Fistülizan Crohn'da *Tıbbi* ve *Endoskopik* Tedavi

Ömer ŞENTÜRK

HEBİPA 2106

Sunum Planı

I. Fistülizan CH, Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

Sunum Planı

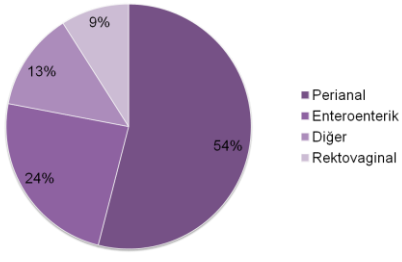
I. Fistülizan CH, Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

CH: Fistülizan Hastalık

- **Fistül;** iki epitelize olmuş striktür arasında ortaya çıkan bağlantı
- Yaşamı boyu CH'da görülme riski %30
  - İnce barsak-ince barsak
  - İnce barsak cilt
  - İnce barsak kolon
  - İnce barsak mesane
  - İnce barsak vajen
  - Kolon mesane
  - Kolon cilt
  - Kolon vajen

Enteroenterik fistül

Fistül Tiplerinin Görülme Sıklığı



Schwartz DA. Gastroenterology 2002; 122:875

Sunum Planı

I. Fistülizan CH, Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

CH: Fistülizan Hastalık

Perianal fistül

- Ardışık olarak CH tanısı konan 202 hastada perianal komplikasyon sıklığı %54
- Popülasyon temelli çalışmalarda perianal hastalık görülme sıklığı %21-23
- CH nedeniyle takip edilen hastalarda;
  - 1.yılın sonunda %12,
  - 5.yılda %15,
  - 10.yılda %21 ve
  - 20.yılda %26 oranında fistül görülür

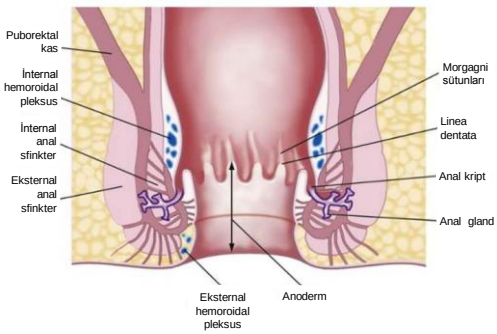
Tang LY, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1130–4.

CH: Fistülizan Hastalık

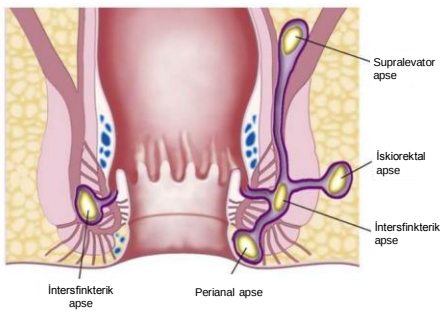
- Sıklık, hastalık lokalizasyonuna göre değişir:
- Perianal fistül;
  - izole **ileal** hastalıkta %12,
  - **ileokolonik** hastalıkta %15,
  - **rektumun tutulmadığı** kolonik hastalıkta %41 ve
  - **rektumu da tutan** kolonik hastalıkta %92 oranında görülür
- Perianal hastalık, CH tanısı konduktan sonra görülebileceği gibi **hastalıktan önce** veya **eş zamanlı (%45)** ortaya çıkabilir

Schwartz DA, et al. Gastroenterology 2002;122:875–80.

Anal Kanal Anatomisi: Anal Bez & Kript



Anal Apse



Sunum Planı

I. Fistülizan CH, Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

İBH İle İlişkili Fistül: Sınıflama

Kriter	Sınıflama
Etiyoloji	Primer (direkt olarak İBH'nın seyri ile ilgili), sekonder (iatrojenik, cerrahi, radyasyon, kriptojenik), malign transformasyon
Lokalizasyon	Enteroenterik, enterokutanöz, perianal, enterovezikal, enterovaginal, intersfinkterik, transsfinkterik, ekstrasfinkterik, suprasfinkterik
Uzunluk	Kısa, uzun
Yapısal	Basit, kompleks (multiple)
Birlikte olan durumlar	GİS ait mukozal enflamasyon, striktür, apse, infeksiyon (tbc, HIV)

Paine E, Shen B. Gastrointestinal Endsocopy 2013;78 (6);819-35

İBH İle İlişkili Fistül: Sınıflama

Kriter	Sınıflama
Etiyoloji	Primer (direkt olarak İBH'nın seyri ile ilgili), sekonder (iatrojenik, cerrahi, radyasyon, kriptojenik), malign transformasyon
Lokalizasyon	Enteroenterik, enterokutanöz, perianal, enterovezikal, enterovaginal, intersfinkterik, transsfinkterik, ekstrasfinkterik, suprasfinkterik
Uzunluk	Kısa, uzun
Yapısal	Basit, kompleks (multiple)
Birlikte olan durumlar	GİS ait mukozal enflamasyon, striktür, apse, infeksiyon (tbc, HIV)

Paine E, Shen B. Gastrointestinal Endsocopy 2013;78 (6);819-35

İBH İle İlişkili Fistül: Sınıflama

Kriter	Sınıflama
Etiyoloji	Primer (direkt olarak İBH'nın seyri ile ilgili), sekonder (iatrojenik, cerrahi, radyasyon, kriptojenik), malign transformasyon
Lokalizasyon	Enteroenterik, enterokutanöz, perianal, enterovezikal, enterovaginal, intersfinkterik, transsfinkterik, ekstrasfinkterik, suprasfinkterik
Uzunluk	Kısa, uzun
Yapısal	Basit, kompleks (multiple)
Birlikte olan durumlar	GİS ait mukozal enflamasyon, striktür, apse, infeksiyon (tbc, HIV)

Paine E, Shen B. Gastrointestinal Endsocopy 2013;78 (6);819-35

İBH İle İlişkili Fistül: Sınıflama

Kriter	Sınıflama
Etiyoloji	Primer (direkt olarak İBH'nın seyri ile ilgili), sekonder (iatrojenik, cerrahi, radyasyon, kriptojenik), malign transformasyon
Lokalizasyon	Enteroenterik, enterokutanöz, perianal, enterovezikal, enterovaginal, intersfinkterik, transsfinkterik, ekstrasfinkterik, suprasfinkterik
Uzunluk	Kısa, uzun
Yapısal	Basit, kompleks (multiple)
Birlikte olan durumlar	GİS ait mukozal enflamasyon, striktür, apse, infeksiyon (tbc, HIV)

Paine E, Shen B. Gastrointestinal Endsocopy 2013;78 (6);819-35

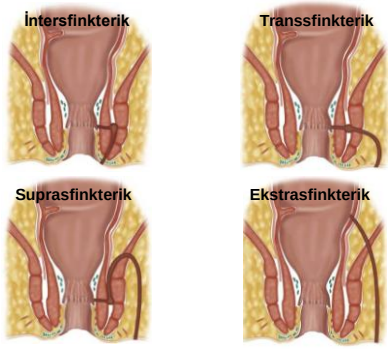
İBH İle İlişkili Fistül: Sınıflama

Kriter	Sınıflama
Etiyoloji	Primer (direkt olarak İBH'nın seyri ile ilgili), sekonder (iatrojenik, cerrahi, radyasyon, kriptojenik), malign transformasyon
Lokalizasyon	Enteroenterik, enterokutanöz, perianal, enterovezikal, enterovaginal, intersfinkterik, transsfinkterik, ekstrasfinkterik, suprasfinkterik
Uzunluk	Kısa, uzun
Yapısal	Basit, kompleks (multiple)
Birlikte olan durumlar	GİS ait mukozal enflamasyon, striktür, apse, infeksiyon (tbc, HIV)

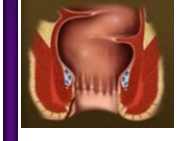
Paine E, Shen B. Gastrointestinal Endsocopy 2013;78 (6);819-35

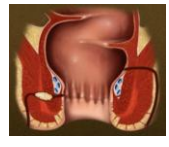
Anal Fistül: Parks' Sınıflaması

Parks AG, et al. Br J Surg 1976;63:1-12



CH Perianal Fistül Sınıflaması





Yüzeyel fistül
Alt seviyedeki intersfinkterik
Alt seviyedeki transsfinkterik
} %63

Yüksek intersfinkterik
Yüksek transsfinkterik
} %35

Suprasfinkterik
Ekstrasfinkterik %2

BASİT
- Superfisiyal, yüzeyel intersfinkterik, yüzeyel transsfinkterik
- Tek eksternal açıklık
- Perianal apse bulgusu yok
- Rektovajinal fistül yok
- Anorektal striktür yok

KOMPLEKS
- Yüksek intersfinkterik / yüksek transsfinkterik suprasfinkterik /ekstrasfinkterik
- Multipl eksternal açıklık
- Perianal abse bulguları
- Rektovajinal fistül
- Anorektal striktür
- Aktif rektal hastalık

Risk faktörleri
- Erkek cinsiyet
- Rektal hastalık
- Genç yaş

Marks CG, et al. Br J Surg 1981;68:525-7
Tozer P.J, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:5-22
AGA Technical Review. Gastroenterology 2003;125:1508-30

Sunum Planı

I. Fistülizan CH, Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

Fistülizan CH: Perianal Fistül

Başlangıç tanısal yaklaşım

• Basit fistülde genellikle rutin olarak kullanılmasa da **pelvik MR** doğruluğu ve non-invaziv olması nedeniyle perianal fistülde başlangıç tanısal yaklaşımda yapılması gereken işlemdir

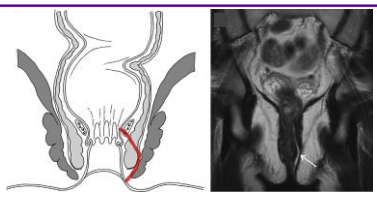
• **Anestezi altında muayene** altın standart olmakla beraber, deneyimli kişi tarafından yapılmalıdır (duyarlılığı %90) **(ağrı=apse)**

• **Anorektal USG** ekspertiz gerektirir, pelvik MR gibi doğru sonuç verebilir

• Birlikte rektosigmoid inflamasyon olabileceğinden, hastanın tedavi ve de prognozunu da belirlemek amacıyla başlangıç değerlendirmede rutin olarak **proktosigmoidoskopi** yapılmalıdır

Haggett PJ, et al. Gut 1995;36:407–10.

Tanısal Yaklaşım: MR

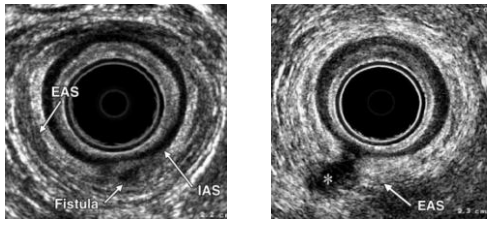


Avantajlar
- Fistüllerin pelvik yapılarla ilişkisi ortaya konur
- Multiplanar görüntülemeye olanak verir (örn. supralevatorik/infralevatorik ayrımı)
- Sekonder uzanımlar ve apseler tanımlanabilir
- Drenaj kesilmesi sonrası fistül aktivitesinin tayinine olanak verir

Dezavantajlar
- MR varlığı & teknisyen / radyoloji hekim deneyimi
- Randevu süresi
- Klostrofobi

Halligan S, et al. Radiology 2006;239:18-33
Vanbeckevoort D, et al. Magn Reson Imaging Clin N Am 2014;11:113-23

Tanısal Yaklaşım: Anal EUS

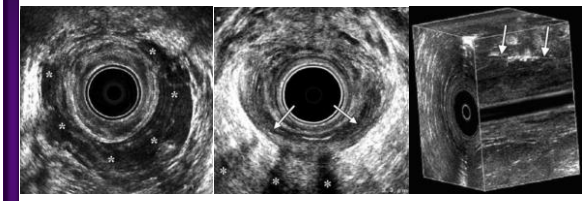


İntersfinkterik fistül *Transsfinkterik fistül*

Avantajlar
- Kolay ve hızlı uygulanabilir
- Yüksek doğruluk oranı (Komplike olmayan ve yüzeyel yerleşimli fistüllerde)

Bartram CI Gastrointest Radiol 1989;14:349
Halligan S, et al. Radiology 2006;239:18-33

Tanısal Yaklaşım: Anal EUS



Atnalı uzanım gösteren fistül (Supra- vs infra- levatorik?) *İntersfinkterik atnalı uzanım gösteren fistül Transsfinkterik uzanım? Akustik gölge?* *3 boyutlu anal endosonogram Transsfinkterik uzanımlar*

Dezavantajlar
- Deneyim gerektirir
- Yüksek frekanslı probların penetrasyonu az olduğu için supralevator / ischioanal uzanımlar anlaşılamaz
- Rekürren vakalarda skar dokusunu (fibrozis) infekte traktusdan ayıramaz
- Anal striktür varlığında işlem öncesi anal dilatasyon gerektirir

Bartram CI Gastrointest Radiol 1989;14:349
Halligan S, et al. Radiology 2006;239:18-33

Tanısal Yaklaşım: Fistülografi

Dezavantajlar:
- Levator düzeyi ve sfinkterlerin anatomik pozisyonu bilinemediği için tam anatomik sınıflama zorluk gösterir (tahmine dayalıdır)
- Fistül içerisindeki debris nedeni ile uzanımlar doldurulamayabilir
- Kontrastın internal veya eksternal açıklıktan hızlıca boşalması nedeni ile uzanımlar dolmayabilir

- Değişik serilerde doğru fistül klasifikasyonu %16-50
- Yanlış pozitiflik (supralevator uzanım / rektal açılım yeri) %12

Halligan S, et al. Radiology 2006;239:18-33
Kuijpers HC, et al Dis Colon Rectum 1985;28:103-4
Weisman RI, et al Dis Colon Rectum 1991;34:181-4

Tanısal Yaklaşım

Tanı testlerinde doğruluk	
EUS: %91	3 yöntemden
MR : %87	ikisi kombine
EUA: %91	edildiğinde %100

+

Lüminal hastalığın değerlendirilmesi için KOLONOSKOPİ

Schwartz DA et al. Gastroenterology 2001;121:1064-72

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
   A. Sınıflama
   B. Tanısal Yaklaşım
   C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
      1. Tıbbi Tedavi
         a. Antibiyotikler
         b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
         c. Biyolojik Ajanlar
         d. Diğer
      2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
      3. Endoskopik Tedavi
      4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

CH Perianal Fistül Tedavisinde Hedefler

Kısa dönem

- Apse drenajı ve sepsis kontrolü
- Semptomların azaltılması

Uzun dönem

- Tümüyle hastalık aktivitesini kontrol altına almak
- Fistül drenajının kesilmesi
- Fistül iyileşmesi
- Kontinens korunması
- Proktektomi ve stoma gereksiniminin önlenmesi (hastaneye yatış ve cerrahiye olan ihtiyacın azaltılması)
- Yaşam kalitesinin arttırılması

CH: Fistülizan Hastalık

CH'na bağlı fistül tedavisine başlamadan önce;

1. Fistül anatomisi, orijini ve bağlantı yeri (traktı belirlenmeli)
2. Barsağın durumu; enflamasyon veya stenozun varlığı
3. Lokal sepsisin varlığı (apse)
4. Etkilenen organlar ve sistemik semptomlara olan katkıları, yaşam kalitesine olan etkileri
5. Hastanın beslenme durumu **ORTAYA KONULMALIDIR**

Fistülizan CH: Genel Tedavi Yaklaşımı

Basit perianal fistül

- Perianal apse araştırılmalı –özellikle de ağrı varsa-, saptanırsa derhal drene edilmelidir
- Basit perianal fistül semptomatik değilse herhangi bir şey yapılmaz
- Semptomatik ise ya "**non-cutting seton**" veya "**fistulotomi**" önerilir

Fistülizan CH: Genel Tedavi Yaklaşımı

Kompleks perianal hastalık

- Mutlaka seton yerleştirilmelidir
- Setonun çıkartılması sonraki tedavi planına göre değişir
- Aktif lüminal hastalık varsa mutlaka birlikte tedavi edilmelidir
- Klinik çalışmalarda etkileri net olarak gösterilememiş olsa da antibiyotikler ve AZA/6-MP cerrahi tedavi ile kombine edilmeli, ilk seçenek olarak kullanılmalıdır
- İFX veya ADA tıbbi tedavide 2.seçenek olarak kullanılmalıdır

Perianal Fistülizan CH: *Olgu Sunumu (1)*

- 19 yaşında, erkek hasta, 3 yıldır ileokolonik CH nedeniyle takip
- Yakınma; perianal ağrı
- İlaç; meselamine 4g/gün, entecort 9mg/gün
- Kolonoskopi; rektum ve ileumda aktif CH
- FM: pürülan akıntılı perianal fistül

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    a) Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    b) İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    c) Endoskopik Tedavi
    d) Cerrahi Tedavi
a) Non-Perianal Crohn Hastalığı
b) Özet

Fistülizan CH: Tıbbi Tedavi

• Antibiyotikler; metronidazole (750–1500 mg/gün) veya ciprofloxacin (1000 mg/gün) tedaviye ilave edilir (1.seçenek)
• AZA veya 6-MP 2.seçenek, İFX 3.seçenek olarak kullanılır
• Bununla beraber eğer basit perianal fistül semptomatik ise tıbbi ve cerrahi tedavi kombine edilmesi önerilir
• CsA veya tacrolimus 4.seçenek olarak kullanılmaz

Metronidazole

- Dört açık çalışma
  – Küçük çalışma n = 8-34 arasında
  – Metronidazol alan (tek veya kombine) hastaların yaklaşık %50'sinde tam iyileşme
  – Metronidazol ile tedavi edilenlerin <%30 başarılı bir şekilde AB kesildi
- Kontrollü çalışma
– n = 52
  – Sadece metronidazol alan hastaların %40'ında tam iyileşme

Brandt LJ et al. Gastroenterology. 1982;83:383
Jakobovits J et al. Am J Gastroenterol. 1984;79:533..

Ciprofloxacin

- İki kontrolsüz çalışma
  – Aktif perianal hastalığı olan 8 CH
    - Ciprofloxacin 1000-1500 mg/gün
    - 3-12 ay
    - Genel değerlendirmede düzelme (hasta-hekim)
  – Aktif perianal 5 CH
    - Ciprofloxacin haftada 4 gün, 5 hafta
    - 4/5 perianal ağrı ortadan kalktı

Turunen U et al. Scand J Gastroenterol. 1989;24:144.
Wolf J. Gastroenterology. 1990;98:A212.

Antibiyotik Tedavisi

Çalışma	İlaç	Dizayn	Sayı	Sonuç
Bernstein LH, et al. 1980	Metronidazol 20 mg/kg	Vaka serisi (Kısa dönem)	21	Fistül kapanması: 10/18 hasta (%56) Fistül düzelme: 5/18 hasta
Brandt LJ, et al. 1982	Metronidazol	Vaka serisi (Uzun dönem)	26	İlaç kesilebilen hasta oranı %28 12 ay tedavide %50 parestezi
Jakobovits J, et al. 1984	Metronidazol 1000-1500 mg	Vaka serisi	8	Fistül kapanması %50 Yan etki %100
Thia KT, et al. 2009	Siprofloksasin 2x500 mg vs Metronidazol 2x500 mg vs Plasebo	RKÇ	25	Fistül kapanması (10. hafta) Siprofloksasin : 3/10 Metronidazol: 0/7 Plasebo: 1/8 Fistül cevabı (10. hafta) Siprofloksasin : 4/10 Metronidazol: 1/7 Plasebo: 1/8 Plaseboya üstünlük yok

Antibiyotik tedavisi semptomların ve inflamasyonun azaltılmasında etkin
Fistül cevapları kısa ve ilaç kesilmesi sonrası rekürrens sık
Yan etkiler uzun süreli kullanımı engeller

Perianal Fistülizan CH: *Olgu Sunumu (2)*

- Metronidazole tb 500mg 2x1/gün ve Ciprofloxacine tb 500mg 2x1/gün başlandı
- …

Perianal Fistülizan CH: *Olgu Sunumu (2)*

- Metronidazole tb 500mg 2x1/gün ve Ciprofloxacine tb 500mg 2x1/gün başlandı
- Sonrasındaki strateji ne olmalı?
  - …

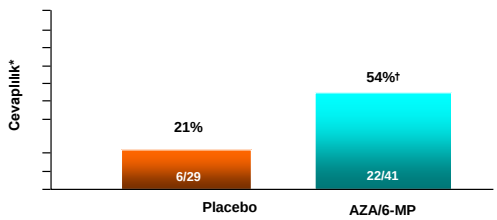
Perianal Fistülizan CH: *Olgu Sunumu (2)*

- Metronidazole tb 500mg 2x1/gün ve Ciprofloxacine tb 500mg 2x1/gün başlandı
- Sonrasındaki strateji ne olmalı?
  - AZA/MP ?
  - IFX ?
  - EUA ve seton ?
  - Seton + ilaç kombinasyonu ?

Antibiyotik Tedavisi + Biyolojik Ajanlar / İmmunosupresifler

Çalışma	İlaç	Dizayn	Sayı	Sonuç
West RL, et al. 2004	Sipro + IFX	RKÇ	24	Fistül cevabı (18 hafta takip) Sipro + IFX %73 IFX %39 P<0.005
Dewint P, et al. 2014	Sipro+ADA	RKÇ	76	Fistül cevabı (12. hafta) Sipro + ADA %71 ADA %47 p:0.047 Fistül cevabı (24. hafta): Fark yok
Dejaco C et al. 2003	Metro+/Sipro ± Azathiopurin	Açık etiketli (Ağırlı olarak basit fistül)	52	Fistül cevabı (20. hafta) AZA+Ab %48 AZA %15 p:0.03

Azathioprine / 6-Mercaptopurine



*Tam iyileşme veya akıntının azalması

†Odds Ratio 4.44 (CI, 1.50 to 13.20) fistül iyileşmesi lehine

Pearson DC et al. Ann Intern Med. 1995;123:132.

İmmunomodulatuar Tedavi

Primer sonlanım noktası fistül kapanması olan randomize kontrollü çalışma yok

Çalışma	İlaç	Dizayn	Sayı	Sonuç
Present et al. 1980	6-MP	RCT	46	Fistül kapanması %31 (6-MP) vs %6 (plasebo)
Pearson et al. 1995	6-MP, AZA	Meta-analiz	70	Cevap oranı: %54 vs %21 (plasebo) OR: 4.44
Prefontaine et al. 2010	6-MP, AZA	Meta-analiz	18	Anlamlı etkinlik yok
Ardizzone et al. 2003	MTX	RCT	10	Fistül kapanması (6. ay): 4/6 hasta

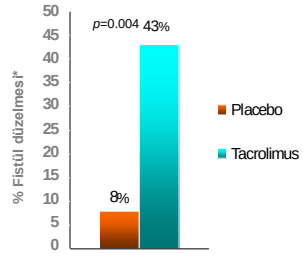
Cyclosporine ve Diğer Tedaviler

- CsA ile yapılan 10 açık çalışma
  - 64 hasta, İV CsA (4 mg/kg/gün)
  - Başlangıç cevap oranı: %83
  - Hızlı cevap (sıklıkla ≤1 hafta)
  - **Orale geçildiğinde hızla relaps**
    - Ayrıca olgu sunumları şeklinde;
      - enteral veya parenteral beslenme,
      - mycophenolate mofetil,
      - methotrexate,
      - thalidomide,
      - granulocyte colony-stimulating faktör ve
      - hyperbarik oksijenin etkili olduğu bildirilse de genel öneri içerisinde zikredilemezler

Schwartz DA et al. Ann Intern Med. 2001;135:906.

Tacrolimus

- Randomize çift-kör çalışma
  - 48 hasta
  - 10 hafta
- Oral tacrolimus 0.2 mg/kg/gün



* Fistül drenajında tedaviden en az 4 hafta sonra bazal değere göre >%50 azalma

Sandborn W et al. Gastroenterology. 2003;125:380.

Infliximab

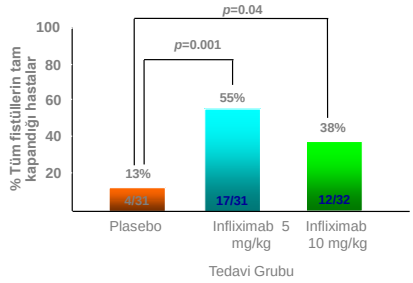
• IFX, perianal fistülün hem kapanmasında ve hem de bunun 1 yıl süreyle sürdürülmesinde etkili bulunan ilk biyolojik ajan (5mg/kg, 0, 2, 6. haftalarda infüzyon, 8 haftada bir tekrarı) (14.haftada %69, 54.haftada %36)

• IFX alan grupta 54.haftada fissürün tam kapanması %36, plaseboda %19

• Basit perianal fistülde IFX kullanımına ait veri yok

Present DH, et al. N Engl J Med 1999;340:1398–405.
Sands BE, et al. ACCENT II Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:912–20

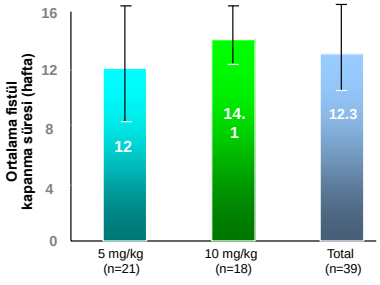
Infliximab: Fistülizan CH'da Başlangıç Cevabı



n = 94
Tüm hastalar 0, 2 ve 6.haftalarda IFX aldı

Present DH et al. N Engl J Med. 1999;340:1398.

Infliximab: İndüksiyon Tedavi Sonrası Fistül Kapanma Süresi

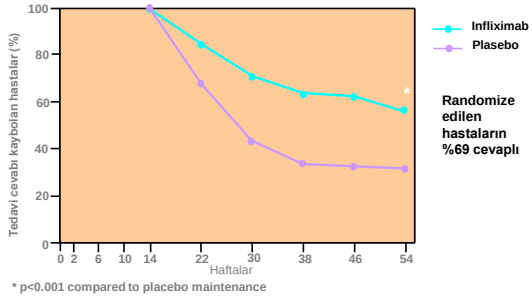


*Infusion at Weeks 0, 2, 6
†With interquartile range

Present DH et al. N Engl J Med. 1999;340:1398.

ACCENT II: Cevabın Kaybolma Zamanı

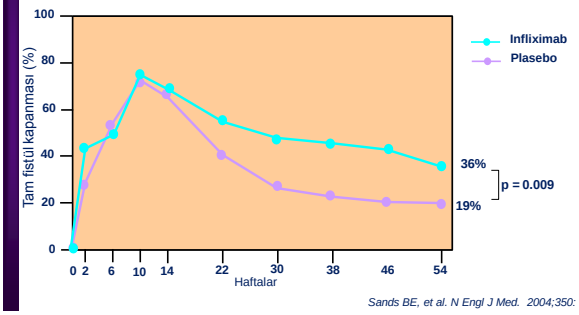
Cevaplılık (n=195, %69)



* p<0.001 compared to placebo maintenance

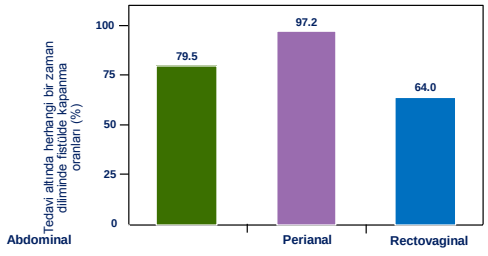
Sands BE, et al. N Engl J Med. 2004;350:

ACCENT II: Tam Fistül Kapanma Cevabı



Sands BE, et al. N Engl J Med. 2004;350:

Lokalizasyona Göre Fistül Kapanması



Sands BE, et al. Clin Gastro Hepatol. 2004;2:912-20.

Fistülizan CH'da IFX: İdame Tedavi

Sonlanım Noktası	Plasebo	IFX 5 mg/kg	*p*
Cevabın kaybolması için geçen ortalama süre (fistül drenajının sayısında bazale göre >%50 azalma)	14 hafta	> 40 hafta	0.0001
30.Haftada tam cevap (Fistülden drenaj yok)	%27	%48	<0.002
54.Haftada tam cevap (Fistülden drenaj yok)	%22	%38	0.02

Sands B, et al. Gastroenterology 2004:350:876-85

Fistülizan CH'da IFX

Present D, et al. N Engl J M 1999: 340;1398

Perianal Fistülizan CH: *Olgu Sunumu* (3)

- 1 hafta süreyle Metronidazole/Ciprofloxacine
- EUA muayene → Suprasfinkterik fistül + apse
- Apse drenajı + seton uygulama
- IFX; 0, 2 ve 6.haftalarda 5mg/kg
- Üçüncü dozdan hemen sonra fistül kapanması, sonrasında da setonun çıkartılması

İFX öncesi seton uygulama fistül iyileşmesinde etkili mi?

Perianal Fistülizan CH: Seton+IFX & IFX

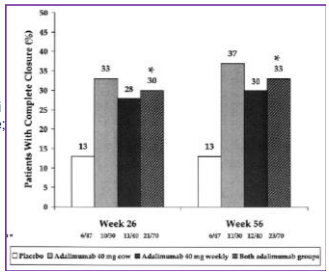
Regueiro M, et al. Inflamm Bowel Dis 2003:9; 98-103

	EUA + Seton ve IFX (n=9)	Sadece IFX (n=23)
Fistül iyileşmesi	%100	%82.5
Nüks oranı	%44	%79
Nüks için geçen süre	13.5 ay	3.6 ay

Anti-TNF Tedavi: Adalimumab

- ADA ile primer sonlanım noktası olarak fistülizan hastalık yanıtının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışma yoktur
- Diğer çalışmaların alt analizleri veri sağlamaktadır
- **CLASSIC-1** ve **GAIN** çalışmalarında 4. haftada fistül remisyonunda plaseboya üstünlük yok

CHARM çalışması
- 56 haftalık faz III çalışma
- İndüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda idame tedavisinin etkinliği
- Fistülizan CH'larının alt analizinde; Tam fistül iyileşmesi ADA %33 vs plasebo %13



Certolizumab Pegol (CZP)

- **PRECISE-1 ve 2 çalışmalarında fistül kapanmasında plaseboya göre etkili bulunmamış**
- PRECISE-1 çalışmasında 26.haftada CZP grubunda %30, plasebo grubunda %31 fistül remisyonu
- PRECISE-2 çalışmasında ise 20.haftada CZP grubunda %54, plasebo grubunda %43 fistül remisyonu (p>0.05)

Schreiber S, et al. N Engl J Med 2007;357:239–50.
Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2007;357: 228–38.

Perianal CH Tedavi Seçenekleri

Etkisiz	Muhtemel Etkili	Etkisi Kanıtlanmış
• Aminosalisilatlar	• Antibiyotikler	• Infliximab
• Kortikosteroidler	• İmmunmodülatörler	• Tacrolimus
	– Azathioprine/6-mercaptopurine	
	– Cyclosporine	
	– Methotrexate (MTX)	
	• Adalimumab	

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

Perianal CH: İdame Tedavi

- Azathioprine/6-mercaptopurine, infliximab, adalimumab, seton drenaj veya bunların kombinasyonu yapılabilir
- Bununla beraber gerek IFX ile idame tedavisinde gerekse tek başına AZA/MP kullanımının etkinliğine ait yeterli veri yok
- Sadece IFX ile idame tedavide hastaların hastaneye yatış ve cerrahi ihtiyacının azaldığı bulunmuştur
- ADA indüksiyonda etkili iken, idamede hastaneye yatış ve cerrahiye olan ihtiyacı azalttığı gösterilememiştir
- İdamede tedavi en az 1 yıl sürdürülmelidir

Lichtenstein GR, et al. Gastroenterology 2005;128:862–9.

Perianal CH: Tedavi Takibi

- Bu amaçla Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) kullanılmalıdır
- Ayrıca klinik değerlendirmede MR oldukça faydalı ve non-invaziv bir yöntemdir

Perianal Hastalık Aktivite İndeksi (PHAİ) (PDAI)

Kategori	Derecesi / Şiddeti	Skor
Akıntı	Akıntı yok	0
	Minimal müküs akıntısı	1
	Orta derecede müküs veya pürülan akıntı	2
	Aşikar dışkı gelmesi	3
Ağrı / aktivitelerde kısıtlama	Aktivitede kısıtlama yok	0
	Hafif rahatsızlık, kısıtlama yok	1
	Orta şiddette rahatsızlık, aktivitede kısmi kısıtlama	2
	Belirgin rahatsızlık, belirgin kısıtlama	3
	Şiddetli ağrı, şiddetli kısıtlama	4
Cinsel aktivitede kısıtlama	Cinsel aktivitede kısıtlama yok	0
	Cinsel aktivitede hafif kısıtlama var	1
	Cinsel aktivitede belirgin kısıtlama var	2
	Cinsel aktivite ortadan kalkmış	3
Perianal hastalık tipi	Perianal hastalık yok	0
	Anal fissür/mukozal yırtık	1
	<3 perianal fistül	2
	≥3 perianal fistül	3
	Anal sfinkterde ülserasyon veya fistül	4
Endurasyonun derecesi	Endurasyon yok	0
	Minimal endurasyon	1
	Orta derecede endurasyon	2
	Ciddi endurasyon	3
	Aşikar fluktuasyon/apse	4

Fistül Drenajının Değerlendirilmesi

	Tanım
Düzelme	Açık, drene olan fistül sayısının birbirini takip eden 2 vizit arasında (en az 4 hafta olmalı) bazale göre ≥50 azalması
Remisyon	Açık, drene olan tüm fistüllerin birbirini takip eden 2 vizit arasında (en az 4 hafta olmalı) tamamen kapanması

Not: *Fistül kapanması, nazikçe parmakla bastırıldığında drenajın olmaması olarak tanımlanır*

Present DH, et al. N Engl J Med 1999; 340: 1398–405.

Perianal CH: İFX Yetersizliğinde Tedavi

- Anti-TNF yetersizliğinde AZA / 6-MP veya MTX antibiyotiklerle kombine edilerek birinci tercih olarak kullanılır
- Hastalığın şiddetine bağlı olmak üzere diversiyon osteomisi veya proktektomi son tercih olarak yapılabilir

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

Endoskopik Tedavi İçin Fistüllerin Ayrımı

Uygun lezyon	Uygun olmayan lezyon
Tek, uzun mesafeli fistül	Kompleks, dalları olan, kısa mesafeli fistül

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

CH İle İlgili Fistüllerin Tedavisinde Kullanılan Endoskopik Teknikler

1. Fistül traktına enjeksiyon
2. Endoclips ile fistülün kapatılması
3. Over-the-scope-clip (OTSC) ile fistülün kapatılması

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

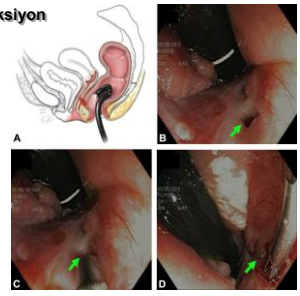
Endoskopik Fistüler Enjeksiyon

- CH fistüllerinde değişik ajanlar fistüle enjekte edilebilir
- Bunlardan bir tanesi doxycycline (10ml likit doxycycline direkt olarak endoskop ile fistüle verilebilir)
- Bu AB, lokal enflamasyon ile fibrin extravasation ve doku adhesionuna neden olur
- Bu etkisi nedeniyle malign plevral efüzyonda kullanılır (pleurodesis)
- Aynı ajan postop.lenfatik fistüllerde de kullanılır (fistül kapanması için)
- Doxycycline ile acetylcysteine birlikte de kullanılabilir

Hackert T, et al. Langenbecks Arch Surg 2006;391:435-8.
Bielsa S, et al. Lung 2011;189:151-5.
Rogler G. Available at: http://www.clinicaltrials. July 23, 2013.

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

Endoskopik Fistüler Enjeksiyon



Rektovaginal fistülün endoskopik tedavisi.
A,Retrofleksiyonda rektovaginal fistülün görülmesi
B, Fistüler orifisin endoskopik görünümü (yeşil ok)
C, Fistül içerisine doxycycline enjeksiyonu
D, Fistül orofisine endoskopik endoclip uygulama

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

Konsantre Şeker & Bal

- Oldukça yüksek konsantreli şeker yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (fistüller de dahil)
- %50 dekstrose bu amaçla kullanılabilir

- Doğal bal yara iyileşmesinde yıllardır kullanılmaktadır
- Balın yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışma da mevcuttur
- Gluteofemoral fistülleri olan olguda fistül traktına verilen bal 6 ay sonra fistüllerin çoğunda kapanmayı sağlamıştır

Vlcekova P, et al. Int Wound J 2012;9: 100-3.
Molan PC. Int J Low Extrem Wounds 2006;5:40-54.

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

Fibrin Glue

- Fibrinojen ve trombin içerir
- Anjiogenezi ve fibroblast gelişimini indükler
- Düşük riskli yaklaşım
- Pahalı
- Crohn hastalarına ait veriler kısıtlı
- İlk yıllardaki başarılı sonuçlar sonraki yıllarda raporlanmamıştır
- Takip süresi uzadıkça başarısızlık oranları artmıştır

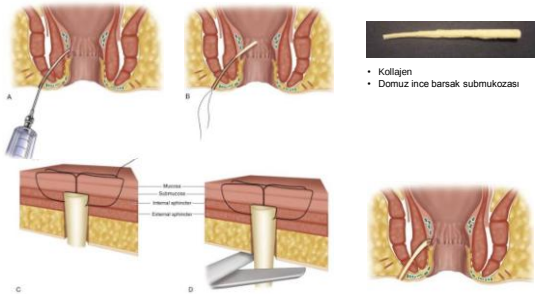
Table 5 Fibrin glue

Study	Type	Patients	FU	Endpoint
Grimaud *et al*[117]	RCT	77	8 weeks 37 months (median)	Clinical remission: 38% vs 16% placebo (p=0.04) 18%
Lindsey *et al*[118]	RCT	42	12 weeks	Cessation of drainage: Simple: 50% vs 100% fistulotomy (p=0.06) Complex: 69% vs 13% seton+flap (p=0.003)
Witte *et al*[119]	OL	34	7 months (median)	Fistula closure: 59%
Vitton *et al*[120]	OL	14	3 months 23 months (median)	Fistula closure: 71% 57%
de Parades *et al*[121]	OL	30	4 weeks 12 months (median)	Fistula closure: 57% 50%
Loungnarath *et al*[122]	Retro	13 (Crohn)	26 months (median)	Fistula closure: 31%
Zmora *et al*[123]	Retro	24	12 months (mean)	Fistulae closure: 33%
Senkovich[124]	Retro	20	10 months (mean)	Fistula closure: 85%

FU, follow-up; OL, open label; RCT, randomised controlled trial; Retro, retrospective.

Gecse BK, et al. Gut 2014;63:1381-92

Anal Fistül Tıkaçları



- Kollajen
- Domuz ince barsak submukozası

Anal Fistül Tıkaçları

- Düşük riskli yaklaşım (Fistül traktusu doldurulur – Sfinkter kompleksine dokunulmaz)
- Pahalı
- Veriler kısıtlı
- Başarı oranları çalışmalar arasında aşikar farklılık göstermektedir

Study	Year	FU (months)	Routine preop seton	Total *n*	Crohn's *n*	Success rate (%)	Crohn's success rate (%)
O'Connor *et al*.[97]*	2006	10	Depends	20	20	16/20 (80)	16/20 (80)
van Koperen *et al*.[98]	2007	7	No	17	1	7/17 (41)	1/1 (100)
Ky *et al*.[99]	2008	6.5	No	44	14	24/44 (54.6)	4/14 (26.6)
Schwandner *et al*.[100]	2008	9	No	18	7	12/18 (61)	6/7 (85.7)
Christofordis *et al*.[101]	2008	6.5	No	47	3	20/47 (43)	NR
Schwandner and Fuerst[102]†	2009	9	No	9	9	7/9 (77)	7/9 (77)
Safar *et al*.[103]	2009	4	No	36	4	5/36 (13.9)	1/4 (25)
Zubaidi and Al-Obeed[104]	2009	12	No	22	2	19/22 (86)	1/2 (50)
Chung *et al*.[96]‡	2010	3	No	50	4	27/46 (59)	3/4 (75)
Owen *et al*.[105]	2010	15		35	3	13/35 (37)	1/3 (33)

Tozer PJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:5-22

Fistülizan CH: Endoskopik Tedavi

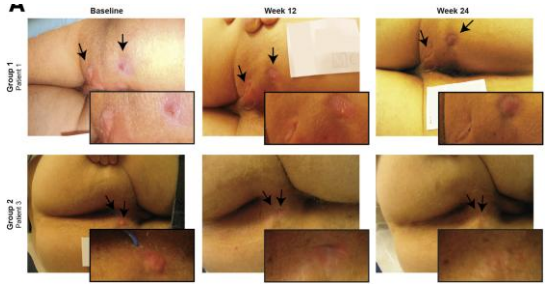
Stem Cells

• 20 milyon ünite, adipose-derived **mesenchymal stem cells** fistül traktına enjekte edilmiş, 12.haftada fistül tam olarak kapanmamışsa 40 milyon ünite daha verilmiş, 24.haftada hastaların %30'unda tüm fistül traktları kapanmış

• Çok merkezli klinik çalışma, 200 hasta, otolog stem cells, fibrin glue ve her ikisinin fistül içerisine verildiği 3 grup hasta
• 24 ve 26.haftalarda stem cells ve fibrin glue birlikte verilen grupta iyileşme daha yüksek görülse de, 1.yılda stem cells grubunda iyileşme en fazlaydı (%57)
• Sonuçlar ümit verici olsa da **stem cells enjeksiyonu ile teorik olarak artmış kanser riski** ciddi bir dezavantaj gibi durmaktadır

de la Portilla F, et al. Int J Colorectal Dis 2013;28:313-23.
Herreros M, et al. Dis Colon Rectum 2012;55:762-72.

Allogeneic Bone Marrow–Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease



Gastroenterology 2015;149:918–927

Perianal Crohn Fistül Tedavisinde Kök Hücre Tedavilerinin Sonuçları

Authors, Year	Study Design	Source of Cells	Results
Garcia-Olmo et al, 2005[10]	Phase I clinical study (n = 4)	ASC (autologous)	Complete closure: 50% of patients 75% fistulas
Garcia-Olmo et al, 2009[11]	Open-label, multicenter, phase II study (n = 14)	ASC + fibrin glue (autologous)	Fistula healing: 71% vs 14%
Ciccocioppo et al, 2011[13]	Prospective study (n = 10)	MSC (autologous)	Reduction in CDAI, PDAI, and pain/discharge PDAI scores
Mannon et al, 2011[17]	Open-label Phase II study (n = 10)	MSC (allogeneic) IV	Reduction in CDAI and fistula drainage
Guadalajara et al, 2012[12]	Retrospective follow-up of Garcia-Olmo phase II study (n = 5)	ASC + fibrin glue (autologous)	58% sustained fistula closure at end of follow-up by mean 3 years
Cho et al, 2013[18]	Open-label, multicenter, dose escalation phase I study (n = 10)	ASC (autologous)	Healing in 50% receiving ≥2× 107 cells/mL
Lee et al, 2013[15]	Open-label, multicenter, phase II study (n = 42)	ASC (autologous)	Fistula closure in 82% PP, 67% ITT analysis
de la Portilla et al, 2013[19]	Open-label pilot study (n = 24)	ASC (allogeneic)	Complete closure: 56.3%
Ciccocioppo et al, 2015[14]	5-year follow-up of 2011 study (n = 10)	MSC (autologous)	37% fistula relapse free 4 years later
Cho et al, 2015[16]	1-year follow-up from 2013 study	ASC (autologous)	Complete closure maintained in 75% at 2 years ITT analysis
Garcia-Olmo et al, 2015[20]	Retrospective, open label (n = 3 with CD)	ASC (allogeneic and autologous)	Healing in 2/3 CD fistula patients
Molendijk et al, 2015[7]	Double-blind, placebo-controlled study, phase II	MSC (allogeneic)	Healing up to 85%

ASCs, adipose-derived stem cells; CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; ITT, intention to treat; IV, intravenous; MSCs, mesenchymal stem cells/mesenchymal stromal cells; PDAI, Pouchitis Disease Activity Index; PP, per protocol; SC, stem cells.

Garcia-Olmo D et al. Gastroenterology 2015; 149:853-7

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet

CH: Fistülizan Hastalık

Non-perianal fistül

• Bu grup diğer iç organlarla (mesane, vagen gibi), barsak lupları ile (entero-enteral fistül) veya karın duvarı ile (enterokütanöz fistül) olur

Non-Perianal Fistülizan CH

Enterokütanöz fistül

•Non-perianal fistülizan CH'nın tıbbi tedavisine ait RCT yok
•ACCENT –II çalışmasında çok küçük bir grupta olan non-perianal fistüle IFX etkisi orta derecede bulunmuştur (14.haftada fistülde kapanma %45)

Sands BE, et al. ACCENT II Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:912–20

Non-Perianal Fistülizan CH

Enterojinekolojik fistül

• İnce barsak veya sigmoid-jinekolojik fistül genellikle hastalıklı barsak segmentinin rezeksiyonu ile tedavi edilir

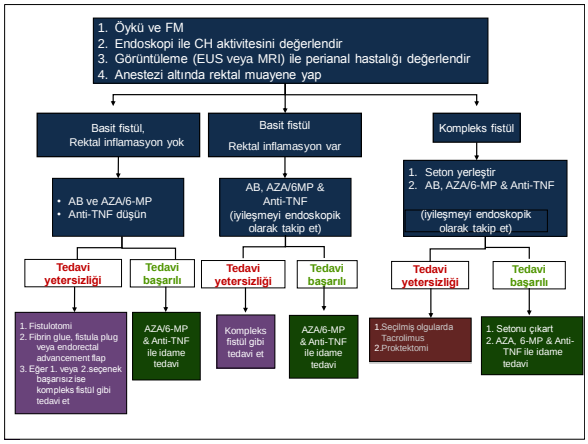
• Konservatif tedaviye cevapsız rektovaginal fistülde cerrahi olarak ya flep uygulanır veya ciddi semptomlar varsa diversiyon osteomi yapılır

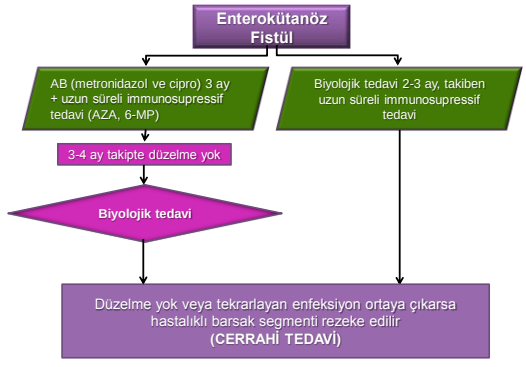
• Fistülün kapatılmasına yönelik farklı uygulamalar (fistül plug, fibrin glue, gracilis muscle interposition) denenmektedir

• Beraberinde olası aktif Crohn hastalığı (rektal inflamasyon) mutlaka tıbbi tedavi ile tedavi edilmelidir

Sunum Planı

I. Fistülizan CH: Tanım, Genel Bilgiler
II. Perianal Crohn Hastalığı
  A. Sınıflama
  B. Tanısal Yaklaşım
  C. Tedavi Yaklaşımı (Olgu Sunumu)
    1. Tıbbi Tedavi
      a. Antibiyotikler
      b. İmmunomodülatörler (AZA/MP)
      c. Biyolojik Ajanlar
      d. Diğer
    2. İdame Tedavi ve Tedavinin Takibi
    3. Endoskopik Tedavi
    4. Cerrahi Tedavi
III. Non-Perianal Crohn Hastalığı
IV. Özet





Nielsen OH. Nature 2009