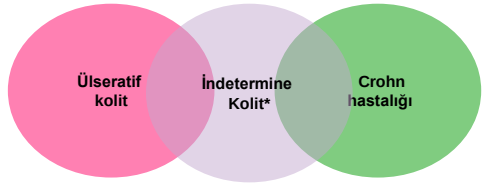
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI:
ÜLSERATİF KOLİT:
tedavi yaklaşımı

Ömer ŞENTÜRK

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tanı



İlk tanı	527 (%66)	36 (%5)	228 (%29)
Son kesin tanı	%88	%50 (%33 ÜK,%17CH)	%91

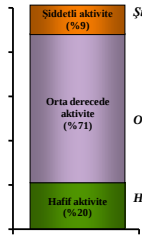
*Inflammatory bowel disease-unclassified (IBDU) *Moum B.Gut '97*

Ülseratif Kolit

- Rektumdan proksimale doğru değişik uzunluklarda, arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutar
  (Olguların %40-50'sinde distal,%40'ında sol kolon tutulumu ve %20'sinde pankolit var)
- Hastalığın çoğu **(%80) intermittan** ataklara sahiptir
  (Bu ataklar arasındaki remisyon süresi haftalardan yıllara kadar sürebilir)
- %10-15 hasta kronik sürekli bir seyir gösterir
- %5-10 hasta ilk atakta acil kolektomi gerektirir
- Çok az bir hasta grubu sadece bir atak geçirir

ÜK: Doğal Seyir

İlk başvuruda hastalığın şiddeti

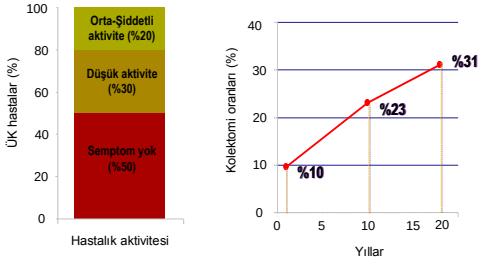


Şiddetli aktivite:	≥ 6 dışkılama/gün Kanlı dışkılama Ateş Taşikardi Anemi ESR > 30 mm/h
Orta derecede aktivite:	> 4 dışkılama/gün Minimal sistemik etkiler
Hafif aktivite:	< 4 dışkılama/gün Sistemiz bozukluk yok ESR: Normal

Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Gut 1985;26:158-163

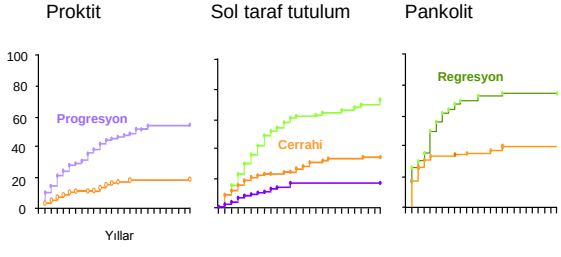
ÜK: Doğal Seyir

Tanıdan 1 yıl sonra hastalığın seyri



ÜK: Doğal Seyir

ÜK Olgularında Anatomik Lokalizasyon Durağan Değildir



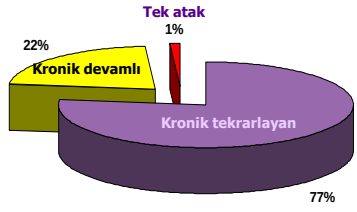
Langholz E et al.Scand J Gastroenterol. 1996
Miner P. Inflammatory Bowel Disease. 2000

Proksimale Yayılım Riski

- Genç yaşta hastalığı başlayanlar
- İlk atağı şiddetli olanlar
- Önceden sigara içenler
- Yamalı tarzda tutulum gösterenler

Timmer A. Inflammatory Bowel Disease 2003

Kronik, Tekrarlayıcı Karakterdedir

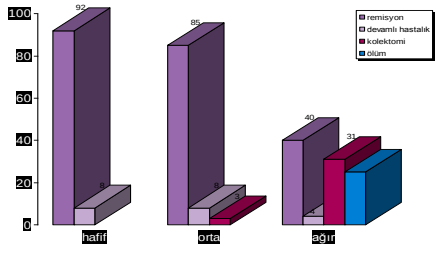


Timmer A. Inflammatory Bowel Disease 2003
Panaccione R. Inflammatory Bowel Disease 2003

Relapsı Tetikleyebilen Faktörler

- Tedaviye uyumsuzluk
- Enfeksiyon
  - Viral enfeksiyonlar (*CMV*)
  - Bakteriyel enfeksiyonlar, *Cl.difficile* enfeksiyonu
  - Paraziter enfestasyonlar (*amebiasis*)
- İlaçlar (NSAİİ, antibiyotikler)
- Sigara
- Mevsimsel değişiklikler ?
- Menstrüel siklus ?
- Stres ?

Aktivite – Prognoz İlişkisi



Ilnyckyj I. Gastroenterology 1997

ÜK – Kolektomi

- Merkezler arasında önemli farklar var
- İlk yıl %10 olgu,
- Sonraki iki yıl %3 /yıl olgu
- Daha sonra yıllık %1 olgu kolektomi

Cantor M, Bernstein C. Inflammatory Bowel Disease 2004

ÜK – Mortalite

- **İlk iki yıl** normal popülasyondan biraz fazla (istatistiksel olarak anlamsız)
- Genel olarak normal popülasyonla aynı
- 10 yıllık beklenen yaşam ;
  - Pankolit % 93
  - Sol tip % 96
  - Proktit % 100

Carter MJ . Gut 2004
Panaccione R. Inflammatory Bowel Disease 2003

Tedavide Amaç

- Önceki Yaklaşım
  - Semptomların kontrol edilmesi
  - Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi
- Yeni Yaklaşım
  - Klinik remisyonun sağlanması
  - Klinik remisyonun sürdürülmesi
  - Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi

    VE
  - Komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması (kanser dahil…)
  - İlaç toksisitesinin azaltılması
  - Hospitalizasyon/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılması

Tedavide Amaç

- Önceki Yaklaşım
  - Semptomların kontrol edilmesi
  - Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi
- Yeni Yaklaşım
  - Klinik remisyonun sağla
  - Klinik remisyonun s
  - Hastanın yaşam düzeltilmesi
  - Kompli önlenmesi ve/ ası (kanser d
  - esinin azaltılması
  - alizasyon/cerrahi ksinim ile toplam maliyetin zaltılması

Mukozal iyileşmenin sağlanması

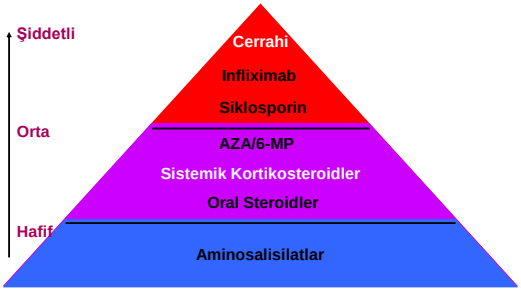
Hastayı Değerlendirme

- İnflamasyonun anatomik lokalizasyonu
- İnflamasyonun şiddeti (aktivitesi)
- Önceki tedavilere verdiği yanıt, hastalığın davranış şekli
- Komplikasyonlar (intestinal, ekstraintestinal)
- Operasyon öyküsü
- Hastalığa etkili diğer faktörler
  - Akut enfeksiyonlar
  - Sigara
  - NSAİİ
  - İrritable barsak hastalığı
  - Gebelik, emzirme
  - Menstrüel siklus
  - Stres

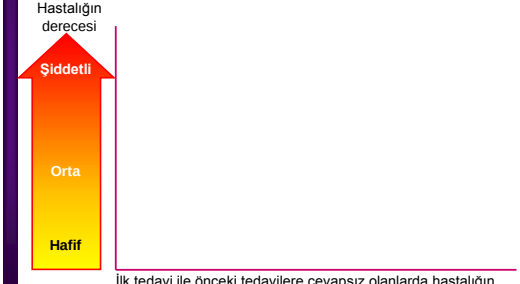
Irvin EJ. Am J Gastroenterol 1997
Friedman S. Gastroenterol Cli N Am 2004

Ülseratif kolitte tedavi algoritması hemen hemen bütün klinik tablolarda **"Basamak Tedavisi"** prensibine göre kurgulanır

Aktif ÜK İçin Tedavi Piramidi

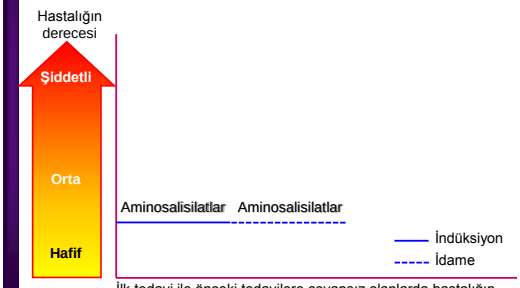


Basamak Tedavisi



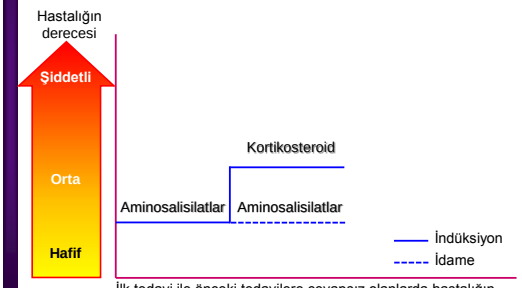
İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

Basamak Tedavisi



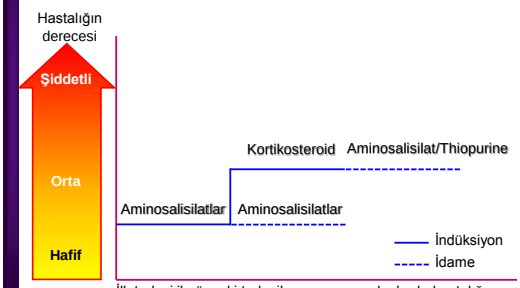
İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

Basamak Tedavisi



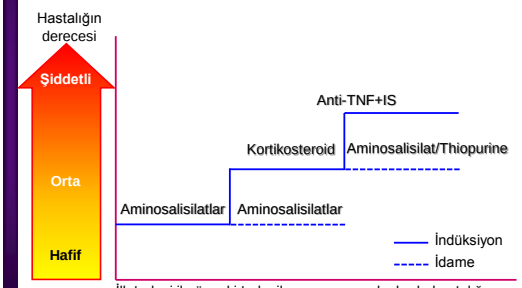
İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

Basamak Tedavisi



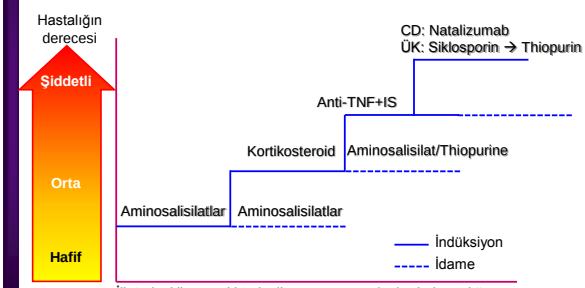
İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

Basamak Tedavisi



İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

Basamak Tedavisi



İlk tedavi ile önceki tedavilere cevapsız olanlarda hastalığın şiddetine göre **basamak (step-up) tedavi yaklaşımı**

İBH Yönetiminde Sık Yapılan Hatalar

1. Tanıda gecikme (daha çok gastroenterolog dışı hata)
2. Hafif-orta ÜK'de başlangıç tedavisi olarak gereksiz yere steroid kullanımı (klinik bulguların aksine)
3. TNF ilaçlarını kombine yerine tek başına kullanımı
4. Endikasyon olduğu halde cerrahiden kaçınma
5. İlaçların uygun (yeterli) dozda kullanılmaması
6. Vitamin-D düzeylerinin takip ve tedavi edilmemesi
7. Anemi durumunun düzeltilmemesi
8. Proaktif takip ve kontrol yerine kriz yönetimi şeklinde kurgulanan tedavi (yaklaşım)
9. Diyet ve yardımcı tedaviler, hastaların beklenti ve kaygılarının dikkate alınmaması
10. Hastaların ruhsal durumları için profesyonel destek alınmaması

İBH'lı Hasta Neden Tedaviye Cevap Vermez?

Primer Cevapsızlık

- İlaç mekanizması (farmakodinamik özellikleri)
- Yanlış tanı
  - Enfeksiyon
  - İskemi
  - CH vs ÜK
- Yanlış doz
  - Yetersiz
  - Çok fazla
  - İlacın pK durumu
- İlaç salınım yeri
- Alerji/entolerans

Sekonder Cevapsızlık

- İlacın değiştirilmesi (salınım yeri farklı olan)
- Dozun değiştirilmesi
- Hastalıkta zamanla ortaya çıkan değişim
- Tedavi uyumsuzluğu (kasıtlı)
  - Epizodik doz strajetisi
  - Tedaviden korkma
  - İlaç almadığını inkar
- Tedavi uyumsuzluğu (bilmeden)
  - İlaç alamama (bulamama)
  - Uygunsuz doz

Tedavi Süreci

- Remisyonun indüksiyonu
- Remisyonun idamesi

İlaçlarla İlgili Bilinmesi Gerekenler

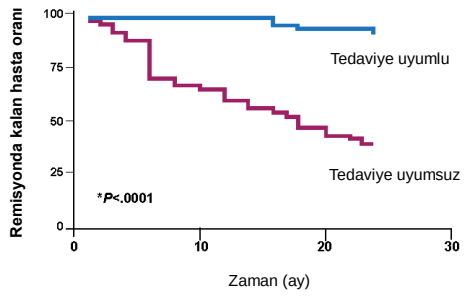
- Tedavinin hangi aşaması veya aşamalarında kullanılır?
- Kaçıncı seçenektir?
- Uygun doz nedir?
- Yeterli süre ne kadar olmalıdır?
- Farmakolojik yapı ve bu yapının kazandırdıkları nelerdir?
- İlaçla ilişkili genetik bağlantılar var mıdır, varsa nelerdir?
- İlaçların yan etkileri nelerdir?
- İlaçların birbirleri veya başka ilaçlarla etkileşimi var mıdır?
- Gebelik ve süt veren annelerde kullanılabilir mi?

Tedaviye Uyum

- Verilen dozun % 80'inden fazlasını kullanıyor ise tedaviye uyumdan söz edilebilir
- Uyumsuz hastalar ;
  - Erkek cinsiyet
  - Evli olmama
  - Çoklu ilaç kullanımı

Feagan B. Am J Gastroenterol 2003
Kornbluth A. Am J Gastroenterol 2004

Tedaviye Uyum



Remisyon - Düzelme

- Remisyon ;
  - Klinik olarak hastanın semptomsuz hale gelmesi
  - Endoskopik aktivite skorunun 0–1 olarak belirlenmesi
- Düzelme ;
  - Hastanın semptomsuz ya da minimal semptomlu hale gelmesi
  - Endoskopik aktivite skorunun başlangıca göre **azalması,** ancak tam düzelme olmaması

ECCO Guidlines 2008

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

Aminosalisilatlar: Remisyon İndüksiyonu

- **Hafif / orta aktiviteli ÜK** tedavisinde **ilk** seçenektir
- Distal ve sol tip ÜK olgularında ;
  - **Topikal preparatlar** oral aminosalisilatlardan ve topikal steroidden **daha etkindir**
  - **Kombine** kullanımlarda **daha etkin**
  - Topikal kullanımda doz-etkinlik ilişkisi yok
- Etkinlik en erken 2 haftada ortaya çıkar, 4-8 haftaya kadar uzayabilir,

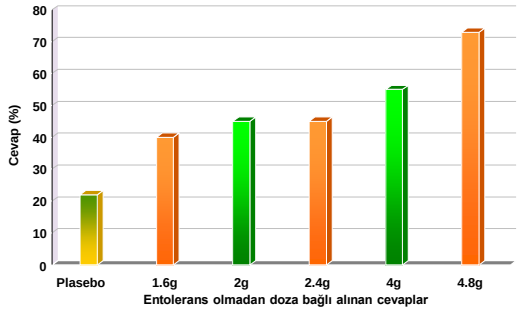
Hafif Proktit ve Proktosigmoidit: 8 haftalık tedavi sonunda hastanın şikayeti yok ise kademeli olarak topikal tedavi kesilebilir!..
Relaps izlenirse önceki tedaviye hızlı yanıt alınır, yılda birden fazla relaps izlenirse idame tedavisi verilmelidir

Aminosalisilatlar

Preparat	Formülasyon	Taşınım	Doz (g)	Başarı (%)
Azobağlı grup				
Sulfasalazinϕ	Sulfapiridin+5-ASA	kolon	3 – 6	60 - 84
Olsalazin¶	5-ASA dimer	kolon	1 – 3	
Balsalazid†	Aminobenzoil-alanin	kolon	6.75	
pH 'a bağlı salınım				
Mesalazin	Eudragid S (pH≥7)*	distal ileum-kolon	2.4 – 4.8	40 - 74
	Eudragid L (pH≥6)**	ileum-kolon	2.4 – 4.8	40 - 74
Kontrollu salınım				
Mesalazin§	Etilsellüloz	mide-kolon	2 – 4	
Topikal preparatlar				
Mesalazin	Suppozutuvar	rektum	1 – 1.5	
	Enema	sol kolon	1 – 4	60 - 89

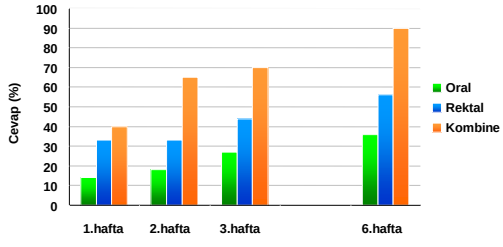
*Asacol	**Salofalk
¶Dipentum	§Pentasa
ϕSalazopyrin-N	†Colozide

Semptom ve belirtilerin azaltılmasında aminosalisilat dozlarının etkinliği



Schroeder, Tremaine, Ilstrup, 1997; Hanauer, 1993; Sninsky, 1991

Distal ÜK: Oral (2.4g) & Rektal (4g)



Safdi. Am J Gastroenterol 1997

ÜK Tedavi: Aminosalisilatlar

- ✓ Ülseratif kolitte günde 1 kez verilen meselazin ile 3 kez verilen meselazin karşılaştırıldığında;
  - ✓ Remisyon indüksiyon ve idamesi,
  - ✓ Endoskopik ve histolojik iyileşme sağlama ve
  - ✓ Güvenilirlik açısından benzer,
  - ✓ Ayrıca hastalar tarafından daha fazla tercih edilmektedir
- ✓ Topikal tedaviler içinde;
  Enemalar splenik fleksuraya, köpükler sigmoid kolona, suppozituarlar ise rektum 10 cm lik kısma kadar etkilidir
  Günde 2 doz verilmeleri daha etkilidir (özellikle tenezm ve acil dışkılama hissi olan hastalarda)
- ✓ **Yaygın kolitler için daha yüksek doz kullanımında yan etki sıklığı artmaz, bu nedenle aktif kolitler için daha yüksek dozlar kullanılabilir**

ÜK Tedavi: Aminosalisilatlar

- ✓ Meselazin entoleransı olguların ~%15
- ✓ %3 olguda akut entolerans halinde kolit alevlenmesine benzer kanlı diare oluşabilir
- ✓ Nadiren idiosenkrazik renal bozukluklara (interstisyel nefrit ve nefrotik sendrom) neden olabilir
- ✓ Renal hastalığı olan ya da nefrotoksik ilaç alan hastalarda 5-ASA tedavisi sırasında 3-6 ay aralıklarla Cr ve CBC ölçümleri yapılmalıdır

Van Staa TP. Gastroenterology 2004
Travis SPL. Journal of Crohn's and Colitis 2008

Aminosalisilatlar: Yan Etkiler

- Sulfasalazin
  - Doza bağlı
    - Bulantı,kusma
    - Dispepsi
    - Başağrısı
    - Folat eksikliği
    - Anormal semen kalitesi
  - Doza bağlı olmayan
    - Anafilaksi
    - Ateş
    - Pankreatit
    - Kolitte alevlenme
    - Agranülositosis, aplastik anemi,lökopeni,otoimmun hemolisis,
    - Hepatotoksisite
    - Stevens-Johnson sendromu
    - Pnömonitis
    - SLE
- 5-ASA
  - Doza bağlı
    - Nefrotoksisite
    - Olsalazine bağlı diyare
  - Doza bağlı olmayan
    - Ateş
    - Raş
    - Cilt döküntüleri
    - Pankreratit
    - Hepatotoksisite
    - Kolitte alevlenme
    - Perikardit

AZA/6-MP birlikte kullanımında, toksisite riski var, lökosit sayısı takibi, doz ayarlaması gerekebilir.

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

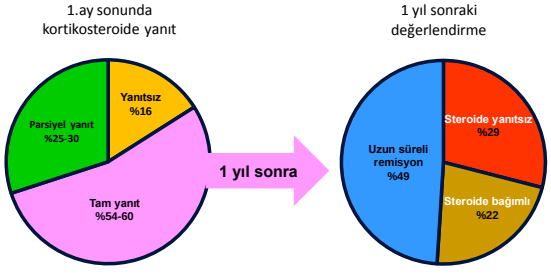
- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

Kortikosteroidler: Remisyon İndüksiyonunda Kullanım

ORAL KORTİKOSTEROİDLER	PARENTERAL KORTİKOSTEROİDLER
• Orta-ağır, 5-ASA tedavisine cevapsız ÜK • Sistemik KS etkin dozu 40–60 mg/gün prednisondur, • Başarı %50-90 • Bölünmüş dozlarda kullanım – Gece yakınması olanlarda – İnfüzyon biçiminde IV KS alanlarda • Optimal dozda tedaviye başlanmalı, • Etkinlik 2 hafta içinde başlar • Sistemik olmayan steroidlerin oral biçiminin tedavide yeri yok	• Ağır, fulminan ÜK • 40–60 mg IV/gün metilprednisolon • ACTH 120 ü/gün ? • Bolus/infüzyon ! • Cevap genellikle 5 gün içinde • Başarı %45-80

Katz J. Gastroenterol Cli N Am 2004
Hanauer S. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease . 2004

ÜK Kortikosteroidler



Faubion BJ.Gastroenterology 2001

KS – Doz Azaltımı

- Hasta remisyona (klinik – endoskopik) girdikten sonra;
  - Total doz 20 mg/gün'e düşene kadar haftada 5 mg ,
  - < 20 mg/gün sonra ise haftada 2.5 mg azaltılmalıdır

  - KS'e uzun sürede cevap verenlerde ve
  - Sık relaps öyküsü olanlarda →
    Doz azaltımı daha da yavaşlatılmalı

Hanauer S. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease . 2004

Kortikosteroid Tedavisinde Sorunlar

- Steroid direnci
  - **4 haftadan daha uzun sürede 0.75 mg/kg/gün prednisolon kullanılma-sına rağmen aktif hastalığın devam etmesi**
  - Risk
    - Kısa hastalık süresi
    - Daha önce steroid kullanımı
    - CRP yüksekliği
    - Hipoalbuminemi
  - Tedavi;
    - Cyclosporin, biyolojik ajan
    - Kolektomi
- Steroid bağımlılığı
  - **KS başlandıktan sonra 3 ay içerisinde dozun 10mg/gün seviyelerine düşürülememesi veya**
  - **KS kesildikten sonra 3 ay içerisinde semptomların tekrarlaması**
  - Risk
    - Optimal doz kullanmamak,
    - Hızlı steroid doz azaltımı,
    - Sık steroid tedavisi
  - Tedavi: steroid'ten kurtarmak
    - Azatioprin / 6MP (diğer?)
    - Elektif kolektomi

ECCO, 2008

Kortikosteroid Tedavisinde Sorunlar

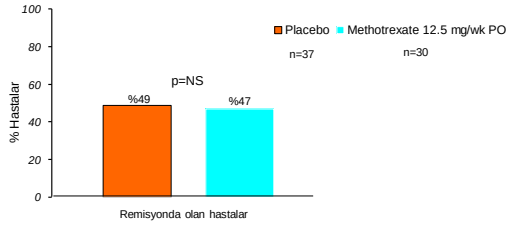
- **Yan etkiler**
  - Kutanöz; atrofi, stria, purpura alopesi, akne, kolay kanama
  - Kardiyovasküler; hipertansiyon, ödem, ateroskleroz
  - Gİ; bulantı, kusma, pankreatit,
  - Jinekolojik; amenore, gestasyonel diyabet, infantta adrenal supresyon
  - Nöropsikiyatrik; psikoz, periferal nöropati, depresyon, irritabilite, pseudotumor cerebri, uykusuzluk
  - Metabolik; hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite, hipokalsemi, hipopotasemi, buffalo hörgücü,
  - İskelet sistemi; osteoporoz/ osteopeni, aseptik nekroz, adele atrofisi, miyopati
  - Hematolojik; lökositoz, lenfopeni, eozinopeni, immunsupresyon, fibroplazide bozulma
  - Oftalmolojik; katarak, glukom, hemoraji, infeksiyon
  - Endokrin; hipotalamikopitutiar-adreanal supresyon, hirsutizm, moon facies
  - Pediyatrik; büyümede duraklama

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

Aktif ÜK ve Remisyon İndüksiyonunda Metotrexate

Plasebo kontrollü çalışma: 67 ÜK'li hasta 12.5 mg/hafta 9 ay süreyle MTX kullanımına alınan yanıt plasebo gurubu eşdeğer



Oren R, et al. Gastroenterology. 1996;110:1416.

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

Siklosporin (CsA)

- Calcineurin inhibisyonu ile NFAT inhibisyonu,
- IL-2 ve INF g transkripsiyonunun inhibisyonu,
- T lenfosit aktivasyonunun engellenmesi,

- Ağır, fulminan, steroide dirençli ÜK başlıca kullanımı
- IV 2–4 mg/kg/gün dozunda
- Oral doz, IV dozun iki katı
- Kan düzeyini izlemek şart,
- Kan düzeyi ile toksisite arasında bağlantı var,
- Etkinlik 3. günde başlıyor,
- 5–7 günde optimal, >7 gün etkisiz ise tedavi kesilmeli
- %50–80 başarı
- **%40–50 kolektomiden kurtarıyor**

Kornbluth A. Am J Gastroenterol 1997

Şiddetli ÜK Tedavisinde: Siklosporin

- Standart tedaviye yanıt vermeyen 604 hastanın CsA tedavisine yanıt oranları ortalama %70 (422/604)
- Uzun süreli cevapta ise hastaların ancak yarısına yakını (%47) kolektomiden kurtulmuşlardır

Loftus CG et al. Gastroenterol Clin N Am, 2004

Siklosporin – İlaç Etkileşimleri

- Cs konsantrasyonunu arttıranlar
  - Ca kanal blokerleri
  - Antifungal ilaçlar
  - Makrolid antibiyotikler
  - Glikokortikoidler
  - Diğer ilaçlar
    - Allopurinol
    - Metklopramide
    - Klorokin
- Cs konsantrasyonunu azaltanlar
  - Antibiyotikler
    - Nafcillin
    - Rifampin
    - Trimetoprin
  - Antikonvülzanlar
    - Fenobarbital
    - Fenitoin
  - Diğer ilaçlar
    - Octreotid
    - Ticlopidin

Siklosporin kullanımının başarısız olduğu hastalarda cerrahi girişim olumsuz yönde etkilenmez ve postoperatif dönemde komplikasyon riskini arttırmaz

Kornbluth A. Inflamm Bowel Dis 2003

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

Biyolojik ajanlar: İnfliximab

ACT 1

ÜK ve İnfliximab

- Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü
- Toplam 62 merkez
- 364 orta-şiddetli ÜK:
  - 121 plasebo
  - 121 inflixab (REMICADE®) 5 mg/kg
  - 122 inflixab (REMICADE®) 10 mg/kg

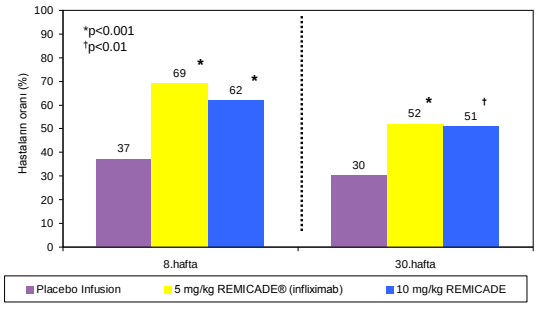
ACT 1

Hastaların Seçimi

- Orta-şiddetli aktif ÜK:
  - Mayo skoru ≥ 6
  - Endoskopi skoru ≥ 2
- Hastalar aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesini karşılamalı;
  1. Mevcut tedavi aşağıdakilerden en az birini içermeli:
     - Oral KS, 6-MP veya AZA
  2. Önceki 18 ay içerisinde başarılı bir şekilde uygulanan **KS** tedavisinde **doz azaltılamamış** veya KS tedaviyi **tolere edememiş** veya **hiç cevap vermemiş**
  3. Önceki 5 yıl içerisinde **AZA** veya **6-MP** **tolere edememiş** veya **cevapsız**

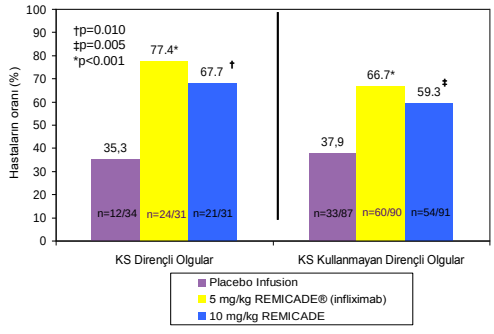
ACT 1

8 ve 10.Haftalarda Klinik Remisyon



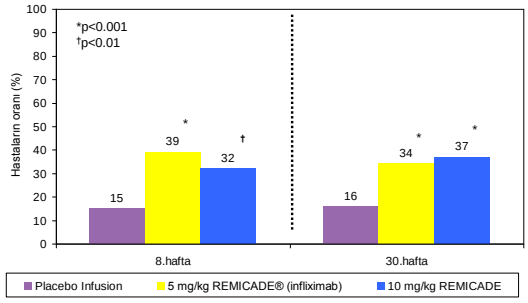
ACT 1

KS Yanıtsızlarda 8.Haftada Klinik Remisyon



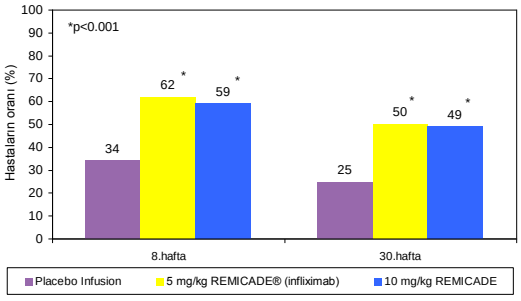
ACT 1

8 ve 30.Haftalarda Klinik Remisyon Oranları



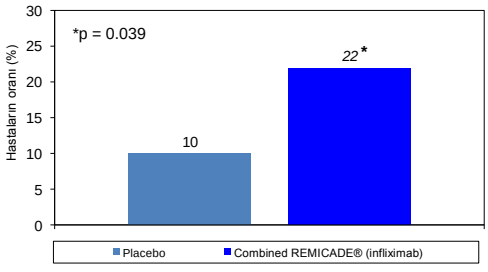
ACT 1

8 ve 30.Haftalarda Mukozal iyileşme Oranları



ACT 1

30.Haftada Kortikosteroid Kullanmadan Sağlanan Klinik Remisyon Oranları

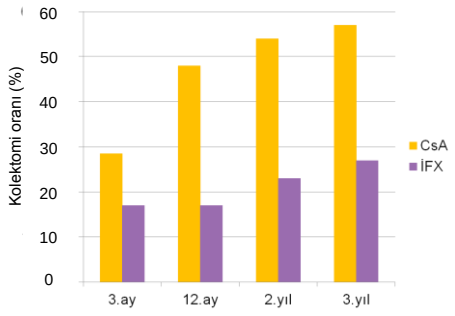


ÜK: Siklosporin / İnfliximab

- Akut şiddetli KS refrakter ÜK'li 65 olgu: 35 CsA, 30 İFX
- 3. ayda kolektomi oranları CsA %28.5, İFX grubunda %17 (p=0.25)
- 12.aydaki kolektomi oranları %48 (CsA), %17 (İFX) (p=0.007)
- 1, 2 ve 3. yıldaki toplam kolektomi oranları %48, %54 ve %57 CsA grubu, %17, %23 ve %27 İFX grubu.
- **Takip sonu kolektomi oranları %60 (CsA), %30 (p=0.04)**
- CRP yüksekliği, yaygın hastalık ve AZT almamış olmak kolektomi için anlamlı risk faktörü olarak bulundu

Filippo Mocciaro et al. Journal of Crohn's and Colitis 2012

ÜK: Siklosporin / İnfliximab



Filippo Mocciaro et al. Journal of Crohn's and Colitis 2012

ÜK: İnfliximab
Kime başlayalım?

- Tedaviye yetersizlik;
  - KS cevapsızlık veya tolere edememe
  - AZA/6-MP cevapsızlık veya tolere edememe
- KS bağımlılık
- KS entoleransı veya rezistansı
- Şiddetli semptomlar
- Sürekli aktif hastalık + laboratuvar bulguları
- Sık atak geçirme
- Her vizitte (kontrolde) şiddetli atağın olması
- Sürekli mukozal lezyonların olması
- Sürekli extraintestinal manifestasyonların olması
- Noktürnal dışkılama

Walter Reinisch et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: A gastroenterology expert group consensus. Journal of Crohn's and Colitis 2012

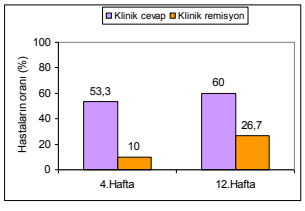
ÜK Tedavi: Remisyon İndüksiyonu

Biyolojik ajanlar: Adalimumab

ÜK ve Adalimumab

Reinisch W, et al. Gut 2011

- İmmunosupressif tedavilere (AZA/6-MP/CsA) cevapsız olup da İFX kullanan ve ona da cevap alınamayan 30 hasta
- 4 ve 12.haftalarda elde edilen klinik cevap %53'e %60, aynı haftalarda elde edilen klinik remisyon oranları %10'a %27
- Çalışmada ADA tedavisi hastaların yarısında 48 hafta sürdürülmüş olup, 12.haftada klinik cevap elde edilen tüm hastalarda kolektomi ihtiyacı olmadığı ortaya konmuştur

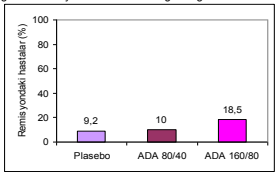


ÜK ve Adalimumab

Taxonera C, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011

- ABD ve Avrupa'da 94 merkezde, 390 orta-şiddetli ÜK'li hastalar üzerinde ADA'ın klinik remisyon sağlama etkileri
- Hastalar sırasıyla ADA 160/80, ADA 80/40 veya plasebo verilmiş
- Tüm hastalar kortikosteroid ve/veya immunosupresif tedaviler cevapsız
- 8. haftada ADA 160/80 grubunda %18,5 ADA 80/40 grubunda %10 ve plasebo alanlarda ise %9,2 remisyon sağlanmıştır

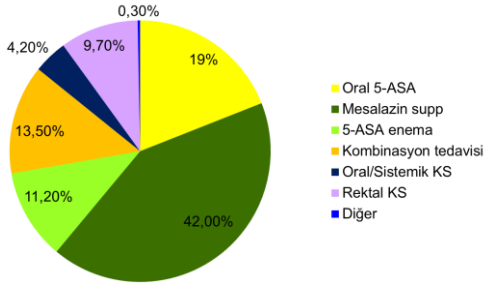
(1.grupta sağlanan remisyon oranları 2. ve 3.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı)



ÜK: İdame Tedavi

ÜK Proktitte Tedavi: Kullanılan İlaçlar

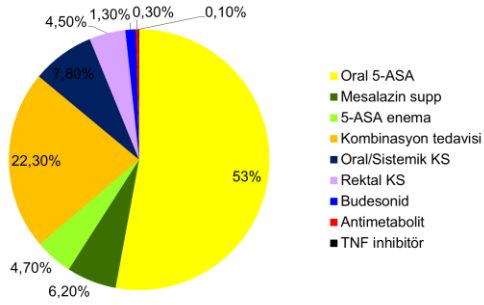
n=636



JM Richter et al. Aliment Pharmacol Ther 2012

ÜK Kolitte Tedavi: Kullanılan İlaçlar

n=1516



JM Richter et al. Aliment Pharmacol Ther 2012

ÜK: İdame Tedavi

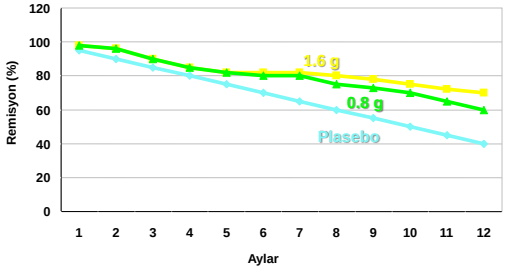
- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- Azathiopurine/6-MP
- MTX
- Biyolojik ajanlar

Aminosalisilatlar: Remisyon İdamesinde Kullanımı

- İBH tedavisinde remisyonun idamesinde en önemli seçenektir
- Oral yoldan idame dozu, remisyon indüksiyon dozuna eşittir
- Topikal preparatlar ile remisyon idamesi oral yoldan daha başarılıdır
  - Aralıklı tedavi uygulama şansı var !
- Hasta uyumunu arttırmak için mutlaka hasta tercihleri dikkate alınmalıdır

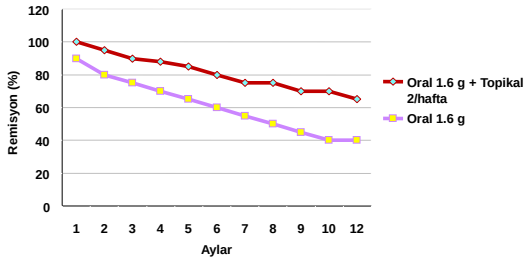
Feagan BG. Am J Gastroentrol 2003
Hanauer S. Inflammatory Bowel Disease 2000

ÜK İdame Tedavisinde Oral Mesalamin Doz Etkinliği



Hanauer. Ann Intern Med 1996

Distal ÜK İdame Tedavisinde Oral ve Oral+Topikal Meselamin Tedavisi Etkinlikleri



D'Albasio. Am J Gastroenterol 1997

Aminosalisilatlar: İlaçların Kesilmesi

- Hangi hastalarda tedavi kesilebilir.
  - İdame tedavisi altında 2 yıl boyunca remisyonda kalan ve endoskopik değerlendirmesi normal olan hasta ilaç kullanmak istemiyorsa tedavi kesilebilir!...

ÜK: İdame Tedavi

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- Azathiopurine/6-MP
- MTX
- Biyolojik ajanlar

Kortikosteroidler: Remisyon İdamesi

- Remisyon idamesinde kortikosteroidlerin **yeri yoktur**
  - Kısa-uzun dönem komplikasyon olasılığı
  - Etkin değildir
    - KS uzun süreli kullanımında %50–60 relaps

Katz J. Gastroenterol Cli N Am 2004
Hanauer S. Kirsner's Inflam Bowel Disease 2004
Kornbluth A. Am J Gastroenterol 2004
Hanauer S. Gastroenterology 2004

ÜK: İdame Tedavi

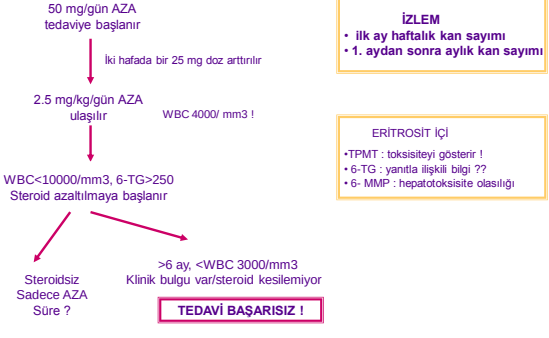
- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- Azathiopurine/6-MP
- MTX
- Biyolojik ajanlar

Purin Antimetabolitleri – Klinik Kullanım

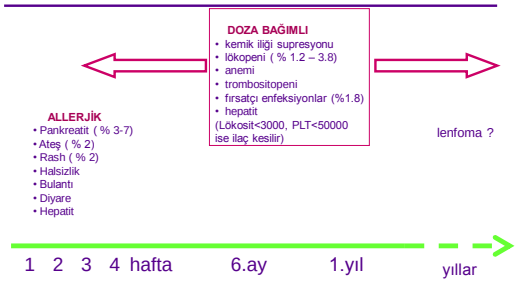
- **Başlıca kullanımı;**
  - **Steroid bağımlı olgularda steroitten kurtulma ve idame**
  - **5-ASA idamesinin başarısız olduğu durumlar**
  - **Cyclosporin ile remisyona giren olgularda idame tedavisi**
- Etkinlik yavaş başlıyor, 3 – 6 ay beklenmeli
- Tedavide başarı %60-78
- IV AZA ile başlangıcın tedavide yeri yok
- AZA 2-2.5 mg/kg/gün, 6-MP 1-1.5 mg/kg/gün doz
- Tedavi öncesi TPMT düzeyine bakılmasına gerek yok ?
- Gebelikte de kullanılabilir.
- 5-ASA, TPMT inhibe ederek toksik etkileri arttırabilir

Sandborn WJ. Gastroenterology 1999
Sood A. J Gastroenterol 2002
Friedman S. Gastroenterol Cli N Am 2004

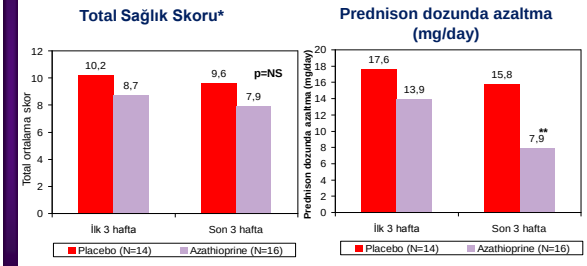
Purin Antimetabolitleri – Klinik Kullanım



Purin Antimetabolitleri - İstenmeyen Etkiler



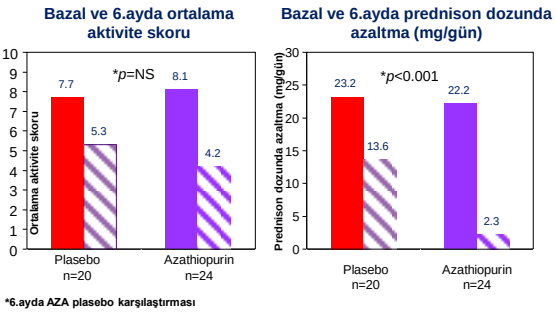
ÜK Tedavisinde: Azathiopurin



***Total skor:** Barsak hareketlerinin sayısı, genel iyilik hali, proktoskopi ve rektal biyopsi bulguları

**p<0.05 bazal ve plasebo değerlerinin karşılaştırılması

ÜK Tedavisinde: Azathiopurin



***6.ayda AZA plasebo karşılaştırması**

Kirk A, et al. British Medical Journal. 1982;284:1291-2.

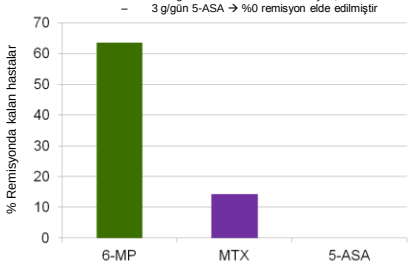
ÜK Tedavi: Remisyon İdamesinde

- Aminosalisilatlar
- Kortikosteroidler
- MTX
- Siklosporin
- Biyolojik ajanlar

ÜK Tedavi: Remisyon İdamesinde

34 steroid bağımlı ÜK 76 hafta süreyle;

- 1.5 mg/kg/gün 6-MP →%63.6 remisyon,
- 15 mg/hafta MTX → %14.3 remisyon,
- 3 g/gün 5-ASA → %0 remisyon elde edilmiştir



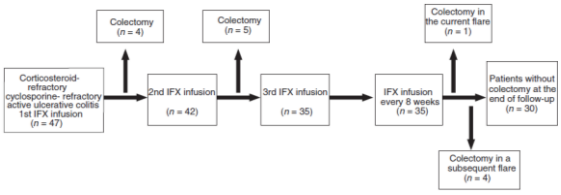
Mate-Jimenez J, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000

ÜK Tedavi: Remisyon İdamesinde

ÜK'li hastalar MTX'a yanıt veriyor gibi gözükse de bugün için remisyonun idamesinde MTX'ın **kullanılmasına yönelik yeterli kanıt yok**

(remisyonun indüksiyonunda da)

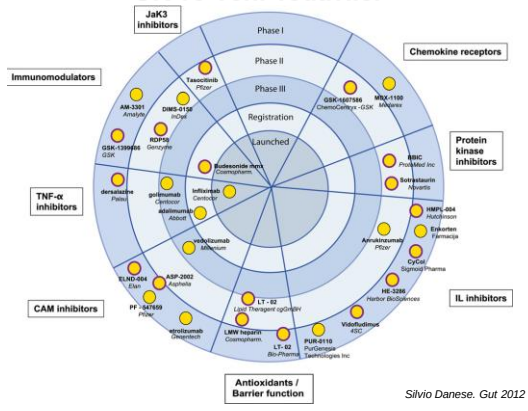
KS-refrakter ÜK'li olgularda siklosporin cevapsızlık durumunda infliximab salvage tedavisi



Siklosporine cevap vermeyen KS-refrakter ÜK'li hastalarda İFX tedavisi olguların 2/3'sinde kolektomiyi önler!

M. Chaparro et al. Aliment Pharmacol Ther 2012

ÜK ve Yeni Tedaviler



Silvio Danese. Gut 2012

ÜK Tedavi: Cerrahi

- **Cerrahi indikasyonlar;**
  - displazi/kolon kanseri
  - masif kanama,
  - perforasyon veya
  - enfeksiyon gibi hayatı tehdit eden durumlar
  - IV steroidler, siklosporin ve/veya biyolojik ajanlara yeterli yanıt alınamayan **şiddetli kolit veya fulminan kolit …→**

ÜK Tedavi: Cerrahi

- Tedavinin 3. gününde dışkılama sayısı >8 veya dışkılama sayısı 3-8/gün olup CRP>45 mg/L ise **%85'inde kolektomiyi** predikte eder

ÜK Tedavi: Antibiyotik Kullanımı

- **Antibiyoterapi** (siprofloksasin ve metronidazol gibi)
  - Şiddetli ÜK + yüksek ateş + lökositoz (immatür nötrofil miktarının arttığı, band formasyonu > 700) hastalar,
  - Periton irritasyon bulguları olanlar,
  - Toksik megakolon,
  - İmmünsupresif tedaviye parsiyel yanıtlı hastalar,
  - Kronik poşit

Sistemik toksisite bulguları olmayan şiddetli ÜK'li hastalarda antibiyotiklerin rolü **yoktur**

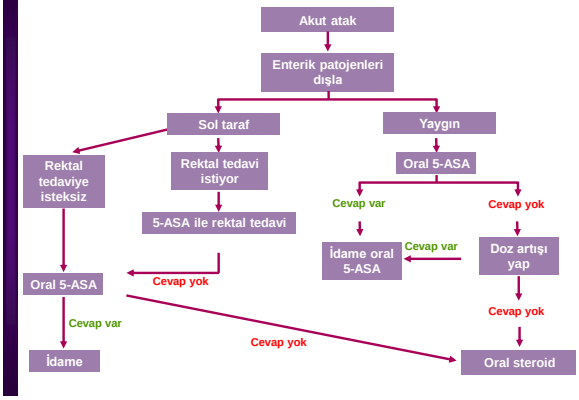
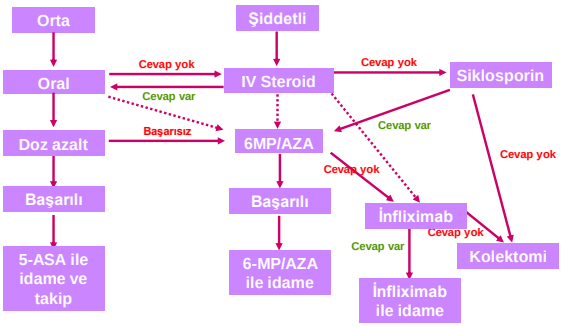
ÜK Tedavi: Aşılama

- İmmünsupresif duruma bakılmaksızın
  - influenza (yıllık) ve
  - pnömokok
- İmmünsupresif hastalarda canlı aşılar **kontrendike** (MMR, varisella, zoster gibi)
- Gerekirse immünsupresif tedavi başlamadan 4-12 hafta öncesinde uygulanmalıdır
- Hastalar mutlaka HBsAg (özellikle Anti TNF tedavi alacak hastalarda) için taranmalı, HBsAg negatif hastalar aşılanmalıdır
- İmmünsupresif tedavi alan hastalarda antikor titresinin (anti HBS) >100 IU/L olması gereklidir, bu hastalarda 1-2 yılda bir antikor titresi ölçülmeli ve gerektiğinde ek doz yapılmalıdır

ÜK Tedavi

- Aşağıdaki hastalar immün sistemi baskılanmış olarak kabul edilir;
  - ≥2 hafta süredir ≥ 20 mg/gün prednizon tedavisi altındaki hastalar,
  - İmmünomodülatör, kalsinörin inhibitörleri veya TNF alfa alan hastalar,
  - Malnütre hastalar ve
  - Hiposplenizm, aspleni veya HIV gibi immün sistemin baskılanması ile ilişkili durumu olanlar.

Ülseratif Kolit: Hafif-Orta



Ülseratif Kolit: Orta-Şiddetli