

# İnflamatuvar Barsak Hastalığında Değişen Tedavi Stratejileri

Yasir Furkan ÇAĞIN, Yüksel SEÇKİN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya

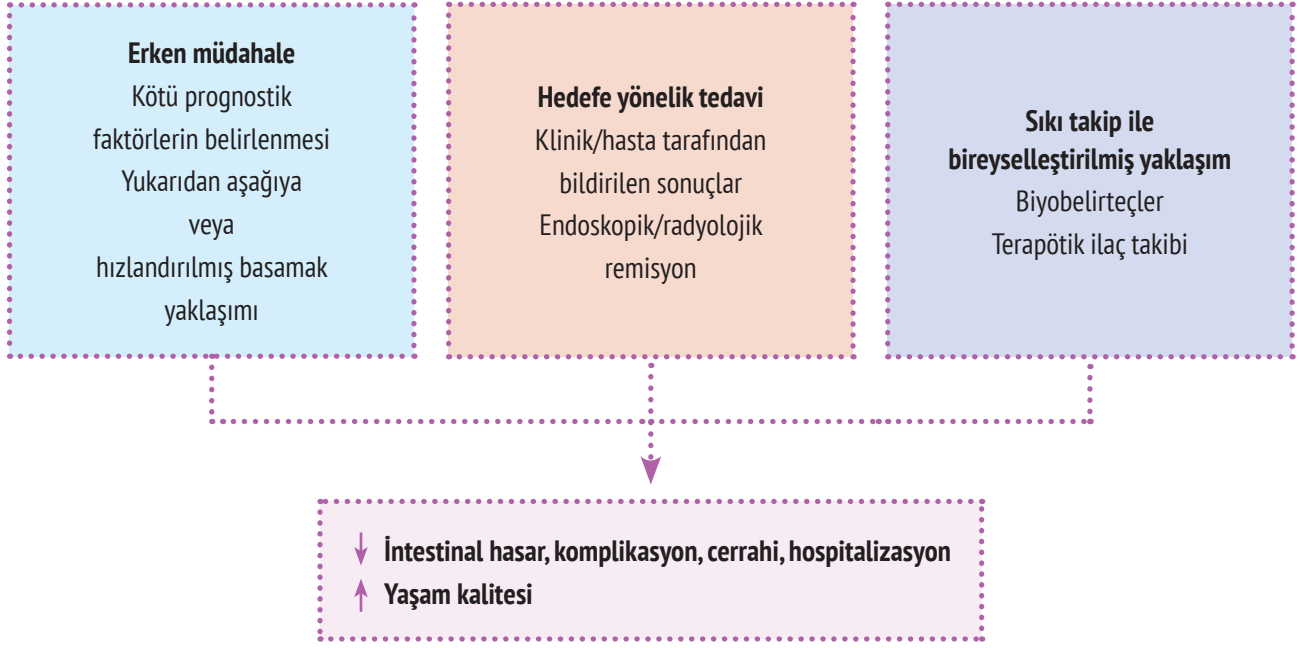
## GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin kronik ve progresif seyreden inflamatuvar bir bozukluğudur. İBH'nin genetik yatkınlık, çevresel maruziyet, mikrobiyal faktörler ve bozulmuş immün yanıtlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1). İBH tanısı konan kişi sayısı artmaya devam ederek özellikle batı ülkelerinde en yüksek düzeye ulaşmıştır. Bununla birlikte, hızlı şehirleşmeye bağlı olarak Asya popülasyonlarında da belirgin bir artış gözlenmektedir (2,3).

Değişen tedavi paradigmalarıyla daha erken, daha agresif artan immünoşüpresif ve biyolojik ajan kullanımının, hastalık komplikasyonlarını ve ilişkili durumlarını önleme veya azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Mevcut ve gelişen tedaviler ile İBH tedavisinde çok fazla ilerleme kaydedilmiş olmakla birlikte, sadece semptom kontrolüne yönelik çoğu güncel yaklaşım, bu hastalığın doğal seyrini değiştirmede başarısız olmuştur (4-6). Artmış komplikasyon riski olan hastaları daha önceden belirlemek uygun tedavi için esastır. Bu amaçla yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, CH'ye bağlı cerrahi olasılığının, penetran hastalık tanısı almış olan ve başlangıçta sistemik steroidlerle tedavi edilen 20 yaşından büyük anti-Saccharomyces cerevisiae antikor-pozitif hastalarda %96.7 kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Ek olarak, İBH'nin neden olduğu maluliyet, hastalık şiddeti ve kötü yaşam kalitesi ile

ilişkili iken, ilaç tedavisine uyumun, daha düşük maluliyet ve daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu da İBH hastaları için ilaç uyumunun öneminin vurgulanması gerektiğini göstermektedir (8). Klinik özellikler ve prognozdaki heterojenlik, tek bir tedaviyi mümkün kılmamakta, birçok etkili tedavi stratejisinin kullanılmasını sağlayarak stratejilerde geniş bir varyasyona katkıda bulunmaktadır (9). Bu yazıda İBH tedavisi için değişen tedavi stratejilerini gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Son zamanlarda, İBH'li hastaların tedavi yaklaşımı ve takibi anlamlı bir değişiklik geçirmiştir (Tablo 1). Tedavi hedefi basit semptom kontrolünden progresyonu engelleme, barsak hasarı ve maluliyeti önleyen hastalığın tam kontrolüne (klinik ve endoskopik remisyon) doğru kaymaktadır. Günümüzde İBH'nin intestinal hasara ve maluliyete neden olan progresif bir hastalık olduğu kabul edilmekte, bu nedenle geri dönüşü olmayan komplikasyonları önlemek ve daha az hastanede yatış ve ameliyat oranları ile daha iyi sonuçlar elde etmek için erken dönemlerde hızlı bir şekilde bireyselleştirilmiş tedaviyi başlatmayı zorunlu kılmaktadır (10). Bu derleme, İBH'nin tedavi stratejilerinde, prognoz ve erken müdahale, hedefe yönelik tedavi, sıkı takip ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gibi gelişmekte olan eğilimleri kapsamaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1.** İnflamatuvar barsak hastalıklarının yönetimi için güncel stratejiler.

**Tablo 1.** İnflamatuvar barsak hastalığının konsept değişikliği

Eski Konsept	Yeni Konsept
Aralıkla alevlenen bir hastalıktır	Önemli bir kısmında progresiftir
Tüm hastalara aynı şekilde tedavi	Şiddete ve prognoza göre bireyselleştirilmiş yaklaşım
Klinik remisyonu ve yanıtı hedefleyerek tedavi	Daha objektif sonuçları hedefleyerek tedavi, örn., mukozal iyileşme
Aralıklı takip ile reaktif yönetim	Sıkı takip ile proaktif yönetim

## PROGNOSTİK FAKTÖRLERE DAYALI ERKEN MÜDAHALE

Son zamanlarda, daha iyi sonuçlar elde etmek ve İBH'nın doğal seyrini değiştirmek için yukarıdan aşağıya ya da hızlandırılmış basamak tedavi stratejileri uygulamaya konmuştur. Romatoid artrit tanısı alan hastalarda gözlemlendiği gibi, özellikle CH hastalarında, barsak hasarını, hastane yatışlarını, ameliyatları ve maluliyeti azaltmak için İBH erken döneminde mevcut olan fırsat penceresinde tedaviyi başlatmak gerekmektedir. Ancak ÜK de progresif bir hastalık olmakla birlikte bu fırsat penceresi ile ilgili yeterli bir kanıt yoktur (10). Hastalığın seyri boyunca erken dönemde immünosupresanların ve/veya biyolojik tedavinin uygulanması, yakın zamanda İBH tanısı konmuş hastalarda daha iyi mukozal iyileşme (Mİ), steroid içermeyen remisyonun indüksiyonu ve hastane yatışının önlenmesi açısından konvansiyonel tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiştir (11-13).

Asya'da yapılan hastane temelli bir CH kohort çalışması, Batı ülkelerinde gözlemlenen oranla eşleşen bir barsak rezeksiyon oranı ve tiyopürinlerin erken dönemde kullanımıyla ilişkili cerrahi oranın önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (14). 2802 hastanın analiz edildiği, retrospektif bir başka çalışmada ÜK hastalarında azalan kolektomi oranının bu eğilimi daha sık ve daha erken dönemde tiyopürin ve anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlarının zamanında kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Bu değinilen yararlarla rağmen, bu agresif tedavinin, olumsuz sonuçları önlemesi açısından konvansiyonel basamaklı tedaviden daha iyi olup olmadığı net değildir. Bunu destekleyen çalışma, 1990-94 yılları arasındaki hastaları kapsayan Norveç halkı üzerinde yapılmış. 843 yeni İBH hastasını içeren, 1, 5 ve 10 yıllık takiplerinin yapıldığı çalışma 2007'de yayınlanmıştır. Bu makalede, CH olarak sınıflandırılan 237 hastanın 197'sinde 10 yıllık takipler tamamlanmış, takipte 18'i ölmüş ve 22'si

takipten çıkmış. İlk 10 yılda kümülatif relaps oranı %90 (%95 güven aralığı, %86-94) ve kümülatif cerrahi olasılığı %37.9 (%95 güven aralığı, %31.4-44.4) imiş. Tanı sırasında terminal ileal lokasyon, striktür, penetran davranış ve 40 yaşın altında takip eden cerrahi için bağımsız risk faktörleri varmış. Hastaların %53'ü (n=105) 10 yılda striktür veya penetran hastalık geliştirmiş. Bu hastaların önemli bir kısmı (%44) 5 yıldan uzun süre klinik remisyona göstermiş ve biyolojik öncesi dönemde bile 10 yıllık tanıdan sonra komplikasyonlardan arınmış kalmış (16). Ayrıca, ilaca bağlı yan etkiler, yüksek maliyet, genelleştirilebilirlik ve klinik pratikte uygulanabilirlik ile ilgili konular, rutin klinik pratikte yukarıdan aşağıya veya hızlandırılmış basamak yaklaşımının benimsenmesi ile ilgili endişelerdir (17).

Crohn Tedavi Algoritmasının Randomize Değerlendirilme (REACT: Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) çalışması, toplumda gastroenteroloji uygulamaları arasında CH'nin konvansiyonel tedaviye karşı anti-TNF ajanları ve antimetabolitlerin erken kombine immünsüpresyonunun (ECI: early combined immunosuppression) etkinliğini ve güvenliğini kıyaslayan açık etiketli cluster-randomize kontrollü bir çalışmadır. ECI, klasik tedavide gözlenen klinik remisyona açısından daha fazla yarar göstermese de, cerrahi, hastane yatışları veya ciddi CH ile ilişkili komplikasyonlar gibi majör istenmeyen olayları azaltmıştır. Majör istenmeyen olayları önlemesi, gelecekte yapılacak çalışmalar için hipotez sebebi olarak düşünülmelidir. ECI, tedaviye bağlı önemli bir yan etki veya ölüm riskini arttırmamış. Kör olmayan bir çalışma tasarımı ve subjektif semptomların değerlendirilmesine dayalı sonuç ölçütlerinin değerlendirilmesine rağmen, bu sonuçlar, hastalığın seyrinde erken dönemde başlatılan yüksek etkili tedavinin, ilaç ilişkili risklerde önemli bir artışı olmaksızın CH'nin doğal seyrini değiştirebileceğini göstermektedir (17).

Anti-TNF/immünomodülatör (IM) tedavisinin erken uygulamasının etkileri  $\geq 2$  kötü prognostik faktörle başvuran CH'lu hastalarda retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kötü prognostik faktörler: tanı anında yaşın 40'ın altında olması, sistemik steroidin erken kullanımı ve tanı anında perianal fistül varlığı olarak tanımlanmıştır. Erken tedavi grubu, 2 yıllık CH tanısında anti-TNF ve/veya IM tedavisi uygulanan hastaları kapsamış. Kötü prognostik faktörlerle başvuran erken teda-

vi grubunda, geç tedavi grubunda gözlenenlerden daha az komplikasyon ve cerrahi girişim ile daha iyi sonuçlar ortaya çıkmış (18).

ÜK ile başvuran hastalarda kolektominin prognostik prediktörleri şunlardır: yaygın hastalık, hastalık seyri sırasında lezyonların proksimal ekstansiyonu, ekstraintestinal bulgular, hastalık başlangıç yaşının genç olması, inflamasyonun şiddeti ve tedaviye kötü yanıt (5,19). CH ile ilişkili kötü prognostik faktörler arasında şunlar sayılabilir: daha genç yaş, striktür ve/veya penetran lezyonların varlığı, tanı anında jejunal veya perianal tutulum, sistemik steroid kullanımı ve/veya sigara içme alışkanlıkları/öyküsü. Tanı anındaki klinik parametrelere dayanılarak, geliştirilen çeşitli CH tahmin modellerini bir hastanın CH ile ilişkili cerrahi geçirme olasılığının doğru bir prediktörü olarak kullanmak mümkündür (20). Bu tür bir tahmin modeli, erken müdahaleden yararlanacak kişileri belirlemek için kötü klinik faktörleri değerlendirmek, hastaları alt gruplara ayırmak, yeni tanı konulan hastalar arasında hastalık aktivitesini kontrol altına almak ve progresif hastalığı önlemek için kullanılabilir.

## HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

Diyabet, hipertansiyon ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklar için terapötik hedefler tanımlanmıştır. İBH ile ilgili olarak hedefe yönelik tedavi kavramı; semptomlar, objektif olarak gözlemlenen inflamatuvar aktivite ve CH ile başvuranlarda ÜK'den daha fazla görülen bağırsak hasarı arasında gözlemlenen tutarsızlıklardan kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, objektif endoskopik dereceyi içeren tam Mayo skorunun nispeten ÜK'nin hastalık şiddeti ile yüksek korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte, endoskopik hastalık aktivitesi ile semptom tabanlı Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI: Crohn disease activity index) arasında zayıf bir korelasyon gözlemlenmiştir. Serum ve fekal biyobelirteç konsantrasyonlarının, Crohn hastalığı olan hastalarda endoskopik aktivite ile ilişkili iken, kliniksel hastalık aktivite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (21).

Terapötik hedefi klinik remisyondan endoskopik iyileşme gibi objektif parametrelere kaydırmak, popülasyon bazlı kohort çalışmaları, klinik çalışmaların post-hoc analizi ve meta-analizler ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalar, inflamatuvar barsak hastalığında klinik bir gösterge ve tedavi amacı

olarak mukozal iyileşmenin kullanılmasını daha fazla desteklemektedir (12,22-24). Aktif Ülseratif Kolit Çalışmaları (The Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2; ACT-1 ve ACT-2); infliksimab ile yapılan 8 haftalık tedaviyi takiben hastalarda gözlemlenen mukozal iyileşmenin (MH), daha düşük kolektomi oranları dahil olmak üzere daha iyi klinik sonuçlarla pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (12). Aktif ÜK ile başvuran 2000'den fazla hastayı içeren bir meta-analizdeki değerlendirmeye göre ilk endoskopik değerlendirme sırasında MH'ye ulaşan hastalar, uzun süreli klinik remisyon, kolektomiden uzak durma ve kortikosteroid içermeyen klinik remisyon göstermektedir (23). Adalimumab ile tedavi edilen CH'li hastalarda, 12 haftada, derin remisyon, klinik ve endoskopik remisyonun bir bileşimi, daha az doz ayarlamaları, daha az hastaneye yatışlar ve CH ile ilişkili ameliyatlara ile birlikte 1 yılda daha iyi bir yaşam kalitesi ve fiziksel işlev kalitesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür. Yani derin remisyon elde edilen hastaların 1 yıllık sonuçlarının derin remisyona girmeyen hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (24).

Son zamanlarda, rutin klinik uygulamada İBH tanılı hastalarda hedefe yönelik stratejilerin hedeflerini belirlemek için İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Seçici Terapötik Hedefler (STRIDE; Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) programı başlatılmıştır. Kanıt ve uzman konsensüsüne dayanarak, hedefe yönelik stratejiler olarak 12 hedef geliştirilmiştir. Hem ÜK hem de CH için seçilen hedefler klinik/hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve endoskopik remisyonlardır. CH tanısı alan hastalarda, kesitsel görüntüleme ile tanımlanan inflamasyonun rezolüsyonu, endoskopik değerlendirmenin yapılamadığı durumlarda bir hedefdir. Histopatolojik remisyon ÜK için ve biyobelirteç remisyonu [referans aralığında bir C-reaktif protein (CRP) ve fekal kalprotektin (FK)] ise CH için ek bir hedef olarak kabul edildi. Uluslararası konsensus, hem klinik ve endoskopik remisyonu içeren kompozit hedefi hem de hedefe ulaşmak için değerlendirme sıklığını önermektedir. İBH'lı hastalarda hedefe yönelik tedavi stratejileri için hedefleri belirleyen kanıt ve konsensusa dayalı öneriler mevcuttur (25).

Bununla birlikte, klinik tedavide hedefe yönelik yaklaşımın uygulanabilirliği zor olabilir. Asyalı doktorların çoğu, kısmi Mayo skoru veya Truelove ve Witts şiddet indeksini kullanmaktadır. Bu indeks, tanı sırasında ve sonraki takipte ÜK'nin

hastalık aktivitesini değerlendirmek için primer olarak semptom kategorisine dayanır. CH ile ilgili olarak, CDAI, çoğu Asyalı hekimler tarafından hastalık aktivitesini belirlemek için altın standart olarak kullanılmaktadır; bununla birlikte, yakın zamandaki araştırmalar, endoskopik ve/veya radyolojik değerlendirmelerin, inflamatuvar aktiviteyi doğru bir şekilde yansıtan objektif parametreler olarak benimsenmesinde hekimler arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir (26). Ayrıca, bu kavramı desteklemek için daha kesin kanıtlara ihtiyaç vardır ve klinisyenler gelecekte ortaya çıkabilecek olası bir hedef değişikliği ve düşük riskli hastaların aşırı tedavi olasılığını dikkate almalıdır (10,27).

## SIKI TAKİP İLE BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ YAKLAŞIM

İnflamatuvar etkinliği değerlendirmek için objektif ölçüler, İBH yönetimi için kullanılan hedefe yönelik tedavi stratejisini benimsemek için önemlidir. STRIDE programı, terapötik hedefler olarak klinik/hasta tarafından bildirilen sonuçlarla birlikte endoskopik iyileşmeyi önerir. Bununla birlikte, CRP veya FK gibi biyobelirteçler ek hedef olarak kullanılmaktadır (25). Ancak, endoskopik değerlendirme genellikle relaps gösteren ya da yeni semptomların çıktığı hastalarda tedaviye başlamadan ya da tedaviyi modifiye etmeden önce ya da cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyan hastalarda yapılır (28). Ayrıca, maliyet faktörü ve hasta uyumu, prosedürle ilgili invazivliğe bağlı olarak MH'nin düzenli endoskopik değerlendirilmesi ile ilişkili primer kısıtlamalardır. CRP ve FK'nin değerlendirilmesi, yaygın olarak kullanılan, iyi çalışılmış noninvaziv biyobelirteçlerdir. Şiddetli İBH'nın hastanın sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki ağır yükü ve yüksek riskli hastalarda intestinal iyileşme ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiden dolayı, hedefe yönelik tedavi stratejisinin optimal tedavi olması gerekmektedir (29).

Orta ve şiddetli CH'da iki tedavi modelinin etkinliği ve güvenliği adlı çalışmada (CALM; The Efficacy and Safety of Two Treatment Models in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease), IM ve/veya biyolojik tedavi naive olan hastalarda klinik semptomlara ek olarak CRP ve FK gibi biyobelirteçlere dayanan sıkı kontrol algoritmasının etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır (30). 6 yıldan fazla süren CH'si olan toplam 244 hasta randomize olarak ya sıkı kontrol ya da klinik tedavi grubuna ayrılmış. Sıkı kontrol grubu, CDAI'ye dayanan kli-

nik semptomlara ek olarak CRP ve FK'nin değerlendirilmesi ile takip edilmiş. 8 haftalık prednizolon tedavisinden sonra, tedavi rejimleri, önceden belirlenmiş başarısızlık kriterlerini karşılayan her iki grupta adalimumab ve azatioprin ilavesi dahil olmak üzere kademeli olarak yükseltilmiş. 48 haftada MH olarak tanımlanan primer son nokta, sıkı kontrol grubunun %46'sında elde edilmiş; bu oran, klinik tedavi grubunda gözlemlenen %30'dan anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu çalışma, klinik belirtilerin yanı sıra objektif belirteçlerin sıkı bir şekilde izlenmesinin, uygun tedavi seçeneğine etkili karar vermede yardımcı olduğunu ve bu nedenle semptom temelli yaklaşımla karşılaştırıldığında üstün klinik ve endoskopik sonuçlar elde ettiğini göstermiştir.

IM'lerin ve biyolojik ajanların tedaviye girişi zamanla cerrahi riskini azaltmıştır (14,15). Bununla birlikte, İBH olan önemli sayıda hasta, özellikle de CD tanısı konmuş olanlar, relaps nedeniyle tekrar ameliyat olmak zorunda olup, önemli morbidite ve maluliyete yol açmaktadır (31). CH tanısı konan hastalarda postoperatif relapsı önlemek için sigara bırakma ve 5-aminosalisilik asit idame tedavisine ek olarak tiyopürin veya anti-TNF tedavisi düşünülmektedir (32). Postoperatif Crohn Endoskopik Rekürrens (POCER) çalışması, 6 aylık kolonoskopik inceleme ve klinik değerlendirme sonuçlarına dayanan bireyselleştirilmiş tedavinin, postoperatif nüksü azaltmada standart ilaç tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak rekürrens için klinik olarak düşük risk altındaki hastaların da izlenmesi gerekir. Erken remisyon da devam eden takibe duyulan ihtiyacı engellemez (33). Bağırsak rezeksiyonundan 6, 12 ve 18 ay sonra FK'nin değerlendirilmesi, relapsın iyi bir göstergesidir ve FK'nin takibi, bireyselleştirilmiş postoperatif yönetim algoritmasının yararlı bir bileşeni olarak hizmet edebilecek, invaziv olmayan ve ucuz bir tekniktir. Onun prediktif değeri, relaps olasılığı en yüksek olan hastaları tanımlamak için kullanılabilir. Relaps için tedaviden sonra, FK seviyesi tedaviye yanıt izlemek için kullanılabilir (34). Anti-TNF ajanlarının remisyonu indüklemeye ve idamede kanıtlanmış etkinliğine rağmen, İBH hastalarının yaklaşık %10-20'si indüksiyon tedavisine karşı dirençlidir ve yılda %13-24'ü tedavi sırasında yanıt kaybı bildirmektedir (35). Anti-ilac antikorları (ADA) ile birleştirilmiş terapötik ilaç izleme (TDM), anti-TNF ajanları ile tedavi edilen İBH hastaları için kullanılan bireyselleştirilmiş yönetim stratejisinin önemli bir bileşenidir. TDM, remisyon gösteren hastalarda ve ayrıca tedavi opti-

mizasyonu ile ilgili karar vermeye rehberlik etmede primer yanıt, sekonder yanıt kaybı veya ilaca bağlı advers olayları gösteren hastalarda periyodik olarak yapılabilir. Yayınlanan derlemede konsensüs bildirisi, TDM'nin, özellikle tedavi başarısızlığı durumlarında, İBH'yi tedavi etmek için anti-TNF ajanlarını optimize etmedeki rolünü desteklemektedir (36).

Son zamanlarda, asemptomatik İBH hastalarında infliksimab konsantrasyonunu ve ADA'yı ölçerek 5-10 µg/mL'lik bir ilaç vadi seviyesini hedefleyen proaktif bir yaklaşım, semptom alevlenmesini veya şüpheli yanıt kaybını gösteren hastalarda yapılan reaktif takip ile elde edilen faydalardan daha iyi klinik sonuçlar (daha az İBH ile ilişkili cerrahi ve hastaneye yatış gerekliliği) göstermiştir. Proaktif takipte, ADA gelişimi veya infüzyonla ilişkili yan etkilerin azalmış riski ile ilişkili olduğu da gözlenmiştir (37). Farmakokinetik çalışmaların sonuçlarına göre dozların optimize edildiği hastalarda full human anti-TNF ajanı adalimumab ve 4-7 integrin'e karşı humanize bir monoklonal antikor olan vedolizumabın kullanımı iyileşmiş klinik sonuçlara da yol açmaktadır (38-40).

## DE-ESKALASYON STRATEJİSİ

İBH yönetimi ile ilişkili sağlık maliyetleri önemli bir artış göstermiştir. Sanayileşmeye paralel olarak prevalansı artmakta olan İBH, küresel bir hastalığa dönüşerek mali yükü katlanarak artmaktadır. Bunun nedeni, daha fazla sayıda hastaya, İBH'nin yönetimi için yeni ortaya çıkan paradigmlar nedeniyle, biyolojik ajanların tek başına ya da hastalığın seyrinde daha erken dönemde IM'lerle eşzamanlı olarak uygulanmasıdır (41).

Ayrıca, anti-TNF alan hastalarda özellikle hastalıkların prevalansının yüksek olduğu bölgelerde tüberküloz (TB) riski, hem de-novo enfeksiyonu hem de latent TB'nin reaktivasyonu riski yüksektir (42). Tiyopürinlerin kullanımı da, kemik iliği baskılanması, karaciğer toksisitesi, fırsatçı enfeksiyonlar ve lenfoma ve melanom dışı deri kanserleri gibi maligniteler gibi önemli toksisiteyle ilişkilidir (43). Maliyet ve toksisiteler ile ilgili kaygılar, hekim ve hastalara remisyon sağlandıktan sonra güvenli de-eskalasyon stratejilerini düşünmelerine yol açmıştır.

Birkaç uzun süreli çalışma, tedavinin kesilmesinin yüksek relaps oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da tedavinin tamamen kesilmesinin sadece seçilmiş hastalarda düşünüle-



bileceğini ve uygulanabileceğini göstermektedir. Bu durumda bir ilacı kesme kararının, hasta tercihi, hastalık belirtileri, relaps sonuçları, güvenlik ve maliyete dayanarak her birey için ayrı verilmesi gerektiğini doğrulamaktadır (44). İmmüno-supresörler ile infliksimabın kombine edildiği tedavinin stabil remisyonunda olan CH'larda infliksimabın kesilmesi (STORI; The study of infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable Remission on combined therapy with Immunosuppressors) çalışmasında prospektif olarak infliksimabın kesilmesi sonrasında relaps riskleri ve prediktörleri incelemiştir (45). 1 yıl içinde relaps oranı yaklaşık %50 imiş. Ancak erkek cinsiyet, yüksek lökosit, CRP, FK seviyesi ve düşük hemoglobin gibi risk faktörlerden iki veya daha azını barındıran hastalar sadece %15 oranında relaps riski göstermiş. Bu da, düşük relaps riski olan hastalarda, klinik ve biyolojik belirtilerin bir kombinasyon kullanılarak tanımlanması gerektiğini doğrulamaktadır. Birçok çalışma komplike veya perianal CH, yaygın hastalık, klinik semptomlar, artmış biyobelirteçler, endoskopik olarak belgelenmiş şiddetli lezyonlar ve monoterapiyi tedavinin kesilmesini takiben gelişen relapsın prediktörleri olarak tanımlamıştır. Bu nedenlerden dolayı, anti TNF tedavisinin ve/veya immüno-supresanların kesilmesi, yüksek seçilmiş hastalarda vaka bazlı duruma göre yapılmalıdır (46). Bununla birlikte, bu potent hastalığın modifiye tedavisinin bırakılması ile ilgili optimal zaman ve metodoloji konusunda bir konsensus yoktur. Bu kararın hasta demografisine, hastalık özelliklerine, mevcut hastalık durumuna ve hastaların tercihlerine göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Raffals LE, Chang EB. Navigating the microbial basis of inflammatory bowel diseases: seeing the light at the end of the tunnel. *Gut Liver* 2016;10:502-8.
2. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152:313-21. e2.
3. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016;14:111-9.
4. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2010;17:471-8.
5. Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1356-63.
6. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 2018;33:28-35.
7. Solberg IC, Cvanarova M, Vatn MH, et al. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:60-8.
8. Yoon JY, Shin JE, Park SH, et al. Disability due to inflammatory bowel disease is correlated with drug compliance, disease activity, and quality of life. *Gut Liver* 2017;11:370-6.
9. Song HK, Lee KM, Jung SA, et al. IBD study group of Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Quality of care in inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2nd Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res* 2016;14:240-7.

## SONUÇLAR

İBH, progressive intestinal hasar ve maluliyete neden olduğu bilinen bir hastalıktır; bu nedenle erken müdahale, hastalığın doğal seyrini değiştirebilir ve geri dönüşümsüz komplikasyonları önleyebilir. Bununla birlikte, klinik özellikler ve prognozdaki heterojenlik, genellikle erken ve etkili stratejilerin kullanılmasını engellemektedir. Yapılan son çalışmalar, erken girişimden maksimum fayda sağlayabilecek hastaları tanımlayabilen uzun süreli prognostik faktörleri ve gelişmiş prediktif modelleri belirlemiştir. İBH tanısı alan hastalarda, klinik semptomların buzdüğünün görünen kısmını yansıttığı düşünülür ve semptom bazlı tedavi, çoğu zaman uzun vadeli sonuçları iyileştirmede başarısız olmaktadır. Son zamanlarda, terapötik hedefler, klinik remisyon, endoskopik iyileşmenin kanıtı gibi objektif parametrelere kaydırılmıştır. Endoskopik ve radyolojik değerlendirmeyle birlikte noninvaziv testler kullanarak yakın ve zamanında takibi esas alan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı, daha iyi sonuçların elde edilmesi için şarttır. İBH hastalarının tedavisi, son on yıl içinde yeni sınıf ilaçların girişi, özellikle de biyolojik ajanların kullanılmasının ardından büyük ölçüde gelişmiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların daha erken uygulanması ve daha geniş kullanımı, ülke çapında önemli sağlık maliyetlerine ve aynı zamanda tedaviye bağlı istenmeyen yan etkilerin daha da artmasına yol açabilir. Bu nedenle, biyolojik ajanların kullanımını sıkı takiple optimize edilmeli ve seçilmiş hastalarda uygun bir de-eskalasyon stratejisi izlenmelidir. Yeni ortaya çıkan tedavi paradigmasının etkinliğini, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek için maluliyeti, ameliyat ihtiyacını ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltarak uzun vadeli prognozu iyileştirmedeki rollerini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

10. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:351-1.
11. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet* 2008;371:660-7.
12. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
13. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris G, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease—a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-46.
14. Park SH, Yang S-K, Park S-K, et al. Long-term prognosis of Crohn's disease and its temporal change between 1981 and 2012: a hospital-based cohort study from Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:488-94.
15. Lee H-S, Park SH, Yang S-K, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: a hospital-based cohort study from Korea. *J Crohn's Colitis* 2014;9:147-55.
16. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-8.
17. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-34.
18. Oh EH, Oh K, Han M, et al. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS One* 2017;12:e0177479.
19. Kim JY, Park DI, Han DS, et al. Comparing the clinical outcomes of young-onset and adult-onset ulcerative colitis: a multi-center Korean Association for the Study of Intestinal Diseases study. *Korean J Intern Med* 2017;32:69-78.
20. Park Y, Cheon JH, Park YL, et al; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Development of a novel predictive model for the clinical course of Crohn's disease: Results from the CONNECT Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1071-9.
21. Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218-24.
22. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-2.
23. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE and Narula N. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;14:1245-55.e8.
24. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414-22.5.
25. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
26. Kim ES, Chen M, Lee J, et al. Diagnosis of inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2nd Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res* 2016;14:224-30.
27. Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016;65:408-14.
28. Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017;15:285-310.
29. Panes J, Jairath V and Levesque BG. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:362-73. e3.
30. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2779-89.
31. Yu Q, Mao R, Lian L, et al. Surgical management of inflammatory bowel disease in China: a systematic review of two decades. *Intest Res* 2016;14:322-32.
32. Park JJ, Yang S-K, Ye BD, et al; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15:38-67.
33. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17.
34. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;148:938-47.e1.
35. Eun CS: Is the therapeutic drug monitoring of anti-TNF agents necessary in Korean inflammatory bowel disease patients? *Gut Liver* 2017;11:3-4.
36. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1037-53.
37. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1580-8.e3.
38. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1250-6.
39. Wu K-C, Ran ZH, Gao X, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy achieve clinical remission and response in Chinese patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2016;14:152-63.
40. Williet N, Boschetti G, Fovet M, et al. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1750-7.e3.
41. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:720-7.
42. Lee JW, Choi CH, Park JH, et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2016;14:146-51.

43. Lee K-M, Kim YS, Seo GS; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: a consensus statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). *Intest Res* 2015;13:193-207.
44. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-30.
45. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al; Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.e5.
46. Pariente B and Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:338-53.



**PARASELSUS  
(1493-1541)**

Herşey birbiriyle ilişkilidir. Gök ve yer, hava ve su. Her şey ancak bir şeydir; ne iki ne üç, ancak bir.  
Birlikte olmadıkları yerde, yalnızca tamamlanmamış bir eser vardır.