988 arası, Kohort B 1989-

1998, Kohort C 1999-2008 arası). Hastalık davranışında 5 yıl içindeki değişiklik (artış) Kohort A'da %35.5'ten Kohort C'de %15.2'ye gerilemiş ($p=0,017$). Rezeksiyon cerrahisine giden zaman için en önemli belirteçlerin hastalık yeri, tanı anındaki davranış biçimi ve erken AZA tedavisine başlanmış oluşu olarak değerlendirilmiştir (16). Fransa'dan ise 2000-2008 yılları arasında yeni tanı almış 296 Crohn hastasını içeren Nancy IBD kohortu üzerinde yapılmış gözlemsel bir çalışma var. Bu kohorttaki 296 hastanın 76'sında en az 1 defa majör batın cerrahisi ihtiyacı olmuş (%26). Bu çalışmada anti TNF tedavi cerrahi riskini önemli derecede azaltırken AZA ile de orta derecede risk azalması olduğu gösterilmiştir (17). Thiopurinler ve cerrahi oranları ile ilgili 2014'te 2 tane yayınlanmış toplum bazlı çalışma var. İngiltere'de ilk basamak sağlık hizmeti veren hekimlerin veri tabanı üzerinden Crohn hastaları taranarak yapılmış çalışmaya göre 1989-2005 yılları arasında tanı almış CH'ları 3 kohorta ayrılarak incelenmiş (1989-1993 Kohort A, 1994-1999 Kohort B, 2000-2005 Kohort C). Thiopurine kullanımı A grubuna %12, B grubunda %18, C grubunda %25 olarak bulunmuş. Cerrahi oranları ise %15, 12 ve 9 şeklinde bulunmuş. En az 6 ay thiopurine kullanımı ile cerrahi riski %44 azalırken en az 12 ay thiopurine kullananlarda cerrahi riski %69 azalmış. Ancak tanıdan sonraki 12 ay içinde thiopurine tedavisinin başlanmasının prognoz üzerine herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuş (18). Danimarka'dan reçete veri tabanı üzerinden yapılmış bir çalışmada ise inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastalar genel olarak değerlendirilmiş ve tanı yılına göre 4 kohorta ayrılmış (1979-1986, 1987-1994, 1985-2002, 2003-2011). Crohn hastaları için ilk kohortta ilk majör karın cerrahisi oranı %44.7 iken 2003-2011 kohortunda %11.7 bulunmuş. Ancak bu çalışmada AZA veya anti TNF kullanımı ile cerrahi oranlarındaki düşme arasında bir nedensellik ilişkisi aranmamış (19). Yine bu konuda Galler'den yapılmış bir çalışmada hastalar tanı konma yılına göre 3 gruba ayrılarak incelenmişler. 1998-2003 arasında tanı alan en son grupta thiopurinlerin daha erken başladığı ve 5 yıllık kümülatif cerrahi oranlarının ilk grupta %59 iken son grupta %25 olduğunu saptamışlar. Çok değişkenli analizde tanı yılı ve erken AZA kullanımı (tanıdan sonraki ilk yıl) barsak cerrahisi geçirme oranlarıyla bağlantılı bulunmuş (20). Yine yeni yayınlanmış pek çok ülkeden hastaların dahil edildiği bir metaanalizde biyolojik ajan öncesi kohortlarda CH ilişkili cerrahi riskinin azaldığı bulunmuştur (21).

İmmünomodülatuvar tedavilerin faydasının beklendiği kadar fazla olmadığını raporlayan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Fransa'dan yapılan bir çalışmada immünesupresiflerin artan kullanımına rağmen barsak cerrahisi oranlarında düşme saptanmamış. Ancak bu çalışmada AZA tedavilerinin çoğu ilk cerrahiden sonra başlanmış (22). Olmsted County'deki hasta nüfusu ele alınarak yapılan bir değerlendirmede ise 2000-2004 yılları arasında tanı alan hastalarda 5 yıllık kümülatif batın cerrahisi geçirme oranı %35.1 iken 1980-1984 yılları arasında tanı alan hastalarda da bu oran %43.7 olarak saptanmış. Bu çalışmaya göre 4 dekad boyunca ilk batın cerrahisi geçirme kümülatif yüzdeleri stabil kalmış (23).

Anti TNF'lerin ise kısa dönemde cerrahi gereksinimini azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (24,25). Ancak uzun dönem cerrahi ihtiyaçlarında azalma olup olmadığı henüz netleşmemiştir.

Cerrahi geçirmiş hastalarda ikinci cerrahi gereksiniminin azalması da önemli bir sonuç noktasıdır. Hollanda'dan yapılmış bir çalışmada cerrahi rezeksiyon yapılan 567 Crohn hastası retrospektif olarak incelenmiş. Bu hastaların 237'sinde ortanca 70 ay sonra cerrahi rekürrens gelişmiş. Çok değişkenli analizde cerrahi rekürrensi tahmin ettirici faktörler kolonik veya ileokolonik tutulum ve fazla sayıda ilaç kullanımı olarak bulunmuş. Thiopurine kullanan hastalarda ise daha düşük bir risk görülmüş (HR: 0,51, $p=0,001$). Anti TNF tedavilerle ise benzer şekilde ancak istatistiksel anlamlılığa muhtemel kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle ulaşamayan risk azalması saptanmış (HR=0,6 $p=0,068$) (26). Yine İtalya'dan bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada ise ileokolonik rezeksiyon yapılan 51 hasta cerrahiden 2 hafta sonra adalimumab, AZA ve mesalamine kollarına ayrılarak incelenmişler. Mesalamine grubunda endoskopik rekürrens %83.3 iken AZA grubunda %64.7 adalimumab grubunda ise %6.3 olarak saptanmış. Bu çalışmada mesalazin ile azathiopurine grupları arasında klinik ve endoskopik rekürrens açısından farklılık bulunmamış. Klinik rekürrens oranları da benzer olarak bulunmuş (27). Anti TNF tedavilerin cerrahi sonrası rekürrensini önlemedeki rolünü araştırmak üzere düzenlenen PREVENT çalışması devam etmektedir. Bu çalışmada ileokolonik rezeksiyon yapılan Crohn hastaları infliximab ve plasebo gruplarına ayrılarak 200 hafta boyunca takip edileceklerdir. Primer sonuç noktası 76 haftada klinik veya endoskopik rekürrens olarak belirlenmiştir (28).

AZA'nın remisyon indüksiyonunda rolü olmadığı en son Cochrane derlemesinde gösterilmiştir. Etkisinin ortaya çıkma süresi dikkate alındığında bu beklenen bir sonuçtur (29). Thiopurine tedavisinden beklenen en önemli sonuç aslında remisyon idamesinde etkili olup olmamasıdır. En son 2010'da yapılan Cochrane derlemesinde AZA ve mercaptopurin remisyon idamesindeki kullanımı değerlendirilmiş ve her ikisinin de remisyon idamesinde etkili oldukları gösterilmiştir (AZA için OR=2.32). AZA'nın steroid tedavisinden korumada da etkili olduğu gösterilmiştir (30).

CH ile ilgili literatür incelendiğinde tedavi seçenekleri olarak daha çok immünmodülatuar tedavi ve anti TNF tedavi arasında karşılaştırma yapıldığı görülebilir. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken etkinliğin yanı sıra maliyet ve yan etki profillerinin de detaylı olarak incelenmesi gerekir. AZA ile malignite ilişkisine dair pek çok vaka takdimi ve vaka serileri bulunmaktadır. Bu konuda en büyük cohort CESAME (Cancers et Surrisque Associe aux Maladies inflammatoires intestinales En France)-Bu kohorta 19.486 İBH hastası dahil edilmiş. Lenfoproliferatif hastalıklar için thiopurine alanlarla hiç kullanmamışlar arasındaki HR:5.28 bulunmuş ($p=0,0007$). Melanom dışı deri kanserleri için de devam eden thiopurine tedavisi için HR:5.9 ($p=0,0006$) geçmişte thiopurine hikayesi için HR: 3.9 olarak bulunmuş ($p=0,02$). Yine myeloid hastalıklar için de thiopurine kullanım hikayesinin HR: 6.98 olduğu gösterilmiştir (95% CI 1.44-20.36) (7). Anti TNF tedaviler ile de teorik olarak malignite riski nedeniyle sıklıkla bu konuda vaka analizleri yapılmaktadır. Bu konuda en son yayınlanan bir çalışmada 6.273 Crohn hastası uzun dönem takip edilmiş. Herhangi bir neoplazm görülme riski infliximab alan ve almayan grupta benzer oranlarda saptanmış (31). Ancak romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, psöriazis ve Crohn hastalığı nedeniyle adalimumab monoterapisi alan hastaların alındığı 71 klinik çalışmaya dahil olan 23.458 hastanın incelendiği bir kohortta cilt kanseri sıklığı artmış olarak bulunmuştur (32). Yine thiopurinler melanom riskini arttırmazken biyolojik ajanların melanom sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (33). Şu ana kadar rapor edilen hepatosplenik T- hücreli lenfoma vakaları ya thiopurine monoterapisi ya da anti TNF+ thiopurine kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar olup şimdiye kadar anti TNF monoterapisi ile hepatosplenik T-cell lymphoma (HSTCL) rapor edilmemiştir (7).

Anti TNF tedavi ile tüberküloz (TB) reaktivasyon riski ve fırsatçı enfeksiyon sıklığında artma da bilinen yan etkilerdir. Portekiz'de 765 kişilik anti TNF tedavi alan hasta kohortunda 25 TB vakası saptanmıştır. Önemli olarak bu 25 hastanın 17'si daha önce latent TB için taranmış ve hatta 3 hastanın da isoniazid ile profilaksi verilmiş olan hastalardan oluşmasıdır (34).

CH konusunda Avrupa ve Amerika'dan yayınlanan kılavuzlar incelendiğinde AZA tedavisinin orta şiddette aktif hastalıkta ve yaygın hastalıkta remisyon idamesinde, kortikosteroid bağımlı hastalıkta ve cerrahi sonrası rekürrensi önlemede öneri kuvveti değişmekle birlikte ilk basamaklarda önerildiği görülebilir (35,36). Ancak AZA konusunda son çıkan iki yayınlı bu hastaların tedavisinde optimal tedavinin ne olduğu konusunda soru işaretleri çoğalmıştır. GETAID grubunun çalışmasında AZA tedavisinin CH süreci içinde erken başlanması tedavi sonuçlarını değiştirebileceği fikrinden hareketle yüksek riskli gruba (yaş < 40, aktif perianal lezyonlar veya tanıdan sonraki 3 ay içinde steroid kullanımı faktörlerinden en az ikisinin olduğu hastalar) tanıdan sonraki 6 ay içinde AZA başlanmasının ilk 3 yıl içinde kortikosteroidsiz remisyon açısından etkisi araştırılmış. 24 Fransız merkezde yüksek riskli hastalar tanıdan sonraki 6 ay içinde AZA (65 hasta) veya konvansiyonel tedavi grubuna (AZA sadece kortikosteroid bağımlılığı, sık alevlenmelerle seyreden kronik hastalık, kortikosteroid cevapsızlık veya ciddi perianal hastalık durumunda verilmiş) (67 hasta) randomize edilmiş. İki grup arasında kortikosteroidsiz remisyon, klinik remisyon, anti TNF tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel farklılık saptanmamış. Ancak ikincil sonlanım noktası olarak perianal cerrahi ihtiyacı konvansiyonel tedavi grubunda daha fazla olarak saptanmış [(AZA grubunda 2 hasta, konvansiyonel tedavi grubunda 9 hasta $p=0,036$)]. Bu çalışmaya getirilen en önemli eleştiri konvansiyonel tedavi grubunun %61'ine ortalama 11. ayda AZA eklenmesi. Bu yaklaşım konvansiyonel tedavi olarak tarif edilemez (37). AZTEC çalışmasında ise hastalar 31 İspanyol merkezinde tanıdan sonraki 8 hafta içinde plasebo ve AZA grubuna randomize edilmişler (AZA 68, plasebo 63). 76 hafta sonunda kortikosteroidsiz remisyon oranları (%44 vs %36), relaps oranları açısından farklılık saptanmamış. Relaps CDAI > 220 olarak yeniden tanımlanan bir post-hoc analizde ise AZA grubunda relaps oranı daha düşük olarak saptanmış. Bu çalışma ise hastaların göreceli olarak hafif CH olması nedeniyle eleştirilmekte. Ayrıca bu çalışma AZA beklenen remisyon oranlarını sağlamadığı için erken sonlandırılmış. Bunun da sonuçları

değiştirebileceği şeklinde literatürde eleştiriler vardır. Ayrıca 8 hafta bazı İBH hastalarında ayırıcı tanının yapılabilmesi için kısa bir süredir. Kortikosteroid bağımlılığı geliştiren hastalar, kortikosteroid dirençli olan hastalar, penetroan veya fistülizan hastalık geliştiren hastalar çalışmadan dışlanmışlar. Başlangıçta CDAI >150 olan hasta oranı her iki grupta da %24-29 arasındadır. Hastaların yaklaşık %30'u randomizasyon esnasında steroid tedavisi almıyormuş. Bu yüzden bu çalışma daha çok hafif seyirli CH'nda AZA'nın prognoz üzerine etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir (38).

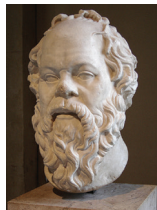
Özetle CH'nda optimal tedavi yaklaşımının ne olduğuna dair arayışlar halen devam etmektedir. Anti TNF tedavilerin yaygın kullanılmasıyla birlikte thiopurinlerin tedavideki yeri giderek daha fazla sorgulanmaktadır. Tedaviye anti TNF ajan ile başlamanın maliyet-etkinliğine dair henüz yeterli veri yoktur. Thiopurinlerin düşük maliyetli olması ve eğer remisyonu sağladılarsa bu remisyona uzun süreli olması en

önemli avantajlarıdır (39,40). Thiopurinle stabil klinik remisyona görülen hastalarda yıllık yanıt kaybı oranı %5 iken anti TNF'lerle çoğunlukla immünizasyona bağlı olarak bu oran yıllık %10-15 arasında bulunmaktadır. Hastada klinik seyrin kötü olacağına dair işaretler varsa tedaviye anti TNF ajanlar ile başlanması önerilmektedir ancak bu risk faktörlerinin neler olduğu henüz net tanımlanamamıştır. Ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok ülkenin sağlık geri ödeme politikalarında anti TNF tedavi başlanabilmesi için hastaların immünmodülatuar tedavilere yanıtız veya yetersiz yanıtız olduğunun gösterilmesi gereklidir. Hastaların yaklaşık yarısının ılımlı seyir göstereceği göz önünde tutulursa düşük maliyetli ve yan etkileri hakkında daha fazla fikir sahibi olduğumuz thiopurine tedavisinin önemini koruduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca kötü prognoz kriterleri nedeniyle AZA tedavisi ile izlediğimiz kendi hasta grubumuzdaki henüz yayınlanmamış sonuçlarımız da AZA tedavisinin önemli bir hasta grubunun tedavisinde yerini henüz terk etmediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mandel MD, Miheller P, Müllner K, et al. Have biologics changed the natural history of Crohn's disease? *Dig Dis* 2014;32:351-9.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
3. Allen P, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:397-404.
4. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.
5. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J Gastroenterol* 2014;20:3198-207.
6. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-97.
7. Antunes O, Filippi J, Hebuterne X, Biroulet LP. Treatment algorithms in Crohn's-up, down or something else? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:473-83.
8. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd scientific Workshop of the ECCO I: impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:477-83.
9. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical Disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathiopurine or combination therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 2010;362:1383-95.
11. Mantzaris GJ, Christidou A, Stafianakis M, et al. Azathiopurine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-82.
12. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414-22.
13. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J Gastroenterol* 2014;20:3198-207.
14. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology* 2011;141:90-97.
15. Markowitz J, Grancher K, Kohn T, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
16. Lakatos PL, Golovics PA, David G, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:579-88.
17. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, et al. Impact of azathiopurine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60:930-6.

18. Chatu S, Saxena S, Subramanian V, et al. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on first intestinal resection in Crohn's disease: National UK population-based study 1989-2010. *Am J Gastroenterol* 2014;109:409-16.
19. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, J et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014;63:1607-16.
20. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.
21. Bernstein CN, Loftus Jr EV, Ng SC, Lakatos PI, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-9.
22. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
23. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, et al. Surgery in a population-based cohort of Crohn's Disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1693-701.
24. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
25. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
26. Van Loo E, Vosseberg N, van der Heide F, et al. Thiopurines are associated with a reduction in surgical re-resections in patients with Crohn's disease: A long term follow-up study in a regional and academic cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2801-8.
27. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathiopurine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1731-42.
28. A Multicenter Trial Comparing REMICADE (infliximab) and Placebo in The Prevention of Recurrence in Crohn's Disease (CD) Patients Undergoing Surgical Resection Who are at an Increased Risk of Recurrence. Available at; <http://clinicaltrials.gov/ct2/showNCT01190839>.2012.
29. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathiopurine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;30:4:CD000545.
30. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoui M. Azathiopurine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000067.
31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: Results from the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2014;109:212-23.
32. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long term safety in 23458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
33. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8:31-44.
34. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, et al. Tuberculosis in anti-TNF alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis* 2013;7:e486-92.
35. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
36. Dassapoulos T, Sultan S, Falck-Ytter T, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464-78.
37. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathiopurine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.
38. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, et al. Early azathiopurine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.
39. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al. Azathiopurine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80-5.
40. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1040-8.



SOKRATES
(MÖ 469-MÖ 399)

Eğitimin pahalı olduğunu düşünüyorsanız, cehaletin bedelini hesaplayın.