

# **İBH'da Tedavinin Azaltılması / Bırakılması**

---

*Prof. Dr. Ömer Sentürk*

# Sunum Planı

---

1. Genel bilgiler
  - a. *Doz azaltma (durdurma) ne demek?*
  - b. *Neden doz azaltmak (durdurmak) gerekir?*
  - c. *Doz azaltma (durdurma) neden zordur?*
  - d. *Kimde doz azaltma (durdurma) yapılmalıdır?*
  - e. *Doz azaltma (durdurma) ne zaman ve nasıl yapılmalıdır?*
2. Sadece İM kullananlarda dozun azaltılması (durdurulması)
3. Kombine (İFX+İM) tedavilerde İM'lerin azaltılması (durdurulması)
4. Biyolojiklerin durdurulması
5. Doz azaltma/durdurma stratejileri
6. Gelecek yaklaşımlar

# Genel Bilgiler

---

- İlaçlar alındığı sürece remisyon sürdürülebilir mi?
- Zamanla ilaçların etkisi azalır/ortadan kalkar mı?
- Hangi sıklıkta ilaçların yan etkileri görülür?
- Yan etkilerin önemi/ciddiyeti/şiddeti nedir?
- İlaçlar alınmazsa ne olur?
- Hangi hastalarda relaps görülür?
- Relapsı öngörebilecek risk faktörleri var mı?

# Sulfosalazin/5-ASA Kesilmesi

---

1.çalışmada relaps klinik bulgular üzerinden değerlendirilmiş

*Riis P, et al. Scan J Gastroenterol 1973; 8(1): 71-74*

2.çalışmada relaps rektoskopi ve rektal biyopsi ile değerlendirilmiş

*Dissanayake AS, et al. Gut 1973; 14(12): 923-26*

*Ardizzone S, et al. APT 1999; 13(3): 373-79*

...Nearly ten years later two of the authors have stated that although their results may suggest that a special **subgroup of patients could discontinue 5-ASA** treatment, the potential effect of **5-ASA to reduce cancer risk still makes long term treatment necessary.**



# Sulfosalazin/5-ASA: YTE

---

## Sulfosalazine

- Sulfosalazine entoleran hastaların %80'i **5-ASA** tolere eder
- Bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık hissi (hastaların %45'ini etkiler)(*doza bağlı*)
- Hipersensitivite rash, diare, hematolojik komplikasyonlar (hemolitik anemi, agranulositoz), pulmoner ve hepatik disfonksiyon (*idiosenkratik*)

## 5-ASA

- Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, baş ağrısı, nazofarenjit, rash (plaseboyla karşılaştırılabilir düzeyde)
- Akut pankreatit, interstisyel nefrit, karaciğer veya pulmoner hasar (çok nadir)

# Azathiopurine: YTE

---

- İdiosenkratik yan etkiler, tedavinin 2-3.haftasında, %5-10 sıklıkta görülür (hastalar tedaviyi tolere edemez)
  - ateş, bulantı, diyare, rash, karın ağrısı, pankreatit, alerjik reaksiyonlar
- Miyelosupresyon ve sonuçta lökopeni/trombositopeni en ciddi ölümcül hematolojik komplikasyonlar
- Tedaviye başladıktan **2 hafta-11 yıl** sonra görülebilir
- Doz azaltılmasıyla düzelir, nadiren fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir
- Görülme sıklığı %2.2-15

# Azathiopurine: YTE

---

- Hafif KCFT yüksekliği nadir değil, doz azaltılmasına sıklıkla cevap verir
- Nadiren nodüler rejeneratif hiperplazi gibi ciddi hepatotoksisite görülebilir
- Progressif karaciğer hasarı ve portal hipertansiyon gelişebilir

# Azathiopurine: YTE

---

- Uzun süreli AZA kullanımının en önemli YTE kanser ve lenfoma
- Uzun süreli AZA kullanımını sonrası ***non-melanom deri kanseri*** riski artmıştır
- UV radyasyona karşı hastalar korunmalı, düzenli dermatolojik kontroller yapılmalı
- Uzun süreli AZA kullanan İBH hastalarında ***lenfoma*** riski 4 kat artmıştır, ilacın kesilmesi ile lenfoma riski azalabilir
- Sigara içen genç kadınlarda ***servikal displazi*** riski artmıştır

# Biyolojikler: YTE

---

- Enfeksiyon (tek başına kullanımda risk artmamış, birlikte KS alanlarda artmıştır)
- Malignensi (risk artmamıştır, ancak prekanseröz lezyonlar daha yakın takip edilmelidir)
- Demiyelinizan hastalık (multiple sklerozu taklit edebilir)
- Dermatolojik hastalıklar (psöriasiform dermatit, ekzema)

# Spesifik Durumlar: Remisyonun Süresi

---

- Sonuçlar tartışmalı...
- Remisyonda geçirilen süre ilaçların bırakılmasından sonra relapsta etkili değil?
- İlaçların bırakılmasından sonra relapsın ortaya çıkma zamanı ve oranı, remisyonunda geçirilen süre ile ilişkili değil?
- 5-ASA ile ilgili çalışmalar...
- AZA ile ilgili veriler...

# Spesifik Durumlar: Mukozal İyileşme

**Derin remisyon (mukozal iyileşme + klinik remisyon)...**

**...in UC patients, no significant correlation could be seen between mucosal healing at the end of infliximab therapy and the outcome of withdrawal.**

*Molnár T, Lakatos PL, Farkas F, et al. APT 2013; 37(2): 225-33 (RASH Study)  
Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48(12): 1394-98  
Farkas K, Lakatos PL, Szucs M, et al. World J Gastroenterol 2014; 20(11): 2995-3001*

...These results suggest that evaluation of mucosal healing should not replace the assessment of clinical activity and the patient's general condition, when considering therapy withdrawal.

# Spesifik Durumlar: Mukozal İyileşme

---

- Yeni tedavi hedefi («**new treatment target**») → Histolojik iyileşme
- Histolojik aktivite indekslerinde heterojenite
- Bu indekslerin valide edilmemiş olması
- Histolojik aktivite indekslerinin komplikasyonları da öngörmede yetersiz kalması
- Çalışma olmaması...



# Spesifik Durumlar: **Kanserden Önleme**

---

- ...population-based studies from the last decade have found **no increased overall risk of CRC in UC patients** compared to the general population, with a cumulative risk of only 2% in 30 years

*Winther KV, Jess T, Munkholm P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(12); 1088-95  
Jess T, Loftus EV, et al. Gastroenterology 2006; 130(4); 1039-46*

- Uzun süre şiddetli hastalık gösteren ve yaygın hastalığı olanlarda **KRK riski hafif artmıştır**
- Tedavi ile remisyonun sağlanması (enflamasyonun ortadan kaldırılması) → **KRK gelişme riski azaltılır** (case-control study)
- **5-ASA, 6-MP, AZA, MTX ve anti-TNF'ler kanser riskini azaltırlar**

*Rubin DT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(12); 1601-1608  
Baars JE, et al. Am J Gastroenterol 2011; 106(2); 319-328*

# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

---

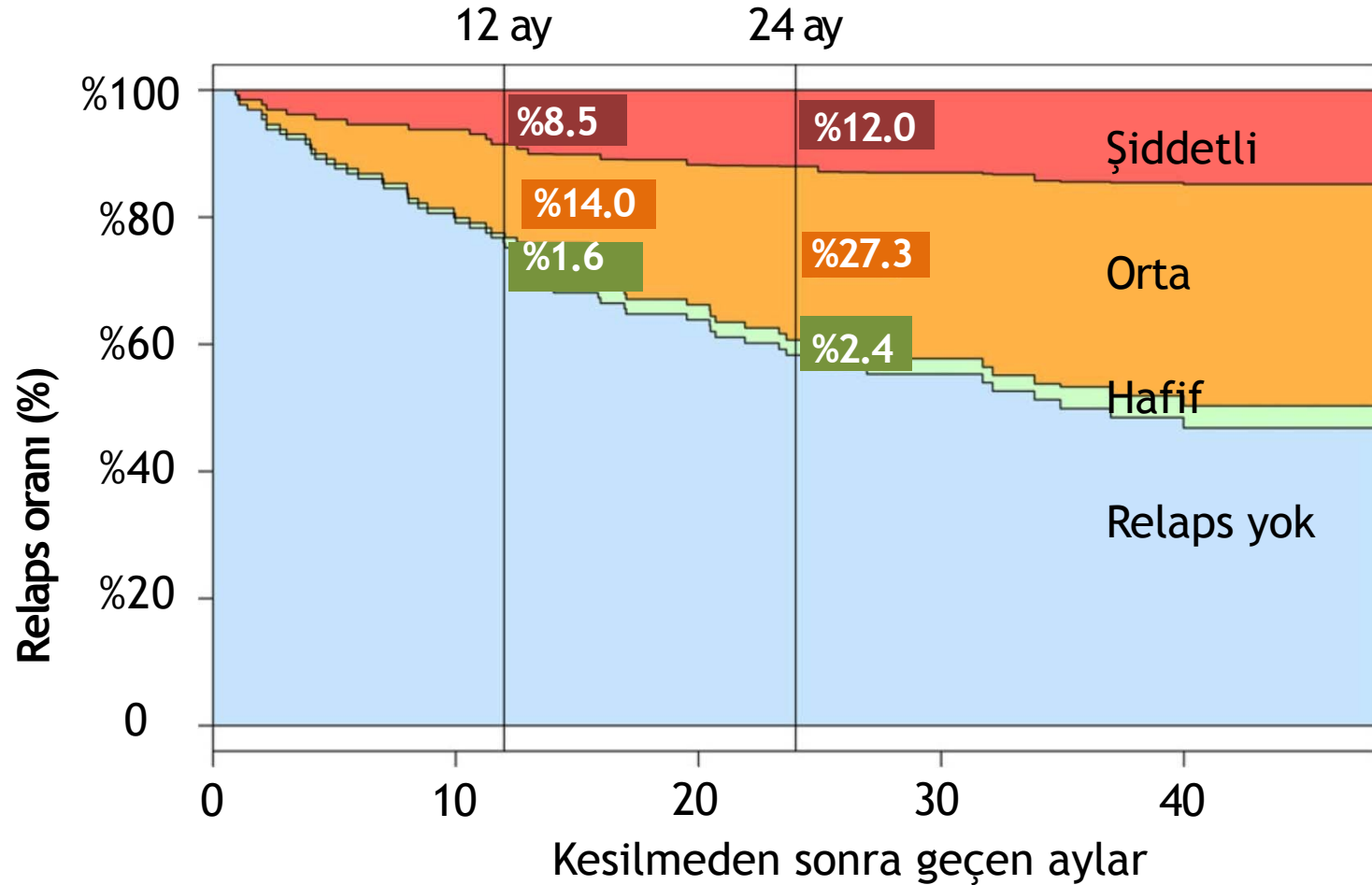
## 5-ASA

- ÜK'li hastalarda ömür boyu kullanılmalı
- Aralıklarla kullanım (intermittant)
- İlacın kesilmesi...

*Ardizzone S, et al. Infl Bowel Dis 2008: 14(2); S238-39*  
*Bardazzi G, et al. Ital J Gastroenterol 1994: 26(7);334-37*

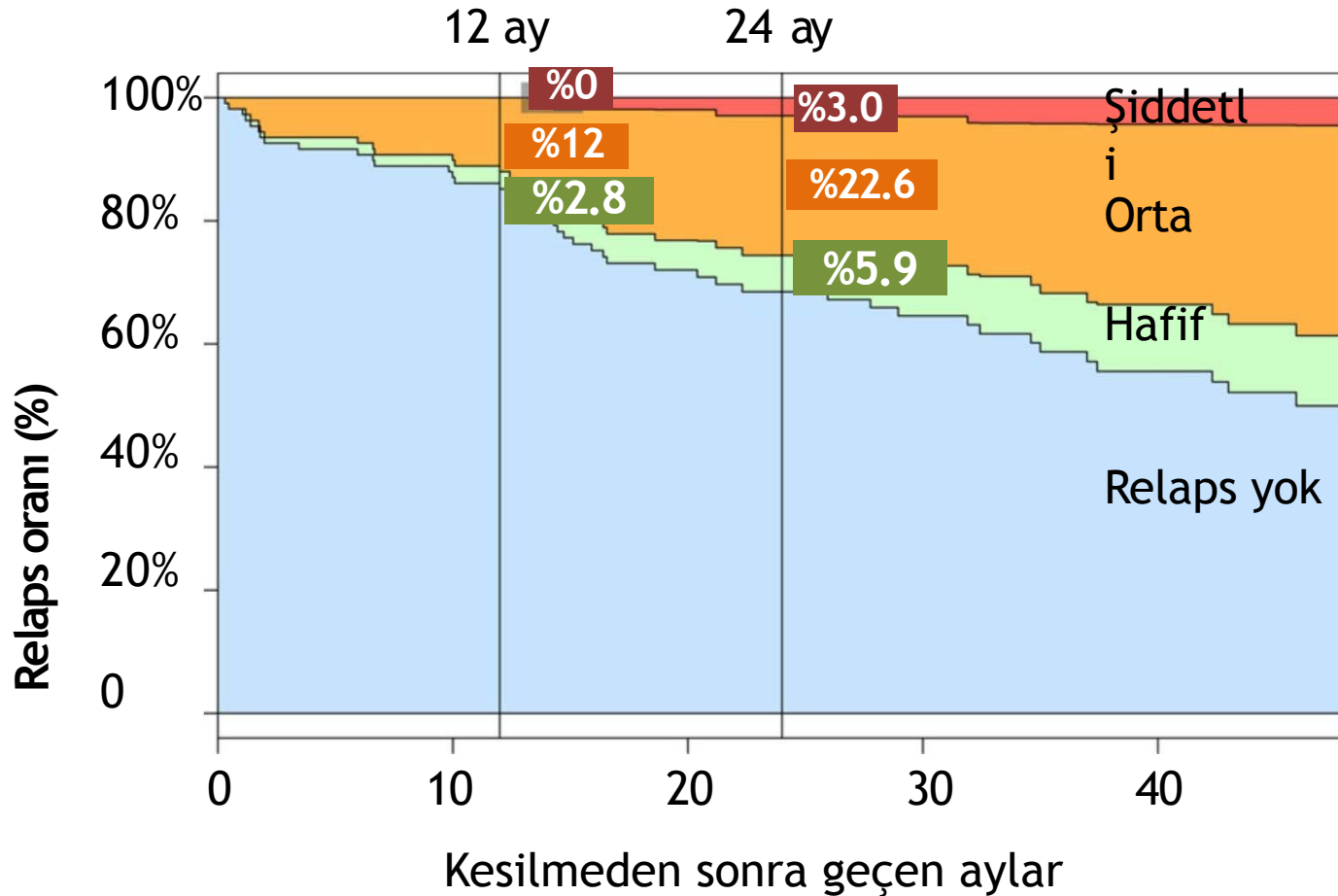
# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

CH: AZA Kesilmesinden Sonra Geçen Süre



# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

ÜK: AZA Kesilmesinden Sonra Geçen Süre



# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

---

- AZA kesmeli miyim? Ne zaman?
- 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.

# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

- Uygun endikasyonda tek başına kullanıldığında, remisyonu sürdürdüğü sürece AZA tedavisi sürdürülmelidir  
(bu süre yıllar sürse de-ciddi yan etkiler ortaya çıkmadıkça-)
- AZA ile remisyonu sürdürülen bir İBH hastasında ilacın kesilmesi İBH TEDAVİSİNDE YAPILAN HATALARDAN BİRİDİR!...

*“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)”*

# İlaçları Ne Zaman Bırakalım

---

## Anti-TNF

- Optimal tedavi süresi?
- Kanada'lı gastroenterologlar üzerine yapılan çalışma
  - **%77'si anti-TNF tedavi süresiz devam etmeli**  
(tolere edildiği ve etkisi devam ettiği sürece)
  - **%12'si anti-TNF tedavi remisyona sağlandıktan 1 yıl sonra kesilmeli**
  - **%2'si anti-TNF tedavi maksimum 6 ay kullanılmalı**
- **Bireyselleştirilmiş tedavi...**

# Tedaviye Yeniden Başlama

---

- Tedavinin neden kesildiğine göre yaklaşım
- Eğer ilaç YTE veya intolerans nedeniyle kesilmişse yeni tedaviler
- Bunun dışında ise aynı tedavi başlanır (kesilen ilaç)

*Treton X, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(1); 80-85*

*Kim PS, et al. Am J Gastroenterol 1999; 94(11); 3254-57*

*Luis E, et al. Gastroenterology 2012; 142(1); 63-70*

*Molnár T, et al. APT 2013; 37(2);225-33*

*Farkas K, et al. Scand J Gastroenterol 2013; 48(12); 1394-98*



# İlaçların kesilmesinden sonra relaps için risk faktörleri



# Genel Bilgiler

1

Yirmi bir yaşında, erkek **Crohn hastası**. İleal striktür ve perianal apse mevcut, yıllarca 5-ASA kullanmış ve 2 rezeksiyon geçirmiş. Şu anda ADA+MTX ile derin remisyonda. Tedavisini durdurarak marijuana kullanmaya karar veriyor. Altı ay süreyle kendini iyi hissediyor ve klinik takibe gitmiyor. Bir ay sonra (7.ay) perianal apse nedeniyle ACİL servise gidiyor, hastada aktif enflamasyon ve yeni ince barsak striktürü saptanıyor. Ayrıca hastada ADA antikoru saptanıyor.

2

Beş yıl önce aralıklarla olan rektal kanama sonrası «**Hafif Proktit**» saptanan 26 yaşında kadın hasta. Steroide hiç ihtiyaç hissetmedi, hastaneye yatmadı, sadece 5-ASA (oral+rektal kombinasyon) ile yakınmaları kontrol altında.

# Genel Bilgiler

- İBH'da tedavi stratejisi deęiřiyor
- Yeni strateji → Derin remisyon  
(=Hastalığa ait uzun süreli etkilerin minimal olması)
- Derin remisyon = Daha fazla biyolojik ajan, İM kullanımı
- Yeni stratejiyi destekleyen 2 alıřma; **CALM<sup>1</sup>** ve **REACT<sup>2</sup> study**

İBH'da aktivite deęerlendirmesi: Iceberg fenomeni

İnvazivlik

Klinik aktivite

Biyokimyasal aktivite

Endoskopik aktivite

Histolojik aktivite

1. Colombel JF, et al. Lancet 390 (10114), 2779-89

2. Khanna R, et al. Lancet. 2015;386:1825-34

# Genel Bilgiler

---

## **CALM çalışması**<sup>1</sup> (*Effect of Tight Control Management on Crohn's Disease*):

- Primer endpoint (PEP) = Mukozal iyileşme
- Sıkı kontrol grubunda PEP %46, kontrol grubunda %30 (48.hafta), klinik remisyon %58'e %46

## **REACT çalışması**<sup>2</sup> (*The Randomised Evaluation of an Algorithm for CD Treatment*):

- Semptom temelli tedavi hedefi ile hasta tedavisinin belirlenmesi barsak hasarını **engellemiyor**
- Erken kombinasyon tedavisi hastalıkla ilgili yan etki olasılığını azaltıyor (hastanede yatış, operasyon, ciddi komplikasyonlar)

1. Colombel JF, et al. *Lancet* 2017;390: 2779-89

2. Khanna R, et al. *Lancet*. 2015;386:1825–34

# Neden “De-Escalation” Tedavisi?

- Hastalığı kabullenmeme
- Hastalığın kronik olduğunu kabullenmeme
- Remisyon halinin kür olarak algılanması (hastalığın tamamıyla ortadan kalktığını düşünme)
- Remisyonun uzaması ile birlikte ilaçların olumlu etkilerinden daha çok yan etkilere ait düşüncelerin ağırlık kazanması
- Tedavinin başından beri ilaçların potansiyel yan etkileri
- Tedavi süresinin uzaması ile birlikte YTE riskinin artması
- Maliyetin azaltılması

# “De-Escalation” Nedir?

---

- Remisyon sonrası hastanın ilaç veya ilaçlarının azaltılması (kesilmesi)

# “De-Escalation” Tedavisi Neden Zordur?

---

- Hastalığın relaps göstermesi
- Aktif hastalıkla birlikte komplikasyon oluşması
- Yaşam kalitesinin düşmesi
- İşgücü kaybı
- Steroid kullanma ihtiyacı ve buna ait yan etkiler
- Operasyon olasılığı
- Yeniden planlanan tedavilerin başarısız olma olasılığı

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

**Derin remisyonda olan İBH hastalarına bu yaklaşım  
yapılabilir...**



# **5-ASA Preparatlarının Azaltılması / Kesilmesi**

---

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

## 5-ASA tedavisinin kesilmesine aday hastalar

- Düşük fiyatı, hafif yan etkileri ve KRK riskini azaltması nedeniyle 5-ASA preparatları ÜK idame tedavisinde yaygın olarak kullanılır
- *ECCO klavuzuna* göre;
  - ✓ sınırlı hastalığı olan (örn.proktit gibi)
  - ✓ yıllardır remisyonda bulunan
  - ✓ yakın zamanda sistemik KS ihtiyacı olmamış olan
  - ✓ en fazla bir kez atak geçiren hastalarda 5-ASA tedavisi bırakılabilir
- Orta-şiddetli ÜK hastalığı olup da anti-TNF kullanılan hastalarda birlikte 5-ASA kullanımının faydası yok

*van Staa TP, et al. Gut. 2005;54:1573-78*

*Doherty G, et al. J Crohns Colitis. 2018;12:17-31*

*Singh S, et al. Am J Gastroenterol. 2018;113:1197-1205*

*Ungaro RC, et al. Gut. 2019;68:977-84*

# **İmmunmodölatörlerin Azaltılması / Kesilmesi**

---

# İmmunmodölatör (AZA) Tedavinin Kesilmesi

## Remisyonda (>3 yıl) Crohn hastaları:

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

*O'Donoghue DP, et al. Lancet 1978; 2: 955–57*

*Wenzl HH, et al. Dig Dis Sci 2015; 60: 1414–23*

*Lemann M, et al. Gastroenterology 2005; 128: 1812–18*

*Vilien M, et al. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 1147–52*

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

*Boyapati R, et al. Cochrane Database Syst Rev 2018; 12: CD012540*

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

## İmmunosupresanların bırakılması

- AZA tedavisi altındaki Crohn hastalarında AZA kesilmesi anında;
  - ✓ CRP  $\geq 20$  mg/L
  - ✓ Hgb  $< 12$ g/dl
  - ✓ Mutlak nötrofil sayısı  $4 \times 10^9 / \text{mm}^3$  olan hastalar riskli

# İmmunmodölatör (AZA) Tedavinin Kesilmesi

---

**AZA tedavisi ile uzun süreli remisyonunda 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.*

**In summary**, withdrawal of immunomodulator monotherapy (thiopurine or methotrexate) 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...

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

## İmmunosupresanların bırakılması

- ÜK’li hastalarda AZA kesilmesi sonrası relaps gösterenlerde relapsı öngörebilen faktörler:
  - ✓ Sürekli remisyonda olmayan hastalar
  - ✓ Yaygın (extensive) koliti olanlar
  - ✓ AZA ile kısa süreli (3-6 ay) tedavi olanlar

# Thiopurinleri Ne Kadar Süreyle Kullanalım?

---

- AZA kesmeli miyim? Ne zaman?
- 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.



# 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-)
- AZA ile remisyonu sürdürülen bir İBH hastasında ilacın kesilmesi İBH TEDAVİSİNDE YAPILAN HATALARDAN BİRİDİR!...

*“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)”*

# Kombine Tedavilerde İM'in Kesilmesi

---

>6 ay **AZA + İFX** alan Crohn hastaları: 1.grup AZA + İFX, 2.grup sadece İFX

*Primer endpoints:* İFX doz aralığının azaltılması, cevap kaybı nedeniyle İFX kesilmesi veya klinik relaps → İki grup arasında fark yok (%60'a %55)

*Sekonder endpoints:* Endoskopik iyileşme (mukozal ülser olmaması); %64'e %61

*Sokol H, et al. Gastroenterology 2009;136: A187–88  
Van Assche G, et al. Gastroenterology 2008; 134: 1861–68*

**DIAMOND2 çalışması:** >6 ay **AZA + ADA** alan Crohn hastaları

*Primer endpoints:* Steridsiz klinik remisyon → İki grup arasında fark yok (52.haftada)

*Sekonder endpoints:* Endoskopik iyileşme (6 aya sonra); Fark yok

*Hisamatsu T, et al. ECCO; March 6–9, 2019. DOP32.*

# Kombine Tedavilerde İM'in Kesilmesi

---

ÜK'li olgularda kombinasyon alanlarda relaps sadece İFX alanlara göre daha az (%3'e %12)

Bununla beraber ÜK ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç var

*Filippi J, et al. J Crohns Colitis 2015; 9: 252–58.*

Kombinasyon tedavisi altındaki **CD**'da immunmodülatörlerin kesilmesi relaps oranlarında (2 yıllık takiplerde) **artış yapmıyor**

...systematic review has analysed relapse rates following immunomodulator (AZA) discontinuation from combination therapy in **CD**. Overall, 27 (**49%**) of 55 patients relapsed after immunomodulator withdrawal compared with 27 (**48%**) of the 56 patients who continued immunomodulators (RR 1.02 [0.68–1.52]; p=0.92)

# İM'in Kesilmesinin Biyolojik Tedavi İmmunojenitesine Etkileri

---

- Biyolojik tedavi alan hastalarda anti-drug ab gelişme oranları (serumda saptanamayacak ilaç düzeyleri ile birlikte):
  - İFX %31.2
  - ADA %12.3
  - VEDO (gut selektif  $\alpha 4\beta 7$  integrin) %1
  - Ustekinumab (IL 12/23 p40 subunit ab) %2.9

# İM'in Kesilmesinin Biyolojik Tedavi İmmunojenitesine Etkileri

---

- Kombinasyon tedavisinde İM'lerin kesilmesi ile biyolojik immunojenitenin artacağı bilinmelidir
- Anti-drug ab gelişimi anti-TNF hastalarında önemli bir sorundur
- Anti-TNF hastalarında anti-drug ab gelişimi;
  - düşük ilaç konsantrasyonu,
  - cevap kaybı ve
  - infüzyon reaksiyonları ile birlikte

# İM'in Kesilmesinin Biyolojik Tedavi İmmunojenitesine Etkileri

- İM kullanımı İFX farmakokinetiğini düzeltir
- Saptanamayan İFX düzeyi  $\pm$  Anti-drug ab
  - Tam doz AZA (2-2.5mg/kg) + İFX grubunda %14.3
  - Yarı doz AZA (2-2.5mg/kg) + İFX grubunda %14.8
  - AZA almayan, sadece İFX alan grupta %43.3

*Sokol H, et al. Gastroenterology 2009;136: A187–88*

- İM'in **ADA** trough düzeylerine etkisi daha belirsizdir
- Altı ay ADA + AZA aldıktan sonra AZA kesilen hastalarda 52 hafta sonra yapılan kontrollerde ADA trough düzeyi **her iki grupta benzer**

*Hisamatsu T, et al. ECCO; March 6–9, 2019. DOP32*

- Hem İFX ve hem de ADA kullanan hastalarda birlikte immunmodülatör kullanımı immunojenitesi riskini azaltıyor (**immunojenitesi=non-remisyon**)(**PANTS study**)

*Kennedy NA, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 341–53*

# **Biyolojik Ajanların Azaltılması / Kesilmesi**

---

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

## Biyolojik ajanlar neden azaltılmalı/durdurulmalıdır?

- Hastaların bu ilaçlara ait endişeleri
  - Zamanla ilaçların etkinliğinin kaybolması
  - İlaçların olası yan etkileri
  - Fiyat
- 
- Ayrıca ilacı bırakılan ve sonrasında relaps gelişen hastalara yeniden ilaç başlandığında düşük ADA ve infüzyon reaksiyonu ile majör komplikasyon gelişmeden cevap alınıyor olması da ilacın bırakılabileceği düşünülebilir (en azından bir grup hastada) ...



# Biyolojik Tedavi: Neden Devam Edelim?

Biyolojik tedaviyi sürdürme gerekçeleri	Biyolojik tedaviyi durdurma gerekçeleri
Steroidsiz remisyonu sürdürebilme	Zamanla ilaca olan cevap oranında azalma (cevap kaybı)
İlaca olan uyumun iyi olması	Enfeksiyon riski
Kullanan hastalarda hastaneye yatış oranında azalma	Potansiyel kanser riski
Kullanan hastalarda cerrahi oranında azalma	Fiyatı
	İnfüzyon uygulaması için hastaneye gitme gereksinimi (Enjeksiyonlar)
	Hastalığın remisyon ve relapslarla seyretmesi

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

## Biyolojiklerin bırakılması

*STORI çalışması*; İFX + AZA alan Crohn hastaları

- İFX kesilerek sadece AZA ile tedavi sürdürülüyor
- 1 yıl sonra sonra hastaların %43'ü flare (relaps) gösteriyor
- Relaps gösteren hastaların %88'i yeniden İFX + AZA ile başarılı olarak tedavi ediliyor
- İFX kesilmesinden sonra nüksü öngörebilen faktörler;
  - CRP > 5mg/L
  - FK > 300mg/g (flareden 3-6 ay önce)

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

*STORI çalışmasının* sonuçları (7.yıl):

- %21 hastaya İFX başlanması gerekmedi
- %30 hastaya yeniden İFX başlanmasına rağmen tedavi cevapsızlığı
- %18.5 hastada majör komplikasyon gelişti
- Tedavi bırakılmadan önce;
  - ✓ Üst GİS tutulumu,
  - ✓ Hgb  $\leq 12.5$  mg/dL ve
  - ✓ WBC  $\geq 5 \times 10^9/L$  olan hastalarda majör komplikasyon gelişti

# Anti-TNF Tedavisinin Kesilmesi

- ÜK ve CD, **İFX** veya **ADA + AZA** alıyor, remisyonda
- Biyolojik tedavi kesildikten sonra relaps oranları:

6.ayda %15

1.yılda %24

2.yılda %38

3.yılda %46

5.yılda %56

*Casanova MJ, et.al. Am J Gastroenterol 2017; 112:120–131*

- Anti-TNF kesilmesinden sonra relaps oranları:

	<u>CD</u>	<u>ÜK</u>
1.yıl	%36	%42
2.yıl	%56	%47

*Kennedy NA, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 910–23*

# Anti-TNF Tedavisinin Kesilmesi

---

- ÜK'te biyolojik tedavilerin kesilmesi sonrası ortaya çıkan relapsın en önemli ve korkulan sonucu **kolektomidir**
- Klinik remisyonda 51 hasta, tedavi kesildikten sonra %35'ine yeniden biyolojik tedavi başlandı, sadece 1 hasta kolektomiye gitti<sup>1</sup>
- Ayrı 2 çalışma, biyolojik tedaviye devam edenlerle kesilenler arasında kolektomi açısından **fark yok**<sup>2,3</sup>

1. Farkas K, et al. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2995–3001

2. Kennedy NA, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 910–23

3. Fiorino G, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1426–32.e1

# Kimler “De-Escalation” Tedavisine Uygun?

---

- *TAXIT çalışması*; IFX «trough» düzeyi yüksek olanlarda ilaç kesilmesinden 1 yıl sonra klinik flare yok
- Aksine saptanamayacak biyolojik düzeye sahip hastaların tedaviden fayda görmeleri olası olmadığı için «*de-escalation*» tedavisi için uygun olabilirler
- Bununla beraber enflamasyon geri geldiğinde (relaps) farklı bir tedaviye gereksinim duyarlar

# Biyolojik Tedavi Stratejisi

Devam Mı? Tamam Mı?

## Tedavisinin sürdürülmesi uygun olan hastalar

### Tıbbi nedenler

- Yaygın ve komplike hastalığı olan (apse, striktür, cerrahi rezeksiyon gibi) genç CH hasta
- Kompleks perianal Crohn hastalığı olan hastalar
- Yaygın ülseratif koliti olan hastalar
- Persistan endoskopik lezyonu olan CH veya yüksek CRP ve/veya FK olan hastalar
- Daha önce cerrahi geçiren hastalar

### Tıbbi olmayan nedenler

- Tedavinin yan etkilerinden daha çok hastalığın olası komplikasyonlarından korkan hastalar

## Tedavisinin durdurulabileceği hastalar

### Tıbbi nedenler

- Daha önce komplikasyon veya cerrahi öyküsü olmayan ve endoskopik lezyonu olmayan, CRP veya FK yüksekliği bulunmayan ileri yaş CH
- Distal kolitli ileri yaş ÜK hastası
- Biyolojik tedaviye ait hafif-orta derecede komplikasyon gözlenen hastalar
- Enfeksiyon riskini artıran komorbiditesi olan hastalar
- **Patient with absence of residual trough level**

### Tıbbi olmayan nedenler

- Sağlık veya sosyal sigortası (güvencesi) olmayan hastalar
- Tedaviye uyumu olmayan hastalar
- İlaç uygulama (infüzyon merkezi) yerine uzak olan hastalar

# İBH'da Biyolojik Tedavisin Kesilmesi

---

- Biyolojik tedavinin kesilmesi ile 1-2 yıl içerisinde %40-50 hastada relaps oluyor (ilk yıl oldukça önemli)
- Bu hastaların büyük bir kısmına yeniden aynı tedavi başlanıyor
- Bu hastaların bir kısmı tedaviye cevap vermiyor, bir kısmında komplikasyon geliyor, bir kısmı da cerrahiye gidiyor
- **Bu sorunlarla karşılaşmamak için:**
  - Tedavi kesilen hastalarda klinik relaps olmadan bu durum anlaşılabilir mi? (Klinik relaps öngörülebilir mi?)
  - Relaps gösteren hastalarda en iyi tedavi seçeneği nedir?



# İBH'da Biyolojik Tedavisin Kesilmesi

---

- Biyolojik tedavinin kesilmesi ile 1-2 yıl içerisinde %40-50 hastada relaps oluyor (ilk yıl oldukça önemli)
- Bu hastaların büyük bir kısmına yeniden aynı tedavi başlanıyor
- Bu hastaların bir kısmı tedaviye cevap vermiyor, bir kısmında komplikasyon gelişiyor, bir kısmı da cerrahiye gidiyor
- **Bu sorunlarla karşılaşmamak için:**
  - Tedavi kesilen hastalarda klinik relaps olmadan bu durum anlaşılabilir mi? (Klinik relaps öngörülebilir mi?)
  - Relaps gösteren hastalarda en iyi tedavi seçeneği nedir?

# İBH'da Biyolojik Tedavisin Kesilmesi

---

- İlacın bırakılmasından sonra 2 ay aralıklarla CRP ve FK takibi

- **Bu sorunlarla karşılaşmamak için:**

- Tedavi kesilen hastalarda klinik relaps olmadan bu durum anlaşılabilir mi? (Klinik relaps öngörülebilir mi?)
- Relaps gösteren hastalarda en iyi tedavi seçeneği nedir?

# İBH'da Biyolojik Tedavisin Kesilmesi

- İlacın bırakılmasından sonra 2 ay aralıklarla CRP ve FK takibi

- Aynı ilacı ver & Switch yap ??

- **Bu sorunlarla karşılaşmamak için:**

- Tedavi kesilen hastalarda klinik relaps olmadan bu durum anlaşılabilir mi? (Klinik relaps öngörülebilir mi?)
- Relaps gösteren hastalarda en iyi tedavi seçeneği nedir?

# Ne Zaman “De-Escalation” Tedavisi Düşünelim?

---

## Crohn’s Disease

- Komplikasyon veya cerrahi öyküsü bulunmayan, hastalığı kontrol altında tutulana da «*de-escalation*» düşünülebilir (kombinasyon tedavilerinde)
- CH’da ayrıca sessiz bir ince barsak enflamasyon olasılığı radyolojik, kapsül endoskopi veya DBE ile değerlendirilmelidir
- Bu hastalar biyokimyasal belirteçlerle (CRP, FK gibi) 12 hafta ara ile takip edilmelidirler
- Anti-biyolojik ab gelişme riskini azaltmak için biyolojik ilaçların durdurulmasından 12 hafta önce başlayıp, 12 hafta sonrasına kadar İM’ler kullanılmalıdır

# Ne Zaman “De-Escalation” Tedavisi Düşünelim?

---

## Crohn hastalığı

- «*De-escalation*» yaklaşımı ne zaman yapılmalı?
- Semptomları kontrol altında olan, endoskopi ve biyopsi ile değerlendirmede enflamasyonu olmayan (**derin remisyonunda bulunan**) hastalar en uygun hastalardır
- Üst GİS tutulumu olanlar, tekrarlayan penetran komplikasyonu olanlar, cerrahi geçirenler ve takiplerinde anti-TNF doz artışı gereksinimi gösteren hastalar «*de-escalation*» için **uygun değil**

# “De-Escalation” Checklist

---

- Siz (ve de aileniz) olası bir İBH alevlenmesine hazır mısınız?
  - ✓ Bu durumu sizi hem işinizden ve hem de sosyal hayatın içerisinde alabilir
  - ✓ Hastaneye yatabilirsiniz
- Alevlenmede yüksek doz sistemik KS'e ihtiyaç duyulabilir
- Remisyona girme aylarca zaman alabilir
- Bazen ilaçlarla sağlanamayan ve ciddi komplikasyon gelişen durumlarda cerrahi gerekebilir

# “De-Escalation” Checklist

---

- Daha sık takip, laboratuvar testleri / endoskopik ve radyolojik değerlendirme gerekebilir
  - ✓ Bu işlerin maliyeti, zaman alması
  - ✓ Kan ve dışkı örneği verme zorunluluğu
- Alevlenme olduğunda aynı ilaçlara geri dönüleceğini biliyor musunuz?
  - ✓ İlaçların bırakılmasından 7 yıl sonra hastaların %80'i aynı ilaçlara yeniden başlıyor
  - ✓ Aynı ilaçlara başlananların %20-30'u bu tedaviye cevap vermiyor
  - ✓ 7.yılın sonunda %19 hastada majör komplikasyon nedeniyle cerrahi gereksinim ortaya çıkıyor

# Ne Zaman “De-Escalation” Tedavisi Düşünelim?

---

## Ülseratif kolit

- 5-ASA için uygun hastalar ve uygun zaman...
- Ayrıca «*on-demand*» tedavi...
- Kısa süreli AZA kullanan hastalarda ilacın bırakılması sıklıkla nöksle sonuçlanır
- >2 yıl remisyondaki hastalarda AZA bırakılması?



# “De-Escalation” & Maliyet

---

- Dozların azaltılması maliyetin azaltılmasında önemli
- **COIN çalışması**<sup>1</sup> (*Costs Of Inflammatory bowel disease in the Netherlands*); İBH hastasında toplam maliyetin büyük kısmı ilaçlara ait
  - Crohn hastalarında toplam maliyetin %64'ü
  - Ü.kolitte ise %31'i biyolojik tedaviye ait
- **TAXIT çalışması**<sup>2</sup> (*Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease*); serum ilaç düzeyine göre ilaç dozunun azaltılması ilaç maliyetinde %28 azalma sağlar (klinik sonuçlarda bozulma yapmadan)

1. van der Valk M, et al. *Gut* 2014; 63: 72–79

2. Vande Casteele N, et al. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–29

# “De-Escalation” Tedavisi: Nasıl Yapalım?

---

- «*De-escalation*» için kontrol listesini (*checklist*) tartıştıktan sonra derin remisyondaki hastada ilaç seviyesine bakılmalıdır
- Düşük biyolojik ilaç düzeyi = ilacın ciddi katkısı yok, **bırakılabilir**
- Derin remisyondaki hastada biyolojik «*trough*» düzeyi gelecekte ihtiyaç duyulması halinde tekrar ilaç başlanılmasına yardımcı olur
- İlaç bırakıldıktan sonra 1 yıl süreyle enflamasyona ait biyobelirteçlere bakılmalıdır (12 hafta ara ile)
- Altıncı ayda remisyonun devam ettiğinden emin olmak için endoskopik değerlendirme yapılmalıdır

# “De-Escalation” Tedavisi: Nasıl Yapalım?

---

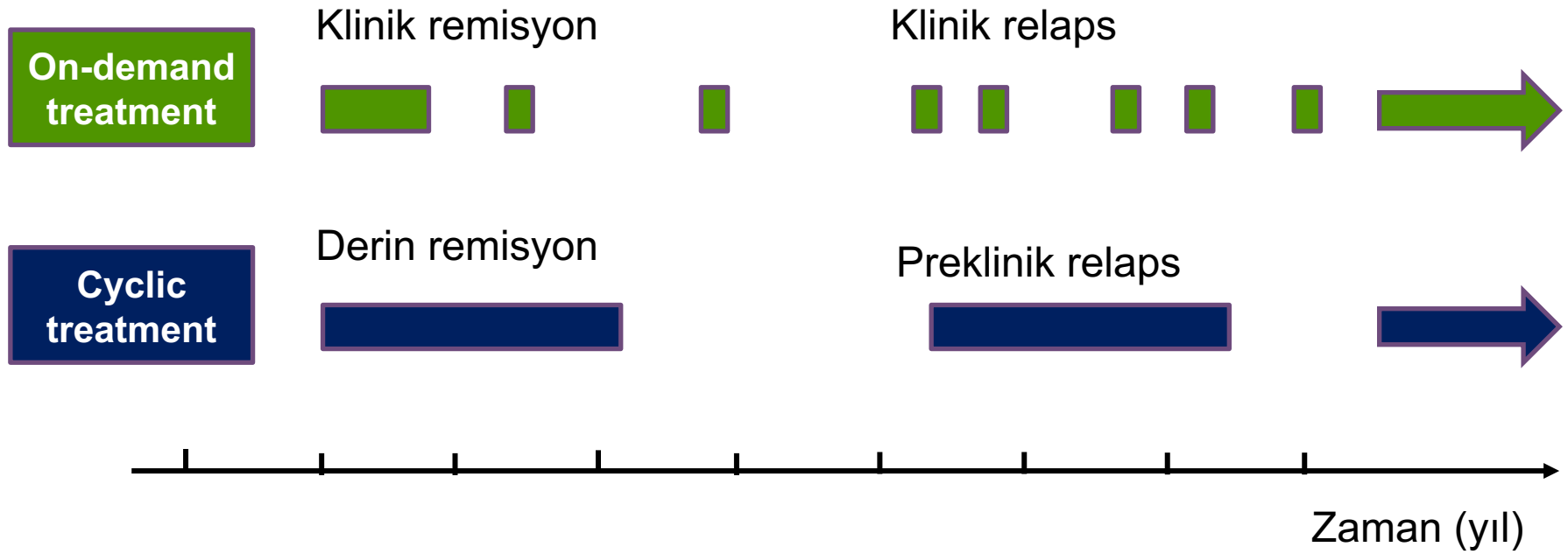
- Bazal değere göre enflamasyon belirteçleri artıyorsa (diğer nedenler dışlandıktan sonra-örn.enfeksiyon gibi) endoskopi ve/veya radyolojik olarak hasta değerlendirilmelidir
- Diğer nedenler dışlanmış, endoskopi, histoloji ve görüntüleme ile aktif hastalık ortaya konmuşsa önceki tedavi yeniden başlanmalıdır (gerekirse geçiş tedavisi olarak **budesonid** veya **sistemik KS** başlanabilir)

# İBH'da İdame Biyolojik Tedavisi: “Cyclic Treatment & On-Demand Treatment”

---

- Günümüzde biyolojik ilaçlar da dahil hiçbir tedavi (cerrahi tedavi de) yaklaşımı İBH'da **kür sağlayamaz**
- Genetik predispozisyonun üzerine immünolojik, barier ve mikrobiyom fonksiyonlarındaki bozukluklar zamanla relaps oluşumunu sağlar
- Derin remisyonu olan, uzun süreden beri bu remisyonu sürdüren ve komplikasyonsuz bir hastalık öyküsüne sahip olan hastalarda biyolojik ilaçların tamamen kesilmesi yerine aralıklarla kullanılması alternatif bir yaklaşım olabilir (proaktif takip etmek şartıyla)  
**(Cyclic & On-demand treatment)**

# İBH'da İdame Biyolojik Tedavisi: “Cyclic Treatment & On-Demand Treatment”



İBH tedavisinin amacı tam hastalık kontrolü sağlamaktır. Siklik tedavi fikri, tam hastalık kontrolü ile en düşük biyolojik kullanımını hedeflemektir. Tedavinin kesilmesi, steroid-siz mukozal iyileşme ile sürekli remisyon sağlandığında (derin remisyon) düşünülür. Hasta daha sonra proaktif olarak biyobelirteçlerle izlenir. Biyobelirteçler nüks riski (klinik öncesi nüks) gösterdiğinde tedavi yeni bir döngü için yeniden başlatılır.

# **İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler**

---

Her ne kadar tedavinin azaltılması idamenin sürdürülmesinde zorluklar oluştursa da bu hususta ilaçların olası YTE'den kurtulmak maksadıyla geliştirilen çeşitli stratejiler mevcuttur

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

## 1.Strateji: İlaç azaltılmasında uygun hasta seçimi

- İlaç azaltılmasına en uygun olan hastanın seçilmesi (nüks edebilecek hastayı öngörmek)
- Hem demografik ve hem de klinik bulguların dikkatle incelenmesi
- Tanı anında **genç yaş** ve **erkek cinsiyet** hem ÜK ve hem de CH için kötü prognostik özellikler
- Diğer yandan <35 yaş erkek hastalarda >2 yıl AZA kullanımı ( $\pm$  anti-TNF) HTCL için ciddi risk taşır
- AZA + anti-TNF alan >65 yaş hastalar hem enfeksiyon ve hem de malignensi için risk taşırlar

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

- **Yaygın hastalık, sigara, perianal ve kolonik hastalık, striktüran hastalık CH** için önemli risk faktörleridir
- Perianal hastalığa sahip hastalarda tedavinin kesilmesi ciddi nüks riski taşır
- Daha önce cerrahi yapılan, immunmodülatör tedaviye cevapsız olan, sık nüksler nedeniyle doz artışı yapılan hastalar da riskli hastalardır
- **Yaygın hastalık ÜK** için de risk faktörüdür
- Hastalığın progresyonunun sonuçları da karar vermede dikkate alınmalıdır (Örn. daha önce multiple barsak rezeksiyonu geçiren hastanın ilaçlarında azaltma planı nüks ve sonrasında olası kısa barsak sendromu riski nedeniyle yapılmaz)

*Papamichael K, et al. World J Gastroenterol 2015; 21: 4773–78*

*Casanova MJ, et al. Am J Gastroenterol 2017; 112: 120–31*

*Doherty G, et al. J Crohns Colitis 2018; 5: 17–31*



# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- CH'da bazı lab testleri hastalığın aktifliğini yansıtabilir: artmış CRP, nötrofil veya beyaz küre sayısı, düşük hemoglobin, artmış fekal kalprotektin
- *STORI çalışması*; lab testleri, diğer klinik özelliklerle (erkek cinsiyet, cerrahi rezeksiyon öyküsü olmaması, >300 µg/g FK) birlikte değerlendirilerek risk analizi yapılmıştır:

**≥ 2 risk faktörü = %15 relaps/yıl**

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- $< 56 \mu\text{g/g}$  FK gerek ÜK ve gerekse de CH olsun stabil (remisyon) hastalığı yansıtır<sup>1</sup>
- ÜK'de BK sayısı  $> 9.1 \times 10^9$  hücre/L ise AZA kesilmesi sonrası nüks riski var<sup>2</sup>
- Endoskopik veya radyolojik olarak mukozal normallik CH'da relaps riskinin az olacağını yansıtır<sup>3</sup>

1. Mooiweer E, et al. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 50–55

2. Kennedy NA, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1313–23

3. Zenlea T, Y, et al. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 685–90

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- Düşük FK ile birlikte derin remisyonadaki CH'nin yaklaşık %30'u diğer faktörlere bağlı olarak relaps gösterirler (**mikrobiom**)<sup>1,2</sup>
- **STORI çalışmasının** subanalizinde düşük yoğunlukta *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Bacteroides* bulunması anti-TNF kesilmesinden sonra relapsı öngörebilirler (yüksek CRP değerinden bağımsız olarak)<sup>3</sup>

1. Echarri A, et al. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S171

2. Bortlik M, et al. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 196–202

3. Rajca S, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 978–86

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- İlaç konsantrasyonu «*de-escalation*» kararında etkili olabilir
- Düşük veya saptanamayan İFX «*trough*» düzeyi ilacın kesilmesinden sonra relaps riskinin az olduğunu öngörebilir (terapötik düzeyde İFX olmamasına rağmen remisyonun sürdürülebiliyor olması nedeniyle)
- Aynı durum muhtemelen ADA için de geçerlidir (sınırlı veri)
- Tersine İFX + İM kombine tedavisi alan hastalarda yüksek İFX «*trough*» düzeyi İM'ün kesilmesinden sonra relaps riskinin düşük olacağını öngörür
- Çoğu öngörücü faktörler retrospektif çalışmalardan elde edildiği için sonuçları genelleştirmek zor, prospektif çalışmalara gereksinim var

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

## 2.Strateji: Doz azaltılması («dose de-escalation»)

- İlacın bırakılma hedefine yönelik olarak doz azaltılması hem **maliyetin** ve hem de **YTE**'in azaltılması açısından alternatif bir yaklaşım
- Solid organ Tx nedeniyle yüksek doz AZA alan hastalarda non-Hodgkin lenfoma riski artmıştır
- Aynı şekilde böbrek Tx olan hastalarda yüksek 6-TGN düzeyleri artmış deri kanseri riskini yansıtır
- Bununla beraber biyolojik ajan konsantrasyonunun artması ile artmış YTE'ye ait kanıt yok (sadece RA hastalarında artmış enfeksiyon riski bildirilmiştir)

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- Kombinasyon tedavisi alan hastalarda AZA dozunun azaltılması hastalarda İFX «*trough*» düzeylerinde değişiklik yapmıyor (tam doz alanlarla aynı)
- **TAXIT çalışması** ile İFX «*trough*» düzeyinin takip edilmesinin daha etkili ve güvenli bir şekilde doz azaltılmasının mümkün olabileceği ortaya konulmuştur
- İFX idame tedavisi ile klinik olarak stabil olan 263 ÜK ve CH'nın sadece %44'ünde optimal trough düzeyi (3–7 µg/mL) saptanmış olup, %27 hastada düzey > 7 µg/mL

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- Trough konsantrasyonuna göre doz ayarlaması yapılan hastalarda, sadece klinik kriterlere göre doz ayarlaması yapılanlara göre daha az flare izlendi (*although no difference in remission rate was noted...*)
- İFX trough düzeyine göre doz azaltılması yapılanlarda daha az relaps riski var (doz azaltılması yapılmadan önce trough düzeyi **5.7 µg/mL** olanlarda **2.4 µg/mL** olanlara göre daha az relaps var-Retrospektif çalışma-)

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- **Doz aralığının uzatılması** da dozun azaltılmasına yardımcı olabilir
- İki hafta ara ile ADA alan ve trough düzeyi  $> 7 \mu\text{g/mL}$  olan CH'da hastalarında ilacın 3 haftada bir yapılması ile  $> \%65$  hasta remisyonu sürdürdü
- Trough düzeyi dışında  $< 3.5\text{mg/L}$  CRP düzeyi remisyonun sürdürülmesinde (doz azaltılması yapılan hastalarda) bağımsız risk faktörü



# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

## 3.Strateji: Relapsın erken saptanıp tedavi edilmesi

- İlaç kesilmesinden sonra hasta çok yakın yakın takip edilmelidir
- Klinik semptomlar ortaya çıkmaksızın hasta relaps gösterebilir (hafif klinik semptomlar göz ardı edilebilir)
- İlaç kesilmesinden sonra nüks için en önemli zaman **ilk bir yıldır**, bu dönem hasta çok yakından takip edilmelidir
- Anti-TNF kesilmesinden sonra **FK düzeylerinin** yakın takibi relapsı öngörmede etkili olabilir (hem ÜK ve hem de CH)(endoskopik nüksten önce FK artıyor)

*Schreiber S, et al. BMC Gastroenterol 2012; 15: 108*

*Doherty G, et al. J Crohns Colitis 2018; 5: 17–31*

*Molander P, et al. J Crohns Colitis 2015; 9: 33–40*

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- İlaç kesilmesinden sonra nüks eden hastalarda aynı tedavi ile yeniden remisyonun sağlanıp sağlanamayacağı önemli bir nokta
- Ortalama 6 yıl tedavi edildikten sonra remisyonda olan ve bu nedenle AZA kesilen ve sonrasında nüks eden hastalarda ilacın yeniden başlanması ile **CH**'da **%74**, **ÜK** hastalarında ise **%92** remisyon sağlanmıştır
- Bu hasta grubunda CH'nın 2/3'de, ÜK hastalarının ise 1/2'de sistemik KS'e ihtiyaç duyulmuştur

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- AZA için bulunan sonuçlar anti-TNF'ler için de benzerdir
- 290 İBH hastasının %80'inde yeniden anti-TNF başlanması ile remisyon sağlanmıştır
- Anti-TNF kesilmesinden sonra İM devam edilmesi ilaca yeniden başlanması durumunda cevap kaybı ve infüzyon reaksiyonlarına yol açan immunojenesiteyi azaltmaya yarar
- Derin remisyon sağlanan hastalarda **geçici olarak ilacın kesilmesi** de hem toplam ilaca olan maruziyeti ve hem de maliyeti azaltmaya yarayabilir
- Geçici ilaç kesilmesi daha az immunojenesiteye de yol açabilir

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

## Doz azaltılması yaklaşımına hekim ve hastanın bakışı

- **BIOCYCLE çalışması**; Gastroenterologlar arasında remisyonndaki CH'da İM'in durdurulma oranı biyolojik ajanlara göre daha fazla
- İM durdurulması Avrupa'da %75, ABD'de %61, biyolojik ajanların durdurulması Avrupa'da %23, ABD'de %29)
- İM tedavinin durdurulması için malignite riski en önemli nedeni oluştururken, biyolojiklerin durdurulma nedeni maliyet fazlalığıdır

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

## Doz azaltılması yaklaşımına hekim ve hastanın bakışı

- Hastanın bakışı da benzer; İM tedaviyi biyolojiklerden daha fazla oranda bırakmak istiyorlar (İM bırakılma isteği ABD'de %53, Fransa'da %47, Biyolojikler için bu oran ABD'de %26, Fransa'da %28)
- Bu çalışmada en önemli nokta herhangi bir akut alevlenme riski nedeniyle hastaların %26'sının ilaçların azaltılmasına (veya bırakılmasına) sıcak bakmamalarıydı
- %56 hasta ise tedaviyle ilişkili maligniteden ziyade hastalık aktivitesine ait endişe taşıyordu
- Kombinasyon tedavisi alan hastaların hekimin tedaviyi durdurma önerisine bakışları farklı; Fransa'da %69, ABD'de %48 hasta buna uyuyor

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

## Remisyonadaki İBH hastalarında tıbbi tedavinin durdurulmasına ait öneriler:

- İBH hastalarında tedavinin durdurulmasına yönelik 2018 yılında ***ECCO klavuzu*** yayınlandı
- Tedavi durdurulma kararı verilirken hastanın klinik, biyokimyasal, endoskopik ve görüntüleme parametrelerinin remisyonunda olduğundan emin olunmalıdır
- *ECCO önerisinde*, remisyonadaki hastalar için 3-4 yıl geçtikten sonra İM monoterapisinin fayda ve potansiyel zararları tartışılmalıdır
- Tedavinin azaltılması geçici veya kalıcı olarak kesilme kararı hasta bazlı olarak değerlendirilmelidir

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

- Kombinasyon tedavisi alan remisyondaki CH'da 2 yıl sonra **İM** kesilmesi **relaps riskini artırmıyor**
- Remisyon güçlükle sağlanan, daha önce cerrahi yapılan hastalarda tedavinin kesilmesinde nüks riski yüksek
- Derin remisyon sağlanan hastalarda anti-TNF ajanlar kesilebilir, bu hastalarda relaps riskini azaltmak için **İM idame tedavisi** sürdürülmelidir
- Yüksek relaps riski nedeniyle **perianal fistülü** olan hastalarda anti-TNF ajanları **kesilmemelidir**
- Tedavi kesilen hastalarda FK ve CRP değerleri (3 ayda bir) ile endoskopik ve radyolojik incelemeler aralıklarla ölçülmelidir (**özellikle ilk yıl**)

# **İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler**

---



# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

## Bireyselleştirilen yaklaşım

- *SPARE* çalışmasının temel amacı, nüks riskini tahmin etmek için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasıdır
- Mevcut tedavi yaklaşımına göre ilaçların azaltılması veya kesilmesi tam olarak mümkün olmadığında bireyselleştirilmiş yaklaşım öne çıkmaktadır
- Hastalık seyrinin öngörücü biyobelirteçlerini ve tedavi cevabını tanımlamak için moleküler profillerinin kullanımı, günümüzde önemli bir araştırma konusudur

*Kennedy NA, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 341–53*

*Lee JC, et al. Nat Genet 2017; 49: 262–68*

*Lee JC, et al. J Clin Invest 2011; 121: 4170–79*

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

---

## Bireyselleştirilen yaklaşım

- HLA-DQA1\* 05'e ek olarak, bir dizi başka polimorfizm, anti-ilaç antikorlarının gelişimini öngörür (ve İBH hastaları için kişiselleştirilmiş bir gen ekspresyon imzasının belirlenmesine ek bir fayda olduğunu gösterir)
- Metilasyon, transkripsiyon ve protein glikosilasyon profili dahil olmak üzere diğer genomik stratejileri de değerlendirilmektedir
- Ek olarak, telemedicine sistemlerinin geliştirilmesi hastalık aktivitesinin daha yakından izlenmesini sağlayabilir ve gelecekte tedavinin kötüleşmesini takiben nüksün daha erken saptanmasını sağlayabilir

*West NR, et al. Nat Med 2017; 23: 579–89*

*Gobbi FL, et al. Biol Ther 2018; 12: 37–41*

*de Jong MJ, et al. Lancet 2017; 390: 959–68*

# İBH'da Tedavi Azaltılmasına Yönelik Stratejiler

## Yeni ilaçlar

- Yeni tedaviler muhtemelen klinisyenin ilaçların durdurulmasına yönelik yaklaşımını ciddi derecede etkileyecektir
- Yeni biyolojik ajanların (**vedolizumab** ve **ustekinumab**) kesilmesi sonrası relaps sıklığının ne olduğuna ait henüz yeterli veri yok
- Bununla beraber bu ilaçlara karşı düşük immunojenisite, tekrardan kullanılmaları durumunda etkilerinin yüksek olacağını düşündürmektedir
- Küçük molekül inhibitörleri (JAK inhibitörü **tofacitinib** ve **filgotinib**) oldukça uygun ajanlardır, immunojenisite riski taşımazlar, hızlıca etki ederler
- **OCTAVE çalışmasında** daha önce tofacitinibe cevap veren hastalarda ilacın yeniden verilmesinin etkili olduğu (%76) bulunmuştur

### Klinik remisyon?

Crohn hastalığı

- CDAI
- Ülseratif kolit
- Mayo
- SCAAI

### Endoskopik remisyon?

Crohn hastalığı

- CDEIS
- SES-CD
- Rutgeerts
- Ülseratif kolit
- Mayo
- Histolojik remisyon

### Radyolojik remisyon?

Crohn hastalığı

- MR Enterografi

### Biyokimyasal remisyon?

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit

- CRP
- Lökosit sayısı
- FK
- Crohn hastalığı
- Hemoglobin

Hasta klinik, biyokimyasal, endoskopik ve radyolojik olarak remisyonda mı?

Evet

Hayır

Hastanın risk değerlendirmesini yap

Doz azaltılması yapma

### CH risk faktörleri:

- Genç hasta
- Erkek hasta
- Perianal hastalık
- Striktüran hastalık
- Yaygın hastalık
- Kısa süreli remisyon
- Daha önce doz azaltılma öyküsü
- Daha önce cerrahi geçirme
- Sigara
- Kolonik tutulum
- İFX konsantrasyonu-anti-TNF yüksek, İM düşük

### ÜK risk faktörleri:

- Genç hasta
- Erkek hasta
- Yaygın hastalık
- Daha önce doz azaltılma öyküsü
- AZA altında relaps
- Kısa süreli AZA kullanım öyküsü
- Tanı ile AZA kullanımı arasında uzun süre geçmiş olması

### Relapsın sonuçları:

- Kısa barsak riski
- İş, okul ve yaşam tarzı üzerine olan etkileri
- Cerrahi için yüksek aday riski

### CH risk faktörleri:

- Genç hasta
- Erkek hasta
- ...

### ÜK risk faktörleri:

- Genç hasta
- Erkek hasta
- ...

Düşük riskli hasta

Yüksek riskli hasta

### Hasta tercihi:

- Hasta tedaviyi durdurmakta istekli mi?
- Hasta tedavinin bırakılması ile olası nüksün farkında mı?
- Yeniden tedavinin başarısı ne kadar?

### Doz azaltma yapma

Doz azaltmayı düşün

### Sonrasındaki takip:

- CRP
- FK

### Takipte relapsın düşünülmesi

- Endoskopi ve radyolojik değerlendirme sonrasında gerekirse yeniden tedavi başla