

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tedavisinde Yapılan Yanlışlar

Dr. Ömer Şentürk

Sunum Planı

1. 5-ASA kullanımında yapılan yanlışlar
2. AZA kullanımında yapılan yanlışlar
3. Steroid kullanımında yapılan yanlışlar

Akılcı İlaç Yazma: İlaç Seçimi İlkeleri

- Klinik etkinliği en üst düzeye çıkarmak
- Olası yan etkileri en aza indirmek
- Sağlık harcamalarını verimli ve etkili kullanmak
- Hasta seçimine saygı göstermek

Akılcı İlaç Yazma: İlaç Seçimi İlkeleri



Hastaların ilaçlarla ilgili bilmesi gerekenler

- İlaç alma nedeni
- İlaç nasıl etki eder?
- İlaç nasıl alınır
- Ne gibi faydalar beklenebilir (işe yarayıp yaramadığını nasıl anlarız)
- Hangi olumsuz etkiler meydana gelebilir:
 - yaygın
 - ciddi
- Güvenliği artıran önlemler:
 - bildirilecek belirtiler
 - izlem gerektiren etkiler/belirtiler
 - potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri
- Değerlendirme yapmak için ne zaman kontrole gelmeli

Tedavi Hedefleri

- Tedavide hasta ve hekimin hedefleri
- Hasta ve hekimin yaşam kalitesinden anladıkları
- Sadece semptomlar remisyonun ölçütü olarak **kullanılmamalı**
(semptomatik remisyon daima iyileşmenin gerisinde kalır)
- Klinik semptom olmaksızın mukozal inflamasyon var (çoğu hastada)
- Remisyonun doğrulanmasında nesnel klinik hedeflere güvenmek ve doğrulanmış skorları ve araçları (endoskopi dahil) kullanmak
- **Tedavi seçimi sadece inflamatuvar aktiviteye değil, aynı zamanda hastalık prognozuna da dayandırılmalıdır**

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame **etkili değildir**
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz **daha az etkilidir**
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına **devam edilmelidir**
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (**benzer**) **etkiye sahiptir**
6. 5-ASA formülasyonlarının **yan etkisi yoktur**

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek **remisyon indüksiyonu** ve gerekse de **idame etkili değildir**
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz **daha az etkilidir**
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. 5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame etkili değildir

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

- A.** Remisyon indüksiyonu
- B.** Remisyonun idamesi
- C.** Remisyon idamesinin süresi

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

I. Hafif-orta hastalık

1. 5-ASA bileşikleri
2. Budesonide
3. Antibiyotikler

II. Orta-şiddetli hastalık

1. Sistemik kortikosteroidler
2. İmmunosupressifler
 - a) Thiopurinler
 - b) MTX
 - c) Biyolojikler

B. Remisyonun idamesi

C. Remisyon idamesinin süresi

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

I. Hafif-orta hastalık

1. 5-ASA bileşikleri

2. Budesonide

3. Antibiyotikler

II. Orta-şiddetli hastalık

1. Sistemik kortikosteroidler

2. İmmunosupresifler

a) Thiopurinler

b) MTX

c) Biyolojikler

B. Remisyonun idamesi

C. Remisyon idamesinin süresi

Crohn Hastalığı ve Oral 5-ASA

- Hafif-orta aktiviteli ileal, ileo-kolonik ve kolonik CH, **1-3.2g/gün**
5-ASA tedavisi meta-analiz* (7 RCT) ve Cochrane değerlendirme**:
KLİNİK REMİSYON İNDÜKSİYONUNDA 5-ASA ETKİSİZ

Mild-to-moderate disease

5-ASA compounds

Recommendation 1.1. ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the use of 5-ASA for induction of remission of Crohn's disease [weak recommendation, moderate-quality evidence].

*Torres J, et al. ECCO guidelines. *J Crohn Colitis* 2020; 4-22

**Lim WC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD008870

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

B. Remisyonun idamesi

I. 5-ASA bileşikleri

II. İmmunosupressifler

1. Thiopurinler

2. MTX

3. Monoklonal antikolarlar

C. Remisyon idamesinin süresi

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

B. Remisyonun idamesi

I. 5-ASA bileşikleri

II. İmmunosupressifler

1. Thiopurinler

2. MTX

3. Monoklonal antikolarlar

C. Remisyon idamesinin süresi

Crohn Hastalığı ve Oral 5-ASA

- Tıbbi tedavi (yan sıra Cerrahi) ile sağlanan remisyon sonrası:
5-ASA REMİSYON İDAMESİNDE ETKİSİZ

Section 2 - Maintenance of Remission

5-ASA compounds

Recommendation 2.1. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend against the use of oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically induced remission in patients with Crohn's disease [strong recommendation, low-quality evidence].



Cochrane Database of Systematic Reviews

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease (Review)

Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

B. Remisyonun idamesi

C. Remisyon idamesinin süresi

I. Aminosalisilatlar

II. İmmunosupressifler

1. Thiopurinler

2. MTX

3. Monoklonal antikolarlar

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

B. Remisyonun idamesi

C. Remisyon idamesinin süresi

I. Aminosalisilatlar

II. İmmunosupressifler

1. Thiopurinler
2. MTX
3. Monoklonal antikolarlar

Crohn Hastalığı: Tedavi Planlaması

A. Remisyon indüksiyonu

B. Remisyonun idamesi

C. Remisyon idamesinin süresi

I. Aminosalisilatlar

II. İmmunosupresifler

1. Tiopurinler

2. MTX

3. Monoklonal antikolarlar

CH'da 5-ASA ile Remisyon İdamesi Yok

Mesalamine Capsules for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of a 16-Week Trial

JOHN W. SINGLETON,* STEPHEN B. HANAUER,[‡] GARY L. GITNICK,[§] MARK A. PEPPERCORN,^{||} MALCOLM G. ROBINSON,[¶] LAWRENCE D. WRUBLE,[#] EDWARD L. KRAWITT,** and the PENTASA CROHN'S DISEASE STUDY GROUP

University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado; [‡]University of Chicago, Chicago, Illinois; [§]UCLA Medical Center, Los Angeles, California; [¶]Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts; [¶]HCA Presbyterian Hospital, University of Oklahoma, Oklahoma City, Oklahoma; ^{}Medical Center Plaza, Memphis, Tennessee; and ^{**}University of Vermont, Burlington, Vermont

- Patients taking **4 g/day mesalamine** experienced a decrease of **72 CDAl points** compared with **21 points in the placebo** group ($p < 0.01$)
- **Remission occurred in 43% of the 4 g** group and **18% of the placebo group**
- Patients with ileum-only disease showed a **93-point improvement on 4 g mesalamine**, compared with a **2-point improvement in similar patients on placebo**

Mesalamine Capsules for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of a 16-Week Trial

JOHN W. SINGLETON,* STEPHEN B. HANAUER,[‡] GARY L. GITNICK,[§] MARK A. PEPPERCORN,^{||} MALCOLM G. ROBINSON,[¶] LAWRENCE D. WRUBLE,[#] EDWARD L. KRAWITT,** and the PENTASA CROHN'S DISEASE STUDY GROUP

*University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado; †University of Chicago, Chicago, Illinois; ‡UCLA Medical Center, Los Angeles, California; §Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts; ¶HCA Presbyterian Hospital, University of Oklahoma, Oklahoma City, Oklahoma; #Medical Center Plaza, Memphis, Tennessee; and **University of Vermont, Burlington, Vermont

Conclusions: This controlled-release mesalamine preparation is **safe and effective** at 4 g/day as a single agent in treatment of **active Crohn's disease of the ileum and colon.**

Methods: This double-blind, randomized, multicenter prospective controlled trial compared placebo and three daily doses of mesalamine in **310 patients**. The primary outcome criterion was change in the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) from baseline to final study visit.

Oral Mesalamine (Pentasa) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study

JEAN-PIERRE GENDRE,* JEAN-YVES MARY,[‡] CHRISTIAN FLORENT,[§] ROBERT MODIGLIANI,^{||}
 JEAN-FRÉDÉRIC COLOMBEL,[¶] JEAN-CLAUDE SOULÉ,[#] JEAN-PAUL GALMICHE,**
 ERIC LEREBOURS,^{††} LOUIS DESCOS,^{§§} JEAN-MICHEL VITEAU,^{|||} EMMANUEL RENÉ,^{¶¶}
 EDOUARD-HENRI METMAN,^{###} PHILIPPE BORIES,^{***} ALAIN BREMONDY,^{†††} MICHEL BOUVRY,^{§§§}
 HERVÉ LAMOULIATTE,^{||||} JEAN-LOUIS GINESTON,^{¶¶¶} and the GROUPE D'ETUDES
 THÉRAPEUTIQUES DES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DIGESTIVES (GETAID)

*Hôpital Rothschild, Paris; [‡]INSERM U 263, Paris; [§]Hôpital Saint Antoine, Paris; ^{||}Hôpital Saint Louis, Paris; [¶]Hôpital Régional, Lille; [#]Hôpital Henri Mondor, Créteil; ^{**}Hôpital G. et R. Laennec, Nantes; ^{††}Hôpital Charles Nicolle, Rouen; ^{§§}Hôpital Sud, Lyon; ^{|||}Hôpital Universitaire, Paris; ^{¶¶}Hôpital Bichat, Paris; ^{###}Hôpital Trousseau, Tours; ^{***}Hôpital Saint Eloi, Montpellier; ^{†††}Hôpital Nord, Marseille; ^{§§§}Hôpital René Dubos, Pontoise; ^{||||}Hôpital Saint André, Bordeaux; ^{¶¶¶}Hôpital Nord, Amiens, France

Methods: To assess the efficacy and safety of slow-release mesalamine in **maintaining remission in Crohn's disease**, 161 patients with inactive disease were randomized to receive either Pentasa (2 g/day) or placebo in a 2-year double-blind, multicenter trial. Two strata were defined according to the duration of their remission: <3 months (n = 64) or 3-24 months (n = 97), presumed to be high and a low relapse risk strata, respectively.

Oral Mesalamine (Pentasa) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study

JEAN-PIERRE GENDRE,* JEAN-YVES MARY,[‡] CHRISTIAN FLORENT,[§] ROBERT MODIGLIANI,^{||}
JEAN-FRÉDÉRIC COLOMBEL,[¶] JEAN-CLAUDE SOULÉ,[#] JEAN-PAUL GALMICHE,**
ERIC LEREBOURS,^{††} LOUIS DESCOS,^{§§} JEAN-MICHEL VITEAU,^{|||} EMMANUEL RENÉ,^{¶¶}
EDOUARD-HENRI METMAN,^{###} PHILIPPE BORIES,^{***} ALAIN BREMONDY,^{†††} MICHEL BOUVRY,^{§§§}
HERVÉ LAMOULIATTE,^{|||||} JEAN-LOUIS GINESTON,^{¶¶¶} and the GROUPE D'ETUDES
THÉRAPEUTIQUES DES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DIGESTIVES (GETAID)

Results: The probability of relapse was higher in the short-remission placebo group than in the three other groups ($p < 0.003$), showing there was a significant benefit from Pentasa in the high relapse risk stratum. In this stratum, the **2-year ongoing remission** rate was of **29% ± 9%** and **45% ± 11%** (mean ± SD) in the **placebo** and **Pentasa** groups, respectively. The incidences of side effects were similar in both groups.

Conclusions: Pentasa (2 g/day for 2 years) is a **safe and effective** maintenance treatment for Crohn's disease when given within 3 months of achieving remission.

PRACTICE GUIDELINES

Management of Crohn's Disease in Adults

Stephen B. Hanauer, M.D., William Sandborn, M.D., and

The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; and Mayo Medical School, Rochester, Minnesota

Mild–Moderate Active Disease

Ileal, ileocolonic, or colonic disease is **treated** with an oral aminosalicylate (**mesalamine 3.2–4 g or sulfasalazine 3–6 g daily in divided doses**).

Alternatively, metronidazole 10–20 mg/kg/day may be effective in a proportion of patients not responding to sulfasalazine. Ciprofloxacin 1 g daily is equally effective to mesalamine, and controlled ileal release budesonide may become an available alternative in the near future.

PRACTICE GUIDELINES

Management of Crohn's Disease in Adults

Stephen B. Hanauer, M.D., William Sandborn, M.D., and

The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; and Mayo Medical School, Rochester, Minnesota

Maintenance Therapy

Corticosteroids should not be used as long-term agents to prevent relapse of Crohn's disease. Azathioprine/mercaptopurine have demonstrable maintenance benefits after inductive therapy with corticosteroids.

Mesalamine or azathioprine/mercaptopurine **should be considered** after ileocolonic resections to reduce the likelihood of symptomatic recurrence.

Advances in the Management of Crohn's Disease: Economic and Clinical Potential of Infliximab

*Stephen B. Hanauer, MD,¹ Russell D. Cohen, MD,¹
Russell V. Becker, III, MA,² Leanne R. Larson, MHA,² and
Mary Glenn Vreeland, MHA, RRA²*

¹Section of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois, and ²ClinTrials Ovation, Highland Park, Illinois

...Earlier reports on the costs of managing this disease estimated the average annual medical costs per patient at \$9197, with the total annual cost of illness estimated to exceed \$1.7 billion. Hospitalizations and surgeries represented 80% of these costs. Additional analyses have been conducted for this review to reflect more current treatment patterns. Assuming that proven increases in response and remission rates lead to diminished disease severity, **infliximab can be expected to reduce the number of hospitalizations and surgeries in moderately to severely ill patients, with substantial cost savings.** Moreover, improvement in disease status and quality of life may allow Crohn's disease patients to lead more productive lives.

ORIGINAL ARTICLES

Oral Pentasa in the Treatment of Active Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

STEPHEN B. HANAUER* and ULF STRÖMBERG[†]

*University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; and [†]Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, Lund, Sweden

3 trials, here referred to as Crohn's I, II, and III respectively, fulfilled the selection criteria. They were multicenter trials and took place in Canada and the United States. **The total numbers of patients were 304** in the Pentasa 4-g/day treatment groups and 311 in the placebo groups.

*I. Singleton JW, **Hanauer SB**, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, Krawitt EL. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16 week trial. Gastroenterology 1993;104:1293–1301.*

II. Nordic Research Inc. Clinical research report: efficacy and safety of oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease (Crohn's II). October 23, 1991.

III. Hoechst Marion Roussel Inc. Clinical study report: efficacy and safety of oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease (Crohn's III). January 28, 1997.

ORIGINAL ARTICLES

Oral Pentasa in the Treatment of Active Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

STEPHEN B. HANAUER* and ULF STRÖMBERG[†]

*University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; and [†]Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, Lund, Sweden

Results:

For the intent-to-treat patients in the **Pentasa groups**, the overall mean **reduction of the CDAI** from baseline to the final visit was **63 points**. The corresponding CDAI change in the **placebo groups** was **45 points**; **the net difference was 18 points**.

ORIGINAL ARTICLES

Oral Pentasa in the Treatment of Active Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

STEPHEN B. HANAUER* and ULF STRÖMBERG[†]

*University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; and [†]Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, Lund, Sweden

Conclusions:

The meta-analysis of 3 large, double-blind, randomized studies in the treatment of active Crohn's disease confirms that **Pentasa** 4 g/day is **superior to placebo** in reducing the CDAI but the **clinical significance of the magnitude of this difference is not clear.**

Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease

[Wee-Chian Lim](#), [Yongjun Wang](#), [John K MacDonald](#), and [Stephen Hanauer](#)

Authors' conclusions

Sulfasalazine is only modestly effective with a trend towards benefit over placebo and is inferior to corticosteroids for the treatment of mildly to moderately active Crohn's disease. Olsalazine and low dose mesalamine (1 to 2 g/day) are not superior to placebo. High dose mesalamine (3.2 to 4 g/day) is not more effective than placebo for inducing response or remission. However, trials assessing the efficacy of high dose mesalamine (4 to 4.5 g/day) compared to budesonide yielded conflicting results and firm conclusions cannot be made. Future large randomized controlled trials are needed to provide definitive evidence on the efficacy of aminosalicylates in active Crohn's disease.



[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2016 Sep; 2016(9): CD003715.

PMCID: PMC6457838

Published online 2016 Sep 28.

PMID: [27681657](#)

doi: [10.1002/14651858.CD003715.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub3)

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease

Monitoring Editor: [Anthony K Akobeng](#), [Dongni Zhang](#), [Morris Gordon](#), [John K MacDonald](#),
and Cochrane IBD Group

Sidra Medical & Research Center, PO Box 26999, Doha Qatar

Authors' conclusions

We found no evidence in this review to suggest that oral 5-ASA preparations are superior to placebo for the maintenance of medically-induced remission in patients with Crohn's disease. Additional randomised trials may not be justified.

Trends of 5-Aminosalicylate Medication Use in Patients With Crohn Disease

Mohamed Noureldin, MBBS, MS,^{*,†,‡} Shirley Cohen-Mekelburg, MD, MS,^{§,*,‡} Asadullah Mahmood, MBBS,[†] Ryan Stidham, MD, MSc,^{*,‡} Peter D.R. Higgins, MD, PhD,^{*} Shail Govani, MD, MS,[¶] Amar R. Deshpande, MD,^{||} and Akbar K. Waljee, MD, MSc^{*,§,**,⊙} Ann Arbor, Michigan, USA

Annual Rates (%) of 5-ASA Prescriptions in Patients With CD

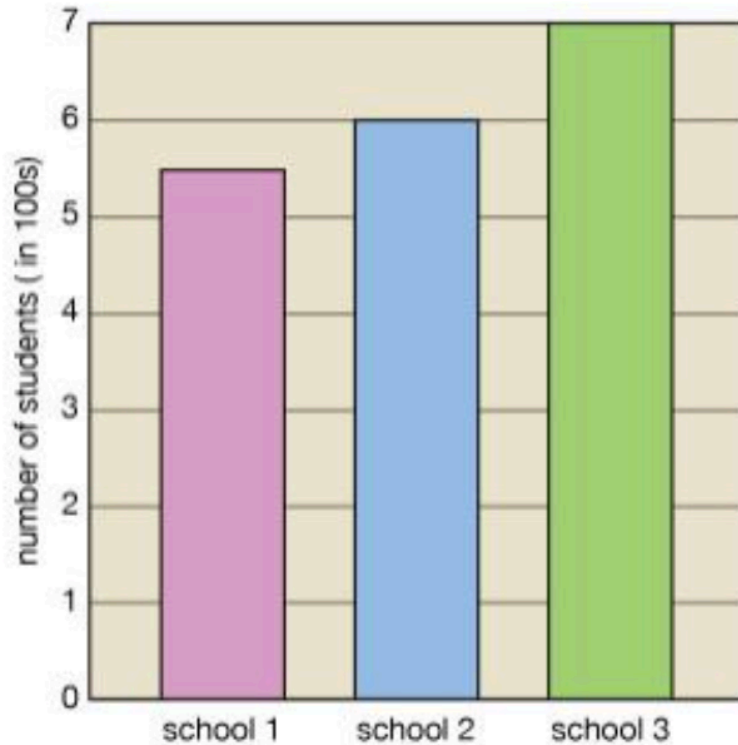
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Absolute % Change	<i>P</i>
Total patients	n = 37,224	n = 21,389	n = 21,727	n = 20,029	n = 16,171	n = 16,264		
Mesalamine (n, %)	14,392 (38.66)	7685 (35.93)	7422 (34.16)	6253 (31.22)	4612 (28.52)	4319 (26.56)	-12.1	<0.01
Sulfasalazine (n, %)	1311 (3.52)	717 (3.35)	693 (3.19)	605 (3.02)	425 (2.63)	491 (3.02)	-0.5	<0.01
Balsalazide (n, %)	551 (1.48)	256 (1.2)	221 (1.02)	180 (0.9)	185 (1.14)	196 (1.21)	-0.27	0.37
Olsalazine (n, %)	78 (0.21)	31 (0.14)	21 (0.1)	17 (0.08)	6 (0.04)	7 (0.04)	-0.17	<0.01
Any 5-ASA (n, %)	15,972 (42.91)	8480 (39.65)	8193 (37.71)	6904 (34.47)	5094 (31.5)	4886 (30.04)	-12.87	<0.01

Yıllar içerisinde 5-ASA kullanımında azalma...

There are three kind of lies: ‘Lies, damned lies, and statistics.’

Benjamin Disraeli

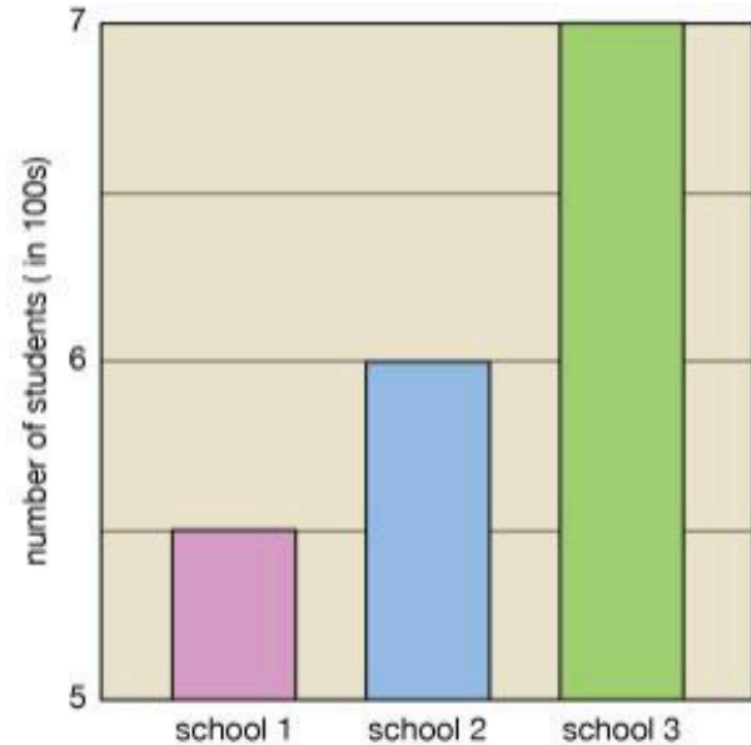
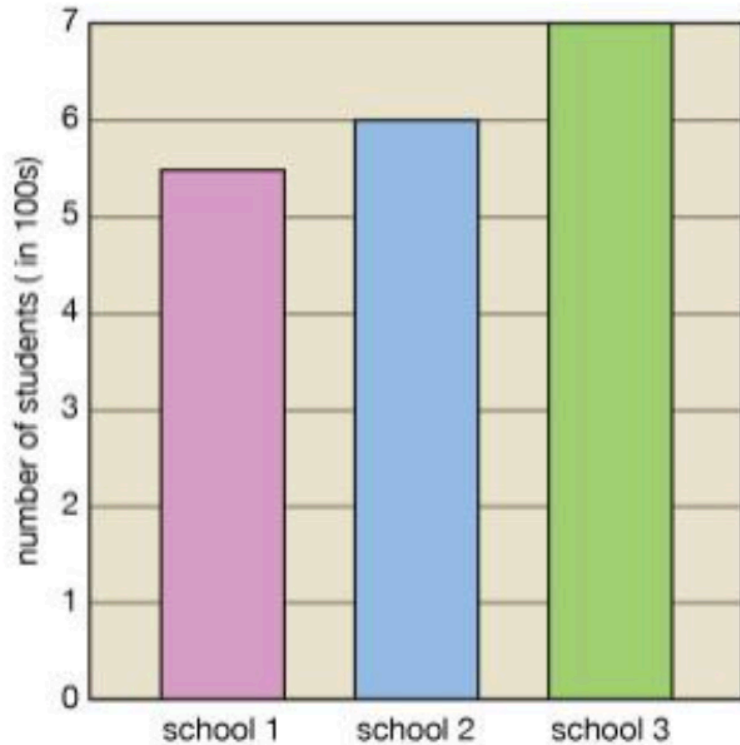
Yanıltıcı grafikler: ölçek ve aralık



There are three kind of lies: ‘Lies, damned lies, and statistics.’

Benjamin Disraeli

Yaniltıcı grafikler: ölçek ve aralık



There are three kind of lies: 'Lies, damned lies, and statistics.'

Benjamin Disraeli

Meta-analyses often combine studies of different design, different patient populations, different primary endpoints, and even different formulations of the same drug, and therefore **meta-analyses** may be **less reliable** in their conclusions. And also **meta-analyses may not clarify any situation**, possibly because they combine studies of different design.

Meta-analyses should be considered, but their limitations must be recognized. On this basis, **I believe mesalamine does have a role to play in treating patients with CD and should be employed as a first-line therapy.**

The use of 5-aminosalicylate for patients with Crohn's disease in a prospective European inception cohort with 5 years follow-up – an Epi-IBD study

United European Gastroenterology
Journal

2020, Vol. 8(8) 949–960

© Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/2050640620945949

journals.sagepub.com/home/ueg



Johan Burisch¹ , Daniel Bergemalm², Jonas Halfvarson²,
Viktor Domislovic³ , Zeljko Krznaric^{3,4}, Adrian Goldis⁵,
Jens F Dahlerup⁶, Pia Oksanen^{7,8}, Pekka Collin⁸,
Luisa de Castro^{9,10}, Vicent Hernandez^{9,10}, Svetlana Turcan¹¹,
Elena Belousova¹², Renata D'Inca¹³, Alessandro Sartini¹⁴ ,
Daniela Valpiani¹⁴, Martina Giannotta¹⁵, Ravi Misra¹⁶,
Naila Arebi¹⁶, Dana Duricova^{17,18}, Martin Bortlik^{17,18}, Kelly Gatt¹⁹,
Pierre Ellul¹⁹, Natalia Pedersen²⁰, Jens Kjeldsen²¹,
Karina W Andersen²², Vibeke Andersen^{22,23},
Konstantinos H Katsanos²⁴, Dimitrios K Christodoulou²⁴,
Shaji Sebastian^{25,26}, Luisa Barros²⁷, Fernando Magro^{27,28} ,
Jóngerð MM Midjord²⁹, Kári R Nielsen²⁹, Riina Salupere³⁰,
Hendrika AL Kievit³¹, Gediminas Kiudelis³²,
Juozas Kupčinskas^{32,33}, Mathurin Fumery³⁴,
Corinne Gower-Rousseau^{35,36}, Ioannis P Kaimakliotis³⁷,
Doron Schwartz³⁸, Selwyn Odes³⁹, Laszlo Lakatos⁴⁰,
Peter L Lakatos^{41,42}, Ebbe Langholz⁴³, Pia Munkholm¹ and
for the Epi-IBD group

The use of 5-aminosalicylate for patients with Crohn's disease in a prospective European inception cohort with 5 years follow-up – an Epi-IBD study

- Çalışmaya alınan **Crohn** hasta sayısı **488**
- Tanı anından itibaren ortalama takip 28 ay (6-60 ay)
- Takip süresi içerisinde 292 hasta **(%60) 5-ASA** kullandı
 - Sadece 5-ASA alan (**monoterapi**) hasta sayısı 78 (**%27**)
 - Monoterapi alan hastaların sadece 9 tanesi (%12) hastaneye yatış, cerrahi, striktür veya penetran hastalık geliştirdi
 - 5-ASA ile tedavi edilen diğer 214 **(%73)** hastada ise **ilave ilaç ve tedavilere** ihtiyaç duyuldu;
 - **İmmunomodulator: 75 hasta** (%26),
 - **biyolojikler 49 hasta** (17%),
 - **cerrahi 38 hasta** (13%)

The use of 5-aminosalicylate for patients with Crohn's disease in a prospective European inception cohort with 5 years follow-up – an Epi-IBD study

Bu çalışmanın önemli ve/veya yeni bulguları:

- CH'nin büyük bir bölümü 5-ASA ile tedavi edilmektedir
- Hastaların çoğu tanıdan hemen sonra veya steroid ile remisyon sağlandıktan sonra 5-ASA almakta olup, daha sonra yanıtız olgularda diğer tedavilere geçiş yapılmaktadır
- Çalışma süreci boyunca bir hasta grubu sadece 5-ASA ile tedavilerini sürdürdü, bu hasta grubu;

- daha yaşlı hastalar
- tanı anında daha az komplike olan hastalar
- daha hafif hastalık seyri gösterenler

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame etkili değildir
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz daha az etkilidir
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. 5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur

2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu gerekli değildir

- **Topikal formülasyonların faydalarını gözden kaçırmak bir tür yetersiz tedavidir**
- Oral ve topikal 5-ASA kombinasyonu ÜK'de hem remisyon indüksiyonu ve hem de idamesinde daha etkilidir
- Sadece proktit değil, yanısıra sol kolon ve yaygın tutulum gösteren olgularda da kombinasyon tedavisi daha etkili

Safdi M, et al. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1867-1871

Travis SP, et al. J Crohns Colitis 2008; 2: 24-62

Marteau P, et al. Gut 2005; 54: 960-965

2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu gerekli değildir

Proctitis

ECCO statement 11A

...**Combining** topical mesalamine with oral mesalamine or topical steroids is **more effective**

Left-sided ulcerative colitis

ECCO statement 11C

...an aminosalicylate enema ≥ 1 g/day [EL1] **combined** with oral mesalamine ≥ 2.4 g/day [EL1], which is **more effective** than oral or topical aminosalicylates, or topical steroids alone

Extensive ulcerative colitis

ECCO statement 11E

Mild to moderately active **extensive ulcerative** colitis **should** initially **be treated** with an aminosalicylate enema 1 g/day **combined** with oral mesalamine ≥ 2.4 g/day

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame etkili değildir
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu gerekli değildir
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz daha az etkilidir
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. 5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur

3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz daha az etkilidir

- 5-ASA cevabı ile ilacın doku konsantrasyonları korelasyon gösterir ve tedavi cevabını öngörebilir
- Günde 3 kez 800mg Asacol alan hastalarla, tek doz 2400mg alan hastalarda ortalama 5-ASA konsantrasyonu <%10'un altındadır*
- **Günde tek doz mesalamin ile 3 doz alan hastaların serum, idrar, fekal ve rektal dokudaki konsantrasyonları benzerdir****

**Parakkal D, et al. World J Gastroenterol 2010; 16: 136-137*

***Hussain FN, et al. APT 2001; 15: 53-62*

Sonuç: Günlük 5-ASA, tek doz alındığında etkili

Kane S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 170-173

Kruis W, et al. Gut 2009; 58: 233-240

Dignass AU, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 762-769

3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz daha az etkilidir

Left-sided ulcerative colitis

ECCO statement 11C

...Once-daily dosing with mesalamine is as effective as divided doses

Extensive ulcerative colitis

ECCO statement 11E

...Once-daily dosing with mesalamine is as effective as divided doses

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame **etkili değildir**
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz **daha az etkilidir**
4. **Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir**
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. 5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur

4. Biyolojik tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir

- Gerek anti-TNF, gerekse diğer biyolojik ajan kullanırken hem ÜK ve CH'da ne remisyon indüksiyonunda ve ne de idamede 5-ASA kullanımının **katkısı yoktur**

*Singh S, et al. Am J Gastroenterol 2018;113:1197-1205.
Ma C, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2374-2376.
Loftus E, et al. Am J Gastroenterol 2019;114:S14-S15.
Feuerstein JD, et al. Gastroenterology. 2020;158:1450-1461*

4. Biyolojik tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir

	Continue 5-ASA	Discontinue 5-ASA	
	IR (95% CI), per 100 person-years	IR (95% CI), per 100 person-years	P value
United States Cohort			
New Steroid Use	29.8 (27.4 – 32.4)	29.4 (26.1 – 33.0)	0.12
Hospitalization	15.8 (14.1 – 17.6)	16.8 (14.5 – 19.5)	0.21
Surgery	2.9 (2.3 – 3.7)	3.2 (2.4 – 4.5)	0.35
Composite	42.8 (39.8 – 46.0)	43.9 (39.7 – 48.6)	0.13
Denmark Cohort			
New Steroid Use	17.9 (11.9 – 26.9)	19.5 (12.7 – 29.9)	0.63
Hospitalization	9.5 (5.7 – 15.8)	26.9 (18.4 – 39.2)	0.05
Surgery	8.1 (4.7 – 13.9)	11.8 (7.0 – 20.0)	0.80
Composite	39.1 (28.7 – 53.3)	47.1 (34.4 – 64.5)	0.63

4. İmmunosupressif tedavi (AZA) alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir

- ÜK hasta grubu; AZA monoterapi (34/70) veya olsalazine ile kombinasyon (36/70), 2 yıl süreyle takip
- **Klinik relaps oranları farklı değil** (26.2% vs 25%, $p = NS$)
- **Bununla beraber monoterapide tedavi uyumu daha fazla** (97% vs 85%, $p < 0.001$)*
- En az 6 ay süreyle remisyonunda olan ÜK hastalarında 4.3 yıl takip sonu AZA monoterapi ile 5-ASA ile kombinasyonun relaps açısından farkı yok (0.19 relapse/yıl vs 0.21/year/yıl, $p = 0.69$)**

*Mantzaris GJ, et al. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1122-1128.

**Campbell S, Ghosh S. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1297-1301.

4. İmmunosupressif tedavi (AZA) alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir

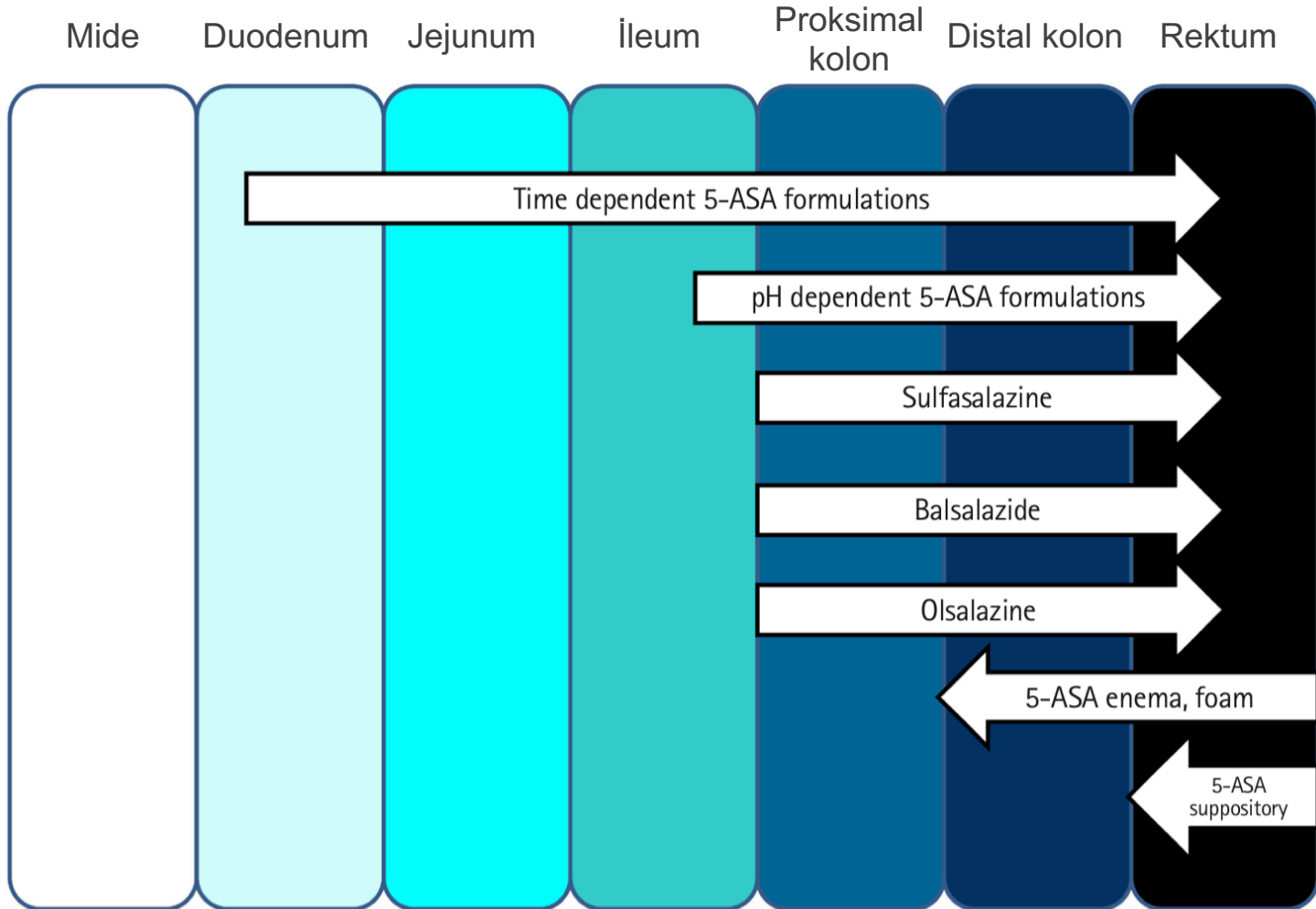
- Bununla beraber **5-ASA, tiopurin tedavisinin etkinliğini potansiyalize edebilir**
- Mesalazine aktif thiopurine metaboliti olan 6-thioguanine düzeylerini artırır (mekanizması tam bilinmemekle beraber)

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame **etkili değildir**
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz **daha az etkilidir**
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. 5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur

5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir

5-ASA: Preparatlar



5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir

Preparatlar	Ürün	Eriyebilirliği	Salınım yeri
Eudragrit S ile kaplı mesalamine	Asacol tb	pH>7	Distal ileum-kolon
Eudragrit L ile kaplı mesalamine	Salofalk tb	pH>6	İleum-kolon
Etilselüloz mikrogranüller ile kaplanmış mesalamine	Pentasa caps (tb)	Zaman kontrollü salınım	Jejunum-ileum-kolon
Sulfosalazine (5-ASA + sülfapridine)	Salazopyrin tb	Kolon bakterileri	Kolon
Eudragit L ve polimer matrix ile kaplı mesalamine	Apriso caps	pH>6	Terminal ileum-kolon
Hidrofilik-lipfilik matrix ile kaplı mesalamine	Lialda tb	pH>7	Kolon
Olsalazine (5-ASA + 5-ASA)	Dipentum caps	Kolon bakterileri	Kolon
Balsalazide (4-aminobenzoil B alanine + 5-ASA)	Colazal caps	Kolon bakterileri	Kolon

5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir

ÜK & 5-ASA'lar Arasında Geçiş Yapma

- Başlangıç 5-ASA tedavisine cevapsız hastalarda ne düşünülmeli?
- Başka sınıftan ilaca mı geçmeli, mesalazinler arasında mı geçiş yapılmalı?
 - Yüksek doz 5-ASA kullanımına rağmen aktif kalanlarda ilaç değişikliği etkili olabilir
 - **Mesalazinden SASP'ye geçişte %59, mesalazin formülasyonları arasında geçişte %33 ve SASP'den mesalazine geçişte %17 etkinlik**

5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir

ÜK & 5-ASA'lar Arasında Geçiş Yapma

- Belirli bir mesalazinle hastalığı stabil kalan hastalarda, hastalık kontrolü destabilize olabileceğinden preparasyonları **değiştirmemelidir**
- İlacı değiştirilen (mesalazinler arası) hastalarda **relaps riski 3.5 kat artmıştır**

I. 5-ASA: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. 5-ASA preparatları sadece ÜK'te etkili olup, CH'da gerek remisyon indüksiyonu ve gerekse de idame **etkili değildir**
2. Her bir tedavi kendi başına benzer şekilde etkili olduğundan, oral + topikal 5-ASA kombinasyonu **gerekli değildir**
3. Toplam 5-ASA dozu günde en az iki defada alınmalıdır, günlük tek doz **daha az etkilidir**
4. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanımına devam edilmelidir
5. Tüm 5-ASA formülasyonları aynı (benzer) etkiye sahiptir
6. **5-ASA formülasyonlarının yen etkisi yoktur**

6. 5-ASA formülasyonlarının yan etkisi yoktur

İlaçlar ve Yan Etkiler

Sulfasalazin

- Doza bağlı

- Bulantı, kusma
- Dispepsi
- Baş ağrısı
- Folat eksikliği
- Anormal semen kalitesi

- Doza bağlı olmayan

- Anafilaksi
- Ateş
- Pankreatit
- Kolitte alevlenme
- Agranülositosis, aplastik anemi, lökopeni, otoimmün hemoliz
- Hepatotoksisite
- Stevens-Johnson send.
- Pnömonitis
- SLE

5-ASA

- Doza bağlı

- **Nefrotoksisite**
- **Diyare** (olsalazine bağlı)

- Doza bağlı olmayan

- Ateş
- Raş
- Cilt döküntüleri
- Pankreatit
- Hepatotoksisite
- **Kolitte alevlenme**
- Perikardit

6. 5-ASA formülasyonlarının yan etkisi yoktur

- **Böbrek hastalığı** aynı zamanda **İBH'nin birincil komplikasyonu** olabilir:
 - *nefrolitiazis*
 - *fistülizasyon*
 - *sekonder amiloidoz*
 - *protein kaybettirici nefropati*
 - *üriner obstrüksiyon*
 - *glomeruler hastalık*
 - *böbrek yetmezliği*
- 5-ASA tedavisi verilen hastalara başlangıçta böbrek fonksiyonları bakılmalı (eGFR), sonra 2-3 ayda bir, daha sonra **yıllık** kontrol
- AZA/6-MP birlikte kullanımında toksisite riski var, lökosit sayısı takibi, doz ayarlaması gerekebilir

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA, 6-MP ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir

- Klinik çalışmaların sonuçlarına göre en etkili dozlar; AZA için 2.0-3.0 mg/kg/gün ve 6-MP için 1.0-1.5 mg/kg/gün
- Bu ilaçlarla maksimum doza ulaşmadan farklı bir gruba ait ilaçlara (örn.biyolojiklere) **geçilmemelidir**

Derijks LJ, et al. APT 2006; 24: 715-729

Gisbert JP, et al. Dig Dis Sci 2007; 52: 1262-1269

Lichtenstein GR, et al. Gastroenterology 2006; 130: 940-987

Prefontaine E, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD000067

- 2mg/kg AZA cevap vermeyen hastalarda dozun 2.5mg/kg çıkartılmasıyla cevap elde edilebilir*

**Rayner CK, et al. APT 2004; 20(1):65-71*

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir

Thiopurinler: Potansiyel Tedavi Stratejileri

- a. Düşük dozda 6-MP/AZA kullanılması
- b. Düşük dozlarda 6-MP/AZA başlanması ve hedef doza ulaşıncaya kadar dozun arttırılması
- c. Direkt olarak tam dozda başlanması
- d. Direkt olarak tam dozda başlanması ve sonrasında 6-TG düzeylerine bakarak dozun titre edilmesi
- e. Düşük dozda başlanması ve 6-TG düzeylerine göre dozun titre edilmesi
- f. İn vitro TPMT enzim aktivitesinin değerlendirilerek (veya TPMT genotipinin bakılması sonrası) tedavinin planlanması
- g. Beyaz küre sayısına bakarak 6-MP/AZA düzeylerinin titre edilmesi

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. **AZA, 6-MP ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)**
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)

- CH'da olduğu gibi ÜK hastalarında da steroidsiz remisyon sağlamada thiopurinler etkilidir (NNT=5)

Gisbert JP, et al. APT 2009; 30: 126-137
Gisbert JP, et al. APT 2008; 28: 228-238

- İBH tedavisinde immunomodülatörlerin kullanılması (esas olarak da **AZA**), ÜK'te mortalitede %50 azalma ile birlikte dir

Hutfless SM, et al. Gastroenterology 2007; 133: 1779-1786

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir

Thiopurinlerin kesilmesi

AZA tedavisi ile uzun süreli remisyonda olan **ÜK** hastaları:

- AZA kesilmesini takiben 1.yıl relaps oranı %61
- AZA tedavisi sürdürülenlerde relaps oranı %31

Hawthorne AB, et al. BMJ 1992;305: 20–22.

Remisyonda (>3 yıl) **Crohn** hastaları:

	<u>18.ay relaps</u>	<u>3.yıl relaps</u>	<u>5.yıl relaps</u>
İmmunmodülatör (AZA) tedavi devam ediyor	%8	%11.2	%13.1
İmmunmodülatör (AZA) tedavi kesilen grup	%21	%52.8	%62.7

Relaps oranı **Cochrane meta-analiz**: AZA grubunda %13, AZA kesilen grupta %32

3. Hasta remisyonunda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir

Thiopurinlerin kesilmesi

- **ÜK**'li hastalarda AZA kesilmesi sonrası relaps gösterenlerde relapsı öngörebilen faktörler:
 - Sürekli remisyonunda olmayan hastalar
 - Yaygın (extensive) koliti olanlar
 - AZA ile kısa süreli (3-6 ay) tedavi olanlar
- AZA tedavisi altındaki **CH**'da AZA kesilmesi anında;
 - CRP ≥ 20 mg/L
 - Hgb < 12 g/dl
 - Mutlak nötrofil sayısı $4 \times 10^9 / \text{mm}^3$ olan hastalar riskli

Thiopurinleri Ne Kadar Süreyle Kullanalım?

- Hastalığın genetik ve kronikliği dikkate alındığında sadece 2 nedenle kesilebilir:
 1. Etkisinin zamanla kaybolması
 2. Faydasından daha fazla zararlarının ortaya çıkması

...in the extensive data available from registries as TREAT* and other recent safety studies, **AZA is not associated with increased mortality** as an independent factor, and there is no increase in mortality.

...withdrawal of immunomodulator monotherapy (AZA or MTX) is associated with a **substantial risk of relapse** both in patients with **CD** and those with **UC**, even among patients who have achieved long-term remission.

Thiopurinleri Ne Kadar Süreyle Kullanalım?

- Uygun endikasyonda tek başına kullanıldığında, **remisyonu sürdürdüğü sürece AZA tedavisi sürdürülmelidir**

(bu süre yıllar sürse de- ciddi yan etkiler ortaya çıkmadıkça-)

*“No safe number of years has been determined after which thiopurins can be withdrawn without risk of relapse...”, and “azathioprine works when you take it (and you take it enough amount of it), **so do not stop AZA** (and give it soon)”*

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. **AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir**
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında thiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir

AZA'a bağlı yan etkiler

Kısa süreli

toksisite

- Bulantı (sindirim s. ile ilgili YTE)
- Hipersensitivite

Orta süreli

toksisite

- Miyelotoksisite
- Hepatotoksisite
- Enfeksiyona yatkınlık

Uzun süreli

toksisite

- Karsinogenezis

4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında thiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir

Kısa süreli yan etkiler

Gastrointestinal yan etkiler-bulantı

- İlacı alma zamanının değiştirilmesi (sabah almak yerine günün ilerleyen saatlerinde veya gece almak), tok karına almak
- **AZA yerine MP vermek**
- Tedaviye düşük dozda başlayıp tedrici olarak dozu artırmak
- Allopurinola geçiş yapmak, antiemetik ilave etmek
- Bulantı ile birlikte ateş, myalji veya artralji olması → hipersensitivite reaksiyonu

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

5. AZA'a bağlı kc anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine thiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır

Orta süreli yan etkiler

Hepatotoksisite

- Hafif KCFT bozukluğu nadir değil, klinik sorun oluşturmaz
- Şiddetli hepatotoksisite nadir
- Kc hasarı 2 şekilde görülür:
 1. Akut idiyosenkratik ilaca bağlı kc hasarı (DILI)
 - a. Kolestatik
 - b. Hepatoselüler
 2. Nodüler rejeneratif hiperplazi

5. AZA'a bağlı kc anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine thiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır

Orta süreli yan etkiler

Hepatotoksisite

- Tedavi:
 1. Kc testlerinde hafif bozulma nadir değil, tedavi değişikliği gerektirmez
 2. AZA tedavisinin herhangi bir aşamasında ciddi karaciğer hasarının çeşitli şekilleri daha nadir görülebilir
 3. Herhangi bir kc lab anormalliğinin saptanması, daha detaylı değerlendirme ve testlerin yakın takibini gerektirir, anormalliği devam eden hastalarda doz azaltılması veya ilacın durdurulması gerekebilir

AZA'a Bağlı Yan Etkiler

Yan etki	Tip	Sıklık ve zaman	Takip/Saptama
Lökopeni	Doza bağımlı	%10, her zaman	CBC, (6-TGN)
Agranulositoz	Doza bağımlı	%0.3, 4-8 hafta içerisinde	CBC, (TPMT aktivitesi)
GI intolerans	+/- Doza bağımlı	%5-20, 6-8 hafta "	Hasta bildirimini
Hepatit	Doza bağımlı	%15-28, her zaman, ancak zamanla daha sık	KCFT, (6-MMP)
Pankreatit	Doza bağımlı	%3-15, 3 ay içerisinde	Lipaz
Flu-like sendrom	Doza bağımlı	%5, 2 hafta içerisinde	Hasta bildirimini, ateş
Rash	Doza bağımlı	%4, 3 hafta içerisinde	Hasta bildirimini, FM

II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir

- TPMT genotip/fenotipi tiopurinlerle tedavi edilen İBH hastalarında myelotoksisiteyi öngörmez

Campbell S, et al. APT 2002; 16: 389-398

Gearry RB, et al. APT 2003; 18: 395-400

Sayani FA, et al. Can J Gastroenterol 2005; 19: 147-151

De Ridder L, et al. APT 2006; 23: 1137-1141

Gilissen LP, et al. Dig Liver Dis 2007; 39: 182-186

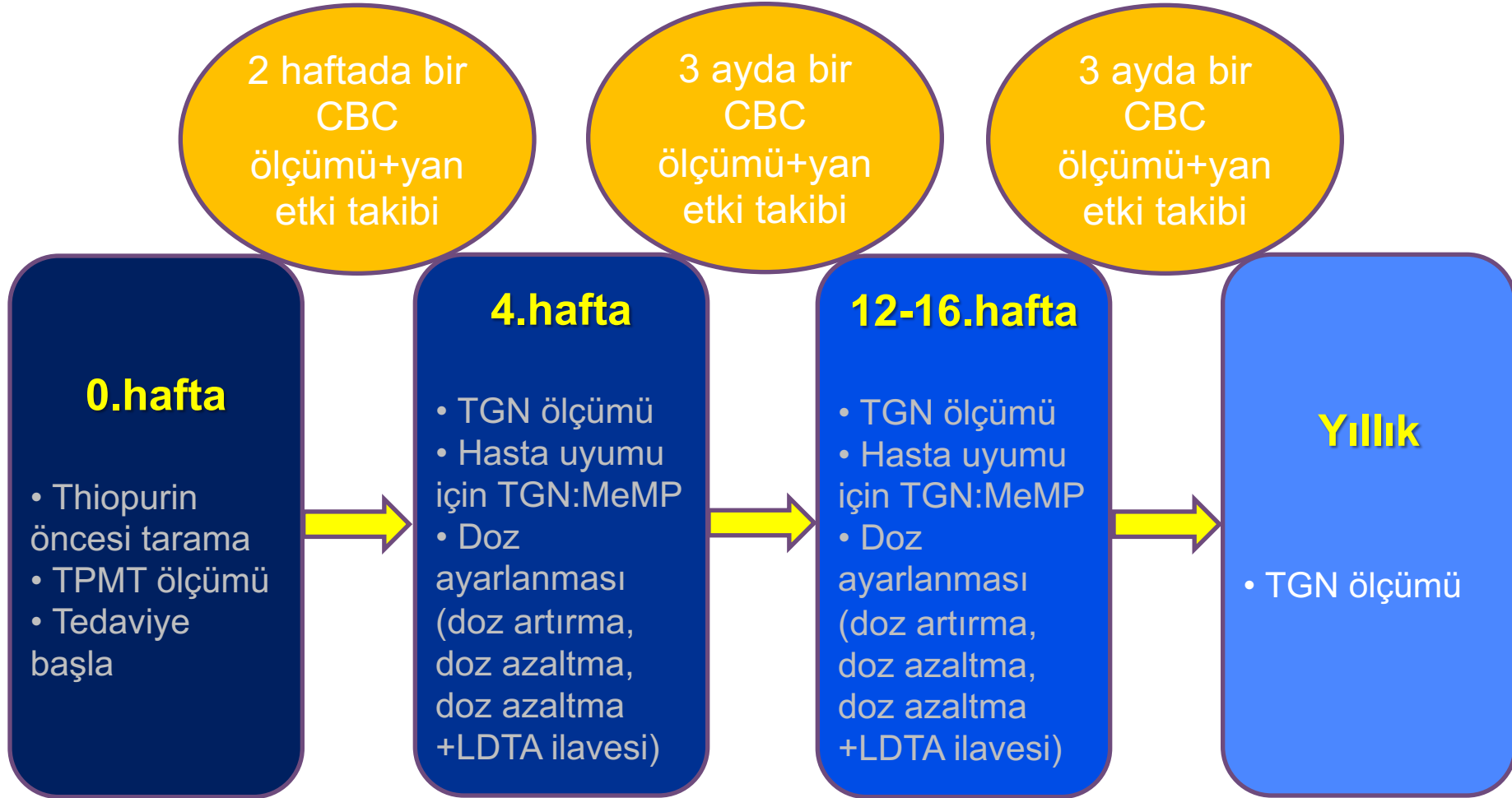
- AZA miyelotoksisitesinden TPMT aktivitesi ile ilişkili olmayan birçok faktör (örn.çevresel ve farmakolojik) sorumludur

- **Thiopurin alan ve miyelotoksisite gelişen 4 hastadan sadece 1'inde orta düzeyde TPMT saptanırken, 3'ünde yüksek düzeyde bulunmuş**

Gisbert JP, et al. Hepatogastroenterology 2006; 53: 399-404

- **Thiopurin alan hastalarda sistematik kan kontrollerinin (tam kan sayımı; başlıca lökosit sayımı) yapılması gerekir**

Thioguaninin Nükleotidleri ve Kan Testlerini Ne Zaman Yapalım?



II. Thiopurinler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

1. CH için doğru AZA dozu 1-2 mg/kg'dır, daha yüksek dozlar daha etkili değildir ve artan yan etkilerle ilişkilidir
2. AZA 6-MP, ÜK'te etkisizdir (veya CH'dan çok daha az etkilidir)
3. Hasta remisyonda ise, birkaç yıl sonra AZA kesilmesi önerilmelidir
4. AZA'a bağlı olarak sindirim s. intoleransı gelişen İBH hastalarında tiopürin ilaçları kesin olarak kesilmelidir
5. AZA'a bağlı karaciğer anormallikleri tespit edilirse her zaman durdurulmalı ve bunun yerine tiopürin dışı tedavi kullanılmalıdır
6. Tiopurin metiltransferaz fenotipi/genotipi normal ise sistematik kan kontrolleri yapılmayabilir
7. **Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi**

7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

- Geçmişte, çalışmalar, thiopurin kullanımı ile olumsuz gebelik sonuçlarını tanımlamıştır (örn. spontan düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığının artması)*

*Cleary BJ and Kallen B. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009; 85: 647–654.
Norgard B, et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 827–834.*

- **Bununla birlikte, bu çalışmalar hamilelik sırasında hastalık aktivitesini hesaba katmamıştır**
- **Hamilelik sırasında hastalık alevlenmesi erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini artırır**
- Daha yakın tarihli kontrollü çalışmalar, hamilelik sırasında thiopürin kullanımı durumunda olumsuz gebelik sonuçları riskinde artış **olmadığını** göstermiştir**

*McConnell RA and Mahadevan U. Inflamm Bowel Dis 2016; 22: 213–223.
Casanova MJ, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 433–440.
Coelho J, et al. CESAME Study. Gut 2011; 60: 198–203.
Shim L, et al. J Crohns Colitis 2011; 5: 234–238.*

7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

- Hamilelik sırasında aktif metabolit 6-tiyoguanin plasentayı geğer, ancak **ön ilaçlar azatioprin ve 6-merkaptopurin geğmez *****

*Jharap B, et al. Gut 2014; 63:451–457.
Saarikoski S and Seppala M. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 1100–1106.*

- Anne karnında thiopurine maruz kalan ve 6 yaşına kadar normal büyüme ve gelişme gösteren çocuklar bildirilmiştir (Hollanda takip çalışması)****

de Meij TG, et al. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 38–43.

- Halen devam eden «Prospective PIANO registry» tiopurinlere maruz kalan 337 gebelik arasında konjenital anomaliler veya gebelik komplikasyonları riskinde herhangi bir artış **gözlemlenmemiştir*******

Mahadevan U, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy [abstract 865]. Gastroenterology 2012; 142 (issue 5, suppl 1): S-149.

7. Hamilelik veya hamile kalma isteği nedeniyle azathioprin kesilmesi

- Anti-TNF ajanı ile kombinasyon tedavisinin kullanıldığı uzun süreli remisyon durumunda, thiopurinin gebe kalmadan önce kesilmesi düşünölebilir, ancak hastanın ilaç öyküsü ve hastalık şiddeti daima dikkate alınmalıdır

III. Kortikosteroidler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

- KS'ler hem CH hem de ÜK'te **remisyon indüksiyonu için etkilidir**, ancak ne geleneksel formda ne de budesonid olarak **idamede etkili değildirler**
- Enfeksiyon, avasküler kemik nekrozu, duygudurum bozukluğu, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen baskılanması, osteoporoz, Cushingoid görünüm ve hipertansiyon gibi ciddi YTE vardır.
- İmmünomodülatörler ve biyolojik tedavilerle karşılaştırıldığında, uzun süreli KS kullanımı, artan morbidite ve mortalite için en büyük risk faktörü olmaya devam etmektedir.

III. Kortikosteroidler: Doğru Zannedilen Yanlışlar

- Tedavideki ilerlemelere rağmen, 1994-2008 yılları arasında tanıdan sonraki ilk 5 yılda İBH hastaları için steroide maruziyet riski **~%50**'de sabit kalmıştır.
- Bütün kılavuzlar, uzun süreli veya tekrarlayan KS tedavilerinden kaçınılması gerektiğini vurgular ve **KS'e bağımlı** hastaların veya **yılda birden fazla steroid** alanlara **tedavi artışı** önerir
- **Perianal Crohn** hastalığı olan hastalarda fistül yönetiminde apse oluşumu ve sepsis riski nedeniyle **kullanılmamalıdır**

ÖZET

1. 5-ASA preparatları CH'da da başlangıç tedavisinde düşünülebilir
2. ÜK'in her formunda oral tedaviye ilave topikal tedavi düşünölmelidir
3. Biyolojik (immunosupressif) tedavi alırken 5-ASA kullanılmamalıdır
4. 5-ASA cevapsızlarda farklı gruptan 5-ASA geçişi yapılabilir
5. AZA, hem ÜK ve hem de CH'da 2-2.5mg/kg dozunda verilmelidir
6. AZA etki ettiği sürece kullanılmalıdır
7. Hamilelik veya hamile kalma isteği durumunda AZA kesilmemelidir
8. KS'ler (budesonid de dahil) idamede kullanılmamalıdır (keza perianal ve fistöl tedavisinde de KS'ler kullanılmamalıdır)