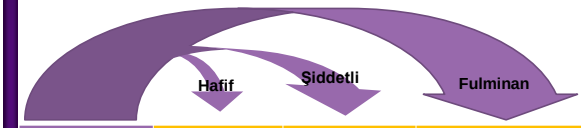
Şiddetli veya Fulminan Kolitte Tedavi

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK
KOÜ Gastroenteroloji, KOCAELİ

Hastalığın şiddeti: Tanımlama

Truelove ve Witts Şiddet İndeksi



Günlük dışkılama	<4	>6	>10
Dışkıda kan	Aralıklarla	Sıklıkla	Sürekli
Ateş	Normal	>37.5	>37.5
Nabız	Normal	>90	>90
Hemoglobin	Normal	Normalin <%75	Transfüzyon gerektiren
Sedimantasyon	<30	>30	>30

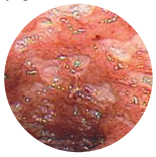
Truelove and Witts, Br Med J, 1955; Chakravarty, Am J Gastro 1993

Şiddetli kolitte kolektomi prediktörleri: Kötü prognostik endoskopik özellikler

Derin ülserler

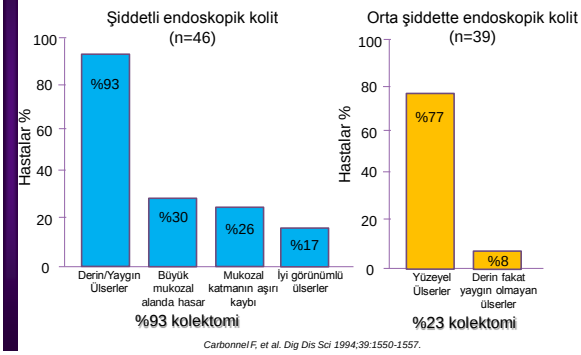
Mukozal katmanın aşırı kaybı

İyi görünümlü ülserler



Büyük mukozal alanda hasar

Hastalığın şiddeti kolektomi ile korelasyon gösterir



Carbonnel F, et al. Dig Dis Sci 1994;39:1550-1557.

Ayırıcı tanı ve hastalığın üzerine binen durumlar

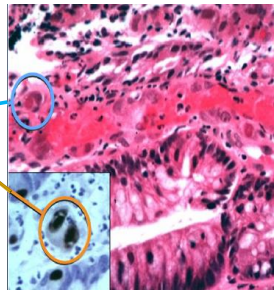
- C.difficile
- CMV
- Sakınılması gereken durumlar;
  - NSAİİ
  - Antikolinerjikler
  - Narkotikler

İBH & *C.difficile*

Çalışma	Yöntem	Majör bulgular
Issa CGH 2007	Retrospektif gözlemsel, tek merkez	Hastane dışı hastalarda %76, hastanedeki hastalarda %50, kolektomi %20
Ananthakrishnan Gut 2008	Retrospektif veri analizi	Mortalitede artma, daha fazla endoskopik değerlendirme, hastanede daha fazla (uzun) süre yatış, TPN kullanımında artma
Nguyen AJG 2008	Retrospektif veri analizi	UK hastalarında C.difficile sıklığı 2 kat fazla, mortalite oranı daha sık, hastanede yatış ve maliyet artmış

Cytomegalovirus koliti

- Kriptit ile birlikte hafif kronik enflamasyon, kript hücre apopitozu
- Viral intranükleer inkluzyonlar (immunohsitokimya ile konfirme edilmesi)
- Nadiren ülseratif kolit için önemli bir komplikasyon olur



Kime Medikal Tedavi Önerilmemeli?

- Cerrahi endikasyonlar
  - Kontrol edilemeyen, masif kanama
  - Perfore olmak üzere olan toksik megakolon veya aşikar perforasyon
  - Birlikte kolorektal kanser veya displazi bulunması
  - Tedaviye cevapsız uzun süredir ÜK olması
- Tıbbı tedaviye uygunsuzluk (özellikle de siklosporine)

Hospitalize ÜK Hastalarında Tedavi Seçenekleri

- İV kortikosteroidler
- Siklosporin
- Biyolojik tedavi
- Cerrahi

Şiddetli ÜK Hastalarında İV Kortikosteroid Kullanımı: Sistemik Review

- Toplam 32 çalışma
- 1991 hastanın 581'i (%27) kolektomi ihtiyacı göstermiş
- 22 ölüm (%1)
- Dozun artırılmasının ilave faydası yok
  (No benefit of doses > IV methylprednisolone 60 mg/d)
- Son 30 yıl içerisinde kolektomi ihtiyacında azalma yok

Turner D, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5(1): 103-110.

Kortikosteroid Tedavisi Optimize Edilebilir Mi?

- Optimal doz?
  - 40 mg, 60mg kadar etkili
  - 40mg ile daha az yan etki
- Optimal İV yol?
  - Sürekli & bolüs
  - Bolüs etkili
- Cerrahi öncesi optimal süre?
  - 5 gün & 7-10 gün

Baron, Br Med J, 1962; Powell-Tuck, Scand J Gastro 1978; Meyers, Gastro, 1985

İV Steroid Yetersizliğinin Prediktörleri

- 3.günde %85 yetersizlik;
  - >8 günlük dışkılama
  - CRP>45
- 7.günde %60 yetersizlik;
  - >3 günlük dışkılama
  - Dışkıda makroskopik kan
- Ciddi yetersizlik;
  - Şiddetli endoskopik ülserasyon

Günlük dışkılama	Puan
4-6	1
6-8	2
>9	4
Albümin<3.0 g/dl	1
Kolonik dilatasyon	4

3.günde >4 skor= %85 yetersizlik

Travis S ,et al. Gut 1996;38:905.

Ho GT, et al. APT 2004;19:1079.

Steroid yetersizliği demek için ne kadar beklenmelidir? ÜK'de yetersizliğin prediktörleri

- 3.günde steroid yetersizliği;
  - Sürekli ateş
  - Persistan diyare (günlük >4)
  - CRP artışı
- Multivariate analiz;
  - Dışkıda kan
  - Günlük >6 dışkılama

Erken dönemde alternatif tıbbi veya cerrahi tedavi düşün

3.günde bir sonraki adımda yapılacak tedaviyi planla

Lindgren, Eur J Gast Hep 1998; Bernal, Dig Dis Sci 2006

Hospitalize ÜK Hastalarında Tedavi Seçenekleri

- İV kortikosteroidler
- Siklosporin
- Biyolojik tedavi
- Cerrahi

Şiddetli ÜK'de İV Siklosporinin Kısa Dönem Sonuçları (Kontrollü çalışmalar)

Parametre	Lichtiger (1994)	D'Haens (2001)	Svanoni (1998)	Van Assche (2003)
Hastalar (n)	20	30	30	73
CsA dozu mg/kg/gün (n)	4 (11)	4 (15)	4 (15)	4 (38)
Kontrol (n)	Plasebo (9)	İV methyl-prednisolone 40mg/gün (15)	CsA 4 mg/kg/gün, İV prednisone 1mg/kg/gün (15)	CsA 2mg/kg/gün (35)
Çalışma süresi (gün)	≤14	8	14	8
Pozitif cevap (n)				
CsA	9/11 (%81)	9/14 (%64)	10/15 (%67)	32/38 (%84)
Kontrol	0/9 (%0)	8/15 (%53)	14/15 (%93)	30/35 (%86)
CsA ortalama kan konsantrasyonu (ng/ml)	482	376±22	NR	332±43 (4mg/kg) 237±33 (4mg/kg)

Pham CQD, et al. Ann Pharmacother 2006;40:96.

Uzun Dönem Sonuçlar: CsA ile 1/3 hasta kolektomiden kurtuluyor

	n	Kolektomi yapılmama oranı	Ortalama çalışma süresi
Cohen (1999)	42	%62	5.5 yıl
Arts (2004)	86	%55	5 yıl
Campell (2005)	76	%58	7 yıl
Moskovitz (2006)	142	%12	7 yıl
Actis (2007)	61	%35	7 yıl
Kombine çalışmalar	407	%35	6.3 yıl

Lichtiger S et al. N Engl J Med. 1994;330:1841.
Cohen R et al. Inflamm Bowel Dis. 1999;5:1.
Arts J et al. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:73.
Campbell S et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:79.
Moskovitz DN et al. Clin Gastro Hepatol. 2006;4:760.
Actis GC et al. BMC Gastroenterol. 2007:7.
Cacheux W et al. Am J Gastroenterol. 2008;103:637.

CsA toksisitesi

Majör

	%
Nefrotoksisite	24
İnfeksiyon	20
Konvulzyon	4
Anafilaksi	1
Ölüm	2

Minör

	%
Parastezi	51
Hipertansiyon	39
Hipertrikozis	27
Hipomagnezemi	20
Hiperkalemi	13

Sternthal, et al. Gastroenterology 1996;110:A1019.

CsA güvenliğini sağlamak için

- PCP profilaksisi yap
- Kolesterol düzeyini>120 muhafaza et (konvülzyon riskini azaltır)
- Serum magnesyum düzeyini normal sınırlarda tut (konvülzyon riskini azaltır)
- Tedavi öncesi böbrek fonksiyonları normal olmalı (serum kreatinin artarsa CsA düzeyini hızlı bir şekilde %30 azalt)
- CSA düzeylerini ölç ve buna göre doz ayarlaması yap

Hospitalize ÜK Hastalarında Tedavi Seçenekleri

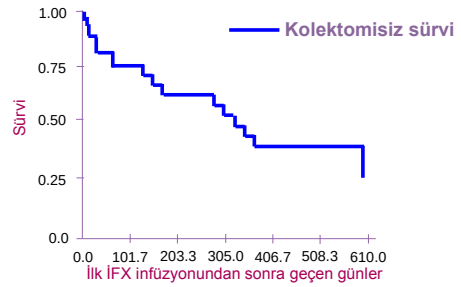
- İV kortikosteroidler
- Siklosporin
- Biyolojik tedavi
- Cerrahi

Hospitalize Şiddetli ÜK Hastalarında İnfliximab Tedavisi

		Cevap		
Çalışma	IFX dozu	IFX	Plasebo	Steroid
Sands (2001)	5, 10, 20 mg/kg X1	%50	%0	--
Jarnerot (2005)	5mg/kg X1	%71	%33	--
Ochsenkuhn (2004)	5mg/kg X3	%83	--	%86
Amuzzi (2004)	5mg/kg X3	%100	--	%100

Sands BE et al. Inflamm Bowel Dis. 2001;7:83.
Jarnerot G et al. Gastroenterology. 2005;128:1805.
Ochsenkuhn T et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:1167.
Armuzzi A et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8:231.

Şiddetli steroid-dirençli ÜK hastalarında IFX tedavisi sonrası uzun dönem kolektomi oranları: Oxford deneyimi



Ortalama 140 günde kolektomiye giden hasta oranı %54

Jakobovits SL et al. APT 2007

İV steroid-dirençli ÜK hastalarında IFX & CsA: CYSIF Çalışması

- İV streoide dirençli şiddetli akut ÜK hastalarında CsA ile İFX kullanımının karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışma:
  - n=111 (55 hasta CsA, 56 hasta IFX)
  - 7.gündeki cevap oranları;
    - CsA=%84, İFX=%86 (*p=0.76*)
  - Tedavi yetersizliği; CsA grubunda 35 hastada (%60), İFX grubunda 31 hasta (%54) (*p=0.52*)
  - 98.günde kolektomiye giden hasta sayısı;
    - CsA=10, İFX=13
  - CsA grubunda 9 (%16), İFX grubunda 14 (%25) hastada ciddi YTE

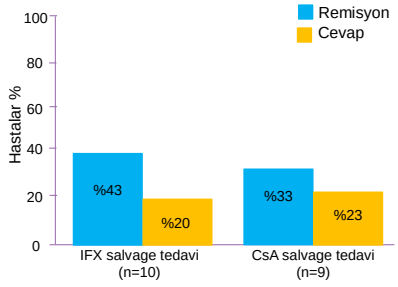
Laharie D, et al. Lancet 2012 Dec 1;380(9857):1909-15

CYSIF Çalışması: İFX & CsA kolektomiye kadar geçen süre

Riskli hasta %								
	56	53	50	46	46	46	45	41
	56	52	50	46	45	45	45	43

Steroid refrakter ÜK hastalarında İFX yetersizliğinden sonra CsA veya CsA yetersizliğinden sonra İFX kullanımı ?

İFX yetersizliğinden sonra CsA veya tersi ile yapılan akut salvage tedavi



Akut salvage tedavi; ilk ajanın kesilmesinden sonraki 4 hafta içerisinde tedavi başlama

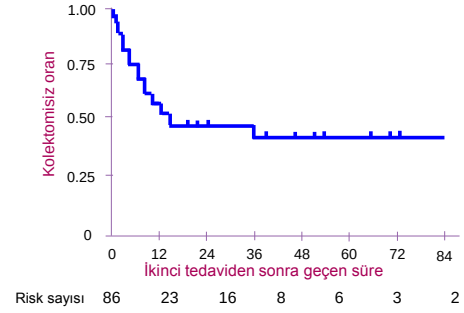
Maser EA, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1112

İFX yetersizliğinden sonra (1 ay içerisinde) CsA veya tersi ile yapılan akut salvage tedavi güvenilir mi?

Ciddi yan etkiler Toplam %16 (3/19)	Diğer immunosupresyon	İlaç seçimi	Tedavi arası
Ölüm, G (-) sepsis	Azathiopurine, prednisone	IFX-salvage	1 gün
Enterococ ve Klepsiella bakteriemisini takiben pankreatit	Yok	CsA-salvage	4 hafta
Herpes özofajiti	Prednisone (20mg)	CsA-salvage	5 gün

Maser EA, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1112

İFX yetersizliğinden sonra CsA veya tersi ile yapılan akut salvage tedavi: GETAID Deneyimi



GETAID, Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

Leblanc S et al. Am J Gastroenterol. 2011;106:771.

Özet: Şiddetli ÜK tedavisinde CsA & İFX

- CsA kullanımı
  - Oldukça akut seyirli bir hastada çok hızlı bir cevaba ihtiyaç varsa
  - Geçmişte İFX'a yetersizlik varsa
- İFX kullanımı
  - Hastanın yatışı gerekmiyorsa
  - Hasta 6-MP/AZA cevapsız ise
  - Hastada hipokolesterolemi varsa
- İFX kullanımından kısa süre sonra CsA kullanılacaksa (veya tersi) egzersize çok dikkat edilmelidir

Hospitalize ÜK Hastalarında Tedavi Seçenekleri

- İV kortikosteroidler
- Siklosporin
- Biyolojik tedavi
- Cerrahi

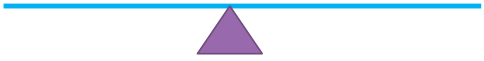
Şiddetli ÜK cerrahi endikasyonlar

- "Emergency" endikasyonlar
  - Perforasyon riski olan veya aşikar perforasyona neden olan toksik megakolon
  - Sürekli kanama
  - Tekrarlayan hiperkoagülabl durumlar
- "Urgent" endikasyonlar
  - 7-10 gün sürdürülen maksimal tıbbi tedaviye cevapsız şiddetli atak hali

ÜK cerrahi: Risk/Fayda oranı

Fayda	Risk

• Mortalite olasılığını azaltır
• ÜK için kür anlamı taşır
• Akut fazda subtotal kolektomi
• Daha az yapışıklıklar için laparoskopik yaklaşım etkili ve güvenli
	• Cerrahi sonrası komp.lar
	  ◦ Enfeksiyon
	  ◦ İnce barsak obstruksiyon
	  ◦ Sepsis
	  ◦ Kaçak
	  ◦ Poş disfonksiyonu
	  ◦ İrritable poş
	• Poşit/Kufit
	• Bayanlarda fertilitede azalma
	• Erkeklerde erektil disfonksiyon



Kolektomi sonrası komplikasyonlar

	Toplam	
Komplikasyon tipi	Erken (%)	Geç (%)
Fistül	4.2	6.0
Apse	11.6	16.3
Striktür	0.0	2.8
Sepsis/pnömoni/bakteriyemi	7.9	9.3
Yara debridmanı	0.9	3.3
Barsak tamiri	0.0	4.7
Adhezyon lizisi	0.5	1.4
Ostomi revizyonu	0.5	1.9

Loftus E et al. Am J Gastroenterol. 2008;103:1737.

Özet

- İV steroidler akut fazda hastaların 1/3'inde kolektomiyi önlerler
  - 60mg'dan daha fazla prednisolonun faydası yok
  - 3-5. günlerde tedaviyi değerlendir, başarılı olup olunmadığına karar ver
- İV siklosporin akut fazda hastaların yaklaşık ¾'ünde kolektomiyi önler
- Uzun dönem (6 yıl) kolektomiyi önleme oranı yaklaşık %35, bu oran daha önce thiopurine yetersizliği olmayanlarda daha yüksek

Özet

- Infliximab akut fazda %80 oranında kolektomiyi önler
- Uzun dönem (2 yıl) kolektomiyi önleme oranı yaklaşık %50
- Cerrahi yaşam kalitesini düzeltebilir;
  - Poşit ve onunla ilgili tıbbi ve mekanik komplikasyonlar hastaların yaklaşık %50'sinde görülür
  - Poş tamirinden sonra fertilitede kısmi azalma olur
  - 10 yıllık takiplerde reoperasyon oranı az değildir (yaklaşık %50)