

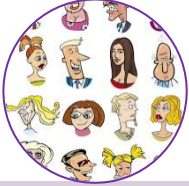
İBH Tedavisinde Anti-TNF Ajanların Optimizasyonu

Prof. Dr. Ömer Sentürk

Sunum Planı

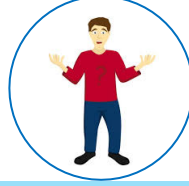
1. İBH: Genel bilgiler
2. İBH yönetiminde hedefler (klinik + endoskopik)
3. Biyolojik ajanları nasıl optimize edelim?
 - a. İBH tedavisinde standart doza göre, **daha yüksek doz** ve **daha sık aralıklarla** biyolojik ajanların kullanımına ait klinik etkinlik nedir?
 - b. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının **başka bir ajana geçerek (switch)** yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
 - c. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **kanıta dayalı olarak klavuz var mı?**

Karşılanmamış ihtiyaçlar var...



Hastaların yaklaşık %65-80'inde remisyon sağlanamıyor¹

Remisyon elde edememe, cevap kaybı, steroid bağımlılığı sorun olmaya devam ediyor



Devam eden semptomlar hastaların QoL etkiliyor²

%60'ı hastalıkları nedeniyle işyerlerinde kendilerini stresli hissediyor



Mevcut tedaviler enfeksiyon riskini artırıyor³

Viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar nedeniyle ilave tedavilere ihtiyaç gerekebilir



Cerrahi gereksinimi ve cerrahi sonrası komplikasyonlar⁴

Hastaların %9-65'inde erken komplikasyonlar, 5 yıl içerisinde tekrar yatış riski %50

İBH Yönetimi

- Modern sağlık hizmetlerinde **bireyselleştirilmiş tıp** her geçen gün daha önemli hale geliyor
- **Bireyselleştirilmiş anti-TNF tedavi stratejileri** önemli bir araştırma alanıdır ve klinik uygulamada kademeli olarak çeşitli stratejiler uygulanmaktadır
- **Anti-TNF ajanları CH**'da toplam sağlık maliyetinin **%64**'ünü, **ÜK** ise **%31**'ini oluşturur (Hollanda)
- TDM tedavi optimizasyonunda önemli bir yaklaşımı oluşturmaktadır
- Tedavi optimizasyonunu yalnızca semptomlara ve biyolojik belirteçlere dayanarak yapma daha çok ilgi çekmektedir

İBH Tedavisinde Biyolojiklerin Etkinliğini Optimize Etmek İçin Önerilen Stratejiler

Strateji	Kanıt
Hasta seçimi - Hastalığın erken dönemi	B
Tedavi planı - İndüksiyon & İdame	B
Birlikte tedavi - Thiopurin - MTX	B C
Terapotik ilaç takibi - Reaktif testler - Proaktif testler	B C
Biyomarkır takibi - Proaktif CRP ölçülmesi	C

A= Birçok yüksek kaliteli çalışma, B= Orta kaliteli, kısıtlayıcı yanları bulunan birçok çalışma, C= Düşük kaliteli, birçok kısıtlayıcı tarafları bulunan çalışmalar

Biyolojik Tedavi Alan İBH Hastalarında Klinik Cevap Kaybının Olası Nedenleri

İBH ilişkili: İnflamatuvar	İBH ilişkili: Non-inflamatuvar	İBH ile ilişkisiz
<ul style="list-style-type: none">▪ Tedavi uyumsuzluğu▪ İmmunogenesiti (ADA)▪ İlaç klerensinde artma (dolaşımda düşük ilaç düzeyi)▪ Sitokin yolağında shift olması (TNF dışı ile sağlanan inflamasyon)	<ul style="list-style-type: none">▪ Striktür / fistül▪ Fonksiyonel / İBS overlap▪ Malignensi▪ Bakteriyel aşırı çoğalma▪ Safra tuzu malabsorpsiyonu	<ul style="list-style-type: none">▪ Enfeksiyon (<i>C.difficile</i>, <i>CMV</i>)▪ İskemi▪ İlaç (NSAİİ, AB)

İBH: Biyolojiklerin Optimizasyonu

1. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?
2. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (switch) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
3. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?
4. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (switch) maliyet etkinliği nedir?
5. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak klavuz var mı?

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?

Adalimumab

1. Sadece indüksiyon
2. İndüksiyon + **haftada** bir 40mg
3. İndüksiyon + **2 haftada** bir 40mg

56 hafta sonra değerlendirme:

- Sadece indüksiyon alan hastalara göre **idame verilenlerde** CDAI ve IBDQ'a göre **linik remisyon daha fazla**, atak oranı, hastaneye yatış ve cerrahi gereksinim daha az (**idame grupları arasında anlamlı farklılık yok**)

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?

Adalimumab

İndüksiyon tedavisinden sonra;

1. 2 haftada bir plasebo
2. 2 haftada bir **40mg** veya
3. 2 haftada bir **80mg idame**

Sonuç: Orta-şiddetli CH'da **idame tedavi verilen gruplarda** uzun süreli **linik remisyon oranları daha fazla...**

İdame grupları arasında fark **yok**

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?

Infliximab

Standart indüksiyon dozundan sonra:

1. 2.5 mg/kg doz artışı klinik semptomlar, biyomarkırlar ve/veya serum İFX konsantrasyonuna göre (*dose intensification strategy* -DIS1 grup-)
2. 5-10 mg/kg doz artışı klinik semptomlar, biyomarkırlar ve/veya serum İFX konsantrasyonuna göre (DIS2 grup)
3. 10 mg/kg, **sadece klinik bulgulara göre doz artışı** (kontrol grubu)

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?

Infliximab

Hastaların CDAI skorları, CRP, FK ve serum İFX düzeyleri bazalde ve tedavi esnasında da 2, 4, 6, 12 ve 14.haftalarda bakıldı, daha sonra 54.haftaya kadar her 4 haftada bir tekrarlandı.

Primer sonlanım noktası: Kortikosteroidsiz klinik remisyon (CDAI<150) (22-54 haftaları arası), 54.haftada ülser olmaması.

Primer sonlanım noktasına:

DIS1 grubunda 15 hastada (**%33**),

DIS2 grubunda 10 hastada (**%27**) ve

kontrol grubunda 16 hastada (**%40**) ulaşıldı ($p = .50$)

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait **linik etkinlik** nedir?

Infliximab

Aktif CH üzerinde yapılan bu prospektif çalışmada, semptom, biyomarkır ve serum ilaç düzeyi kombine edilerek yapılan doz artışının sadece semptomlara göre yapılan doz artışına göre kortikosteroidsiz klinik remisyon sağlamada üstün değil



An Accelerated Infliximab Induction Regimen Reduces the Need for Early Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis

David J. Gibson, Zaid S. Heetun, Ciaran E. Redmond, Kavin S. Nanda, Denise Keegan, Kathryn Byrne, Hugh E. Mulcahy, Garret Cullen, and Glen A. Doherty

Centre for Colorectal Disease, St Vincent's University Hospital and School of Medicine and Medical Science, University College Dublin, Dublin, Ireland

- **Hızlandırılmış rejim (HR):** 5mg/kg, 24 günde 3 doz
- **Standart rejim (SR):** 5mg/kg, 0, 2 ve 6.haftada 3 doz
- **İndüksiyon döneminde kolektomi oranları:** HR'de %6.7, SR'de %40 ($p = .039$)
- SR'de olanlar daha kısa sürede kolektomiye ihtiyaç duydu
- İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra idamede kolektomi oranları benzer
- Multivariate analizde indüksiyon tedavisini başarılı kılan 2 faktör; tedaviye başlandığındaki hastanın **albümin düzeyi** ($p = .003$) ve **hızlandırılmış rejim alma** ($p = .03$)

Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis

Shailja C. Shah, MD, Steven Naymagon, MD, Hinaben J. Panchal, MD, MPH, Bruce E. Sands, MD, MS, Benjamin L. Cohen, MD, and Marla C. Dubinsky, MD

Sonuçlar	Standart doz IFX	Yüksek doz IFX	p değeri
	(SD) n=120	(HD) n=26	
30.gün kolektomi n (%)	21 (17.5)	4 (15.4)	0.53
90.gün kolektomi n (%)	27 (22.5)	6 (23.1)	0.57
1.yıl kolektomi n (%)	34 (28.3)	7 (26.9)	0.55
Hızlandırılmış (accelerated) IFX doz n (%)	22 (18.3)	0	0.01
Komplikasyon n (%)	52 (43.3)	5 (19.2)	0.02
Herhangi bir enfeksiyon komp. n (%)	39 (75)	2 (40)	0.007
Herhangi bir enfeksiyon dışı kompl. n (%)	32 (61.5)	3 (60)	0.10

HIGH VERSUS STANDARD ADALIMUMAB INDUCTION DOSING REGIMENS IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE UC: RESULTS FROM THE **SERENE- UC INDUCTION STUDY**

SERENE-UC: Faz 3 çalışma (double-blind, randomized multicenter study)

Yüksek & Standart ADA doz rejimi (indüksiyon ve idame tedavi)

Orta-şiddetli aktif ülseratif kolit (852 hasta)(512:340)

Yüksek doz rejim: 0, 1, 2 ve 3.hafta 160mg, 4. ve 6.haftalarda 40mg

Standart doz rejim: 0. 160mg, 2.hafta 80mg, 4 ve 6.haftalarda 40mg

HIGH VERSUS STANDARD ADALIMUMAB INDUCTION DOSING REGIMENS IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE UC: RESULTS FROM THE **SERENE- UC INDUCTION STUDY**

Endpoints (8.hafta), n (%)	Adalimumab HIR (n=512) (%)	Adalimumab SIR (n=340) (%)	p değeri
Endoskopik düzelme (endoskopik subscore 0-1)	159 (31.1)	92 (27.1)	0.182
Fecal calprotectin <150mg/kg	115 (22.5)	67 (19.8)	0.283
IBDQ cevabı (IBDQ'nun bazale göre ≥ 16 artması)	342 (66.8)	207 (60.9)	0.063
Klinik cevap (Mayo skorunun bazale göre ≥ 3 puan azalması)	241 (47.1)	136 (40.0)	0.034*
Endoskopik remisyon (endoskopik subscore 0)	67 (13.1)	34 (10.0)	0.162

Conclusion:

In **SERENE-UC**, there was **no additional benefit** of the **HIR** at Wk 8 beyond the approved **SIR**. Both induction dosing regimens of ADA demonstrated similar clinical and endoscopic efficacy. Both dosing regimens were generally safe and well tolerated. The maintenance portion of the study is ongoing.

HIGH VERSUS STANDARD ADALIMUMAB INDUCTION DOSING REGIMENS IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE UC: RESULTS FROM THE **SERENE- UC MAINTENANCE STUDY**

SERENE-UC: Faz 3 çalışma (double-blind, randomized multicenter study)

Yüksek & Standart ADA doz rejimi (indüksiyon ve idame tedavi)

Orta-şiddetli aktif ülseratif kolit (757 hasta)

Yüksek doz rejim ve standart doz rejimi tamamlayan hastalar

8.haftadan 52.haftaya kadar 3 kola ayrılarak tedavi edildi:

1. Her hafta 40mg
2. İki haftada 40mg
3. TDM göre ADA

HIGH VERSUS STANDARD ADALIMUMAB INDUCTION DOSING REGIMENS IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE UC: RESULTS FROM THE **SERENE- UC MAINTENANCE STUDY**

52.Hafta değerlendirme:

Full Mayo Score ≤ 2 with no subscore >1

Her hafta ADA uygulayan grupta yukarıdaki değerlendirmenin sağlandığı hasta sayısı daha fazla, ancak istatistiksel olarak diğer 2 gruptan

anlamli farklılık göstermiyor

Bu grupta yan etki diğerlerinden farklı değil

Higher vs standard adalimumab induction and maintenance treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the Phase 3 SERENE-UC Japan Study

S Tanida,¹ Y Okuyama,² M Watanabe,³ T Hibi,⁴ K Kobayashi,⁵ T Doan,⁶ K Ikeda,⁵
B Huang,⁶ J Petersson,⁶ J Kalabic,⁷ AM Robinson,⁶ J Panés⁸

United European Gastroenterology Week Virtual, October 11-13, 2020



Higher vs standard adalimumab induction and maintenance treatment in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the Phase 3 SERENE-UC Japan Study

Conclusions

Efficacy

- The primary objective of the SERENE-UC Japan Study was to demonstrate consistent efficacy for ADA standard and higher Induction and Maintenance treatments between the Japan and Integrated populations (including data from the Main Study [ex-Japan] and Japan population)

- Integrated data of the Main Study and Japan Study demonstrated significantly greater clinical remission rates at week 52 in week 8 responders who received ADA 40 mg EW dosing compared with ADA 40 mg EOW dosing ($\Delta=11.1$, $p=0.045$)

Safety

- The higher induction and maintenance dosing regimens of ADA for the Japanese and Integrated populations were generally well tolerated
- No new safety concerns were identified compared with what has been observed for ADA previously

High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's D.: Results from the **SERENE-CD** induction study

SERENE-CD: Faz 3 çalışma (double-blind, randomized multicenter study)

Yüksek & Standart ADA doz rejimi (indüksiyon tedavi için)

Orta-şiddetli aktif Crohn hastalığı (CDAI: 220-450)

Crohn hastalık süresi 7.3 ± 8.5 yıl

Hastaların %17.3'ü daha ince İFX kullanmış, %48.2'si is KS almış

Yüksek doz rejim (n=308): 0, 1, 2 ve 3.hafta 160mg, daha sonra 4 hafta aralıkla 40mg (12 hafta boyunca)(%92.9 hasta tedaviyi tamamladı)

Standart doz rejim (n=206): 0. 160mg, 2.hafta 80mg, daha sonra 4 hafta aralıkla 40mg (12 hafta boyunca)(%93.2 hasta tedaviyi tamamladı)

High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's D.: Results from the **SERENE-CD** induction study

- Primer endpoints:
 - Klinik remisyon: CDAI <150, 4.hafta
 - Endoskopik cevap: Tedavi öncesine göre SES-CD skoru >%50 azalma, 12 hafta
- 4.hafta **linik remisyon** aynı (%43.2'ye %43.7, $p>0.999$)
- 12.hafta **endoskopik cevap ve endoskopik remisyon** benzer (%42.5'ye %39.3, $p=.509$)(%28.6'ya %26.2, $p=.694$)
- **12.haftadaki klinik remisyon ve klinik cevap HIR grubunda SIR'e göre daha fazla bulundu** (%62.3'e %51.5, $p=.008$)(%83.4'e %74.8, $p=.015$)
- ADA serum konsantrasyonu HIR grubunda daha fazla bulundu (ortalama 40.1'e karşı 11.8 µg/mL, 4.hafta, 14.4'e karşı 8.2 µg/mL, 12 hafta)
- Yan etkilerde farklılık yoktu

High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's D.: Results from the **SERENE-CD** induction study

Endpoints (8.hafta), n (%)	HIR (n=308)	SIR (n=206)	p değeri
4.ve 12.haftalarda elde edilen sustained klinik remisyon , n (%)	119 (38.6)	72 (35.0)	0.305
4.hafta klinik remisyon ve 12.hafta endoskopik cevap , n (%)	67 (21.8)	42 (20.4)	0.675
12.hafta klinik remisyon , n (%)	192 (62.3)	106 (51.5)	0.008
Öncesinde KS alan ve KS kesilerek 12.haftada klinik remisyon sağlanan hastaların oranı, n/N (%)	80/153 (52.3)	47/100 (47.0)	0.309
12.haftada endoskopik remisyon (SES-CD ≤4 ve bazal değerde ≥2 azalma)	88 (28.6)	54 (26.2)	0.694
12.hafta klinik cevap (CDAI skorunda bazale göre ≥70 puan azalma), n (%)	257 (83.4)	154 (74.8)	0.015

High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severely active Crohn's D.: Results from the **SERENE-CD** induction study

Endpoints (8.hafta), n (%)	HIR (n=308)	SIR (n=206)	p değeri
4.ve 12.haftalarda elde edilen sustained klinik remisyon , n (%)	119 (38.6)	72 (35.0)	0.305

Conclusion

The results from SERENE-CD show no additional benefit of ADA HIR versus SIR in inducing clinical remission at Wk 4 or endoscopic response at Wk 12. A clear ERR was observed for endoscopic response. Both dosing regimens were generally safe and well tolerated. The maintenance part of the study is ongoing.

12.hafta klinik cevap (CDAI skorunda bazale göre ≥ 70 puan azalma), n (%)	257 (83.4)	154 (74.8)	0.015
---	------------	------------	--------------

ERR: Exposure-response relationship

ER modelling was performed using NONMEM 7.3

Panés J, et al. UEG Journal, 2019

Clinically adjusted versus **therapeutic drug monitoring** approaches to maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease and evidence of mucosal ulceration: results from the SERENE-CD study

- **TDM**'e karşı **semptom** ve **biyomarkırlar** temelinde doz saptama giderek daha ilgi uyandırmaktadır
- SERENE-CD orta-şiddetli CH'da 2 farklı dozla yapılan bir faz III çalışması
- Bu çalışma ile 12.haftada cevap alınan SERENE-CD grubundaki hastalar 44 hafta daha 2 gruba ayrılarak tedavi edildi:
 - 1.gruba klinik semptom ve biyomarkırlar temelinde doz ayarlaması yapıldı (**«clinically adjusted» CA**)
 - 2 grupta ise ADA serum düzeyi ile birlikte semptom+biyomarkırlar kullanılarak doz ayarlaması yapıldı (**«therapeutic drug monitoring»**)

Doz artış kriterleri

Danese S, et al. UEG Journal, 2020

ADA serum konsantrasyonu (mcg/mL)	CDAI	Hs-CRP (mg/ml)	Doz deęiřiklięi
Klinik olarak dozun belirlenmesi			
Herhangi bir deęer	<220	<10	Yok
Herhangi bir deęer	Yok	≥10	Evet, her hafta olacak şekilde dozun artırılması
Herhangi bir deęer	≥ 220	Herhangi bir deęer	Evet, her hafta olacak şekilde dozun artırılması
TDM göre dozun belirlenmesi			
<5	Herhangi bir deęer	Herhangi bir deęer	Evet, her hafta olacak şekilde dozun artırılması
5-10	< 220	< 10	Yok
5-10	Herhangi bir deęer	≥ 10	Evet, her hafta olacak şekilde dozun artırılması
5-10	≥ 220	Herhangi bir deęer	Evet, her hafta olacak şekilde dozun artırılması
>10	Herhangi bir deęer	Herhangi bir deęer	Yok

Clinically adjusted versus therapeutic drug monitoring approaches to maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease and evidence of mucosal ulceration: results from the SERENE-CD study

- Sonlanım noktaları açısından her iki kolda benzer etkinlik
- Her iki kolda da idame rejim iyi tolere edildi, yeni bir güvenlik uyarısı gerçekleşmedi
- Klinik olarak dozun yükseltildiği kolda temel belirleyici **CRP** düzeyleri, TDM'a göre dozun artırıldığı kolda belirleyici **serum ADA düzeyinin <5 mcg/mL**
- **TDM kolunda doz artışı klinik karara göre artışının yapıldığı kola göre daha fazla doz artışı yapıldı (%39.1'e %28.2), bununla beraber her iki kolda da benzer etki görüldü**

Clinically adjusted versus **therapeutic drug monitoring** approaches to maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease and evidence of mucosal ulceration: results from the SERENE-CD study

**Tek başına klinik semptom ve biyo-belirteçlerin kullanımı
ile yapılan doz ayarlamasına proaktif TDM'nin eklenmesi,
klinik veya endoskopik sonuçlara ek fayda sağlamadı**

SERENE-UC ve SERENE-CH: Özet

Highlights in IBD From the American College of Gastroenterology 2019 Annual Scientific Meeting and United European Gastroenterology Week 2019: Commentary

William J. Sandborn, MD

For both ulcerative colitis and Crohn's disease, the SERENE trials showed that the **current FDA-approved dosing regimen is effective** and that more intensive induction therapy does not improve outcomes over time. Thus, there is no utility in giving high induction doses.

İBH: Biyolojiklerin Optimizasyonu

1. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait klinik etkinlik nedir?
2. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (**switch**) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
3. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?
4. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (switch) maliyet etkinliği nedir?
5. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak klavuz var mı?

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (**switch**) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?

İFX ile 8 haftada bir 5mg/kg dozunda idame tedavisi alırken cevap kaybı olan CH:

1. Dozu 2 katına çıkma (8 haftada bir 10mg/kg İFX idame)
2. Dört hafta bir 5mg/kg İFX ile idame (süreyi kısaltma)
3. Adalimumaba geçiş (switch)

48.Haftadaki *sustained remisyon*: 1.grupta %44, 2.grupta %54, 3.grupta %33 ($p=0.88$)

Her 3 grupta da kısa ve uzun dönem klinik etkiler benzer

İBH: Biyolojiklerin Optimizasyonu

1. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait klinik etkinlik nedir?
2. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (switch) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
3. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?
4. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (switch) maliyet etkinliği nedir?
5. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak klavuz var mı?

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?

Bu konuda yapılmış çalışma yok

İBH: Biyolojiklerin Optimizasyonu

1. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait klinik etkinlik nedir?
2. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (switch) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
3. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?
4. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (**switch**) maliyet etkinliği nedir?
5. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak klavuz var mı?

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (switch) **maliyet etkinliği** nedir?

Bu konuda da yapılmış çalışma yok

İBH: Biyolojiklerin Optimizasyonu

1. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait klinik etkinlik nedir?
2. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir ajana geçerek (switch) yapılan tedaviye göre klinik etkinlikleri nedir?
3. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının maliyet etkinliği nedir?
4. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımının başka bir biyolojik ajana geçmeye göre (switch) maliyet etkinliği nedir?
5. İBH tedavisinde standart doza göre, daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak **klavuz var mı?**

İBH tedavisinde standart doza göre daha yüksek doz ve daha sık aralıklarla biyolojik ajanların kullanımına ait kanıta dayalı olarak klavuz var mı?

- Kanıta dayalı klavuzlar KS'e dirençli CH'da anti-TNF ajanların (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) kullanımını önerirler
- Ayrıca başlangıçta kullanılan anti-TNF ajanlarına rezistans gelişmesi durumunda başka bir anti-TNF veya ilaç grubuna geçmeyi, doz artışı yapmayı önerirler