

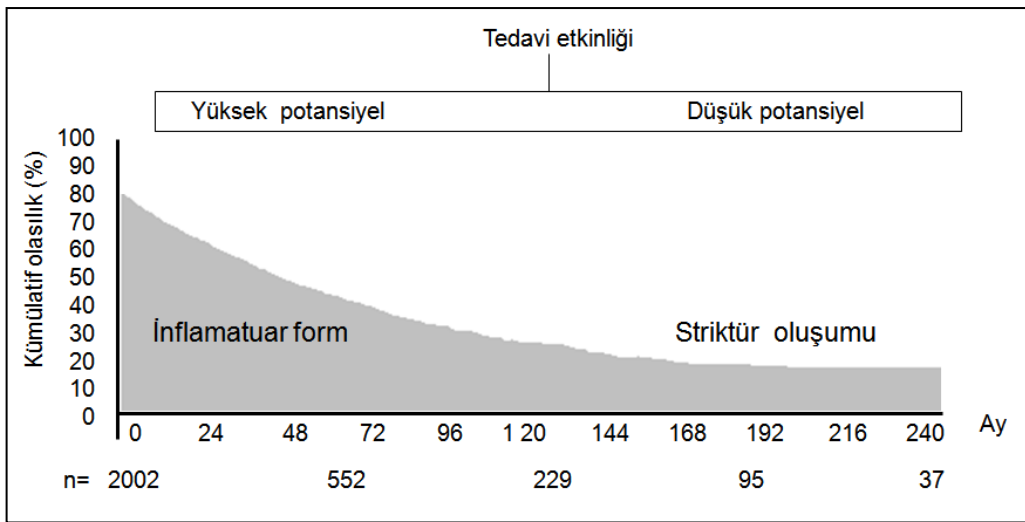
Crohn hastalığının medikal tedavisi

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar hemen her kısmını etkileyebilen ve neden olduğu komplikasyonlarla yaşam kalitesini belirgin ölçüde bozan bir kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Hastalık olguların %47 sinde terminal ileumda, %28 inde kolonda, %21 inde ileokolik bölgede ve %3-5 inde de üst gastrointestinal sistemde yerleşim gösterir (1).

Crohn hastalığında tedavi hastalığın lokalizasyonuna, şiddetine ve komplikasyonların varlığına göre düzenlenmeli, tedaviye alınan cevap, hasta uyumu ve yan etkiler değerlendirilerek her hastaya farklı bir uygulama ve değerlendirme yapılmalıdır. Hastalığın anatomik lokalizasyonu özellikle mesalamin ve enterik kaplı budesonid gibi gastrointestinal sistemin belirli bölgelerinde etkili olabilen ilaçlar kullanıldığında önem kazanır. Sistemik kortikosteroidler, immunomodulatorler ve biyolojik ajanlar sistemik etki gösterdiklerinden bu ilaçların kullanılması durumunda hastalık lokalizasyonunun önemi yoktur. Crohn hastalığında güncel tedavi akut hastalığın tedavisi (remisyonun sağlanması) ve elde edilen düzelmenin sürdürülmesi (remisyon idamesi) şeklinde iki basamakta gerçekleştirilir. Obstrüksiyon ve fistül gibi komplikasyonların ortaya çıkması, medikal tedaviye yanıtızlık ve preneoplazik / neoplazik lezyonların varlığı hallerinde cerrahi tedavi tercih edilir.

Aktif hastalığın tedavisinde tedaviye yanıt genellikle 2-4 hafta içinde görülmeye başlar ve maksimal düzelme 12-16 haftalarda ortaya çıkar. Remisyon sağlanan hastalarda idame tedavisi ile tıbbi tedavi sürdürülmelidir. İndüksiyon tedavisine rağmen semptomatik olan hastalarda değişik ajanlarla tedavi denenmelidir.



Şekil-1: Crohn hastalığında fenotip ve tedavi etkinliği (Hanauer SB.Dig Dis Sci.2009;27. den alınmıştır).

Crohn hastalığında etkin tedaviye erken dönemde başlanması komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi bakımından önemlidir. Uygulanacak tedavinin semptomatik kontrol yanında inflamasyonu hızlı ve etkin bir şekilde kontrol altına alarak mukozal düzelmeyi sağlaması ve hastalığın gidişini etkileyecek güçte olması gerekir. Konvansiyonel tedavi

uygulanan birçok Crohn hastasında mukozal iyileşme sağlanamamakta ve hafif-orta şiddette mukozal inflamasyon devam etmektedir (2).

Crohn hastalığının tedavisinde amaç;

- 1-Hızlı remisyon sağlanması ve remisyonun steroid kullanmadan sürdürülmesi
- 2-Mukozal iyileşmenin sağlanması ve sürdürülmesi
- 3-Komplikasyon gelişiminin, hastanede yatış süresinin ve cerrahi tedavi gereksiniminin minimize edilmesi
- 4-Yaşam kalitesinin düzeltilmesi
- 5-Hastalıkla ilişkili mortalitenin önlenmesi olmalıdır.

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi

Crohn hastalığının teşhisinde tek başına yol gösteren kesin bir tanı yöntemi yoktur. Hastalığın tanısı klinik (anamnez ve fizik muayene), endoskopik, histopatolojik, radyolojik ve biyokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi ile koyulur.

Klinik pratikte hastalık aktivitesi kabaca;

-Hafif - orta şiddette hastalık; Ayaktan gelen, genel durumu iyi, oral alımı yeterli, dehidratasyon bulgusu göstermeyen, karında hassasiyet ve ağrılı kitlesi bulunmayan, obstrüksiyon belirtileri ve %10 dan fazla kilo kaybı olmayan hastalar,

-Orta - ağır şiddette hastalık; Hafif-orta derecede hastalık tedavisine yanıt vermeyen, belirgin kilo kaybı, anemi, ateş, karın ağrısı veya hassasiyeti bulunan, belirgin intestinal obstrüksiyon olmadan aralıklı bulantı ve kusma tanımlayan hastalar,

- Ağır - fulminan hastalık; Kortikosteroid tedavisi altında semptomları devam eden, yüksek ateş, intestinal obstrüksiyon, kaşeksi, karında rebound ve apse bulguları olan hastalar,

şeklinde sınıflandırılabilir. Klinik araştırmalarda kullanılacak daha hassas ve nümerik bir değerlendirme için Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) kullanılır. Bu değerlendirme sisteminde hastanın genel durumu, dışkılama sayısı, karın ağrısı, anemi, kilo kaybı, karında kitle ve komplikasyonların varlığı gibi parametreler puanlanarak elde edilen rakam 150 ve altında ise remisyondan, 150-250 arasındaysa aktif hastalıktan, 250-450 arasındaysa orta şiddette hastalıktan, 450 den büyükse ağır hastalık varlığından bahsedilir. Tedaviye yanıt alındığından bahsedilebilmesi için tedavi öncesinde hesaplanan puanda 70 veya üzerinde bir azalma sağlanmış olması gerekir. Medikal ve/veya cerrahi tedavi sonrasında rezidüel hastalık belirtileri olmaksızın iyileşme gösteren asemptomatik hastanın remisyonda olduğu kabul edilir. Asemptomatik ancak steroide bağımlı olan hastaların remisyonda olduğu söylenemez (3),(Bkz. Crohn hastalığında klinik bulgular).

Crohn hastalığında doğal seyir

Crohn hastalığının üç değişik fenotipi mevcuttur. Vakaların %70 inde non-striktürel ve non-penetrant tip (sadece inflamasyonla giden tip), %17-20 sinde striktürlü tip , %13-15 inde penetrant tip (fistül ve apse formasyonu ile giden tip) görülür. Crohn hastalığında hastalığın gastrointestinal sistemdeki anatomik lokalizasyonu zaman içinde belirgin bir değişim göstermezken fenotip değişebilir. Hastalık çoğunlukla inflamatuvar fenotiple başlar ve kontrol edilmeyen inflamasyon zamanla striktürlü (%27) veya penetrant forma (%29) dönüşür. Klinik bulgular gastrointestinal traktüsteki tutulum bölgesine, hastalığın fenotipine ve komplikasyonların mevcudiyetine göre her hastada farklılık gösterir. Hastaların %15-20

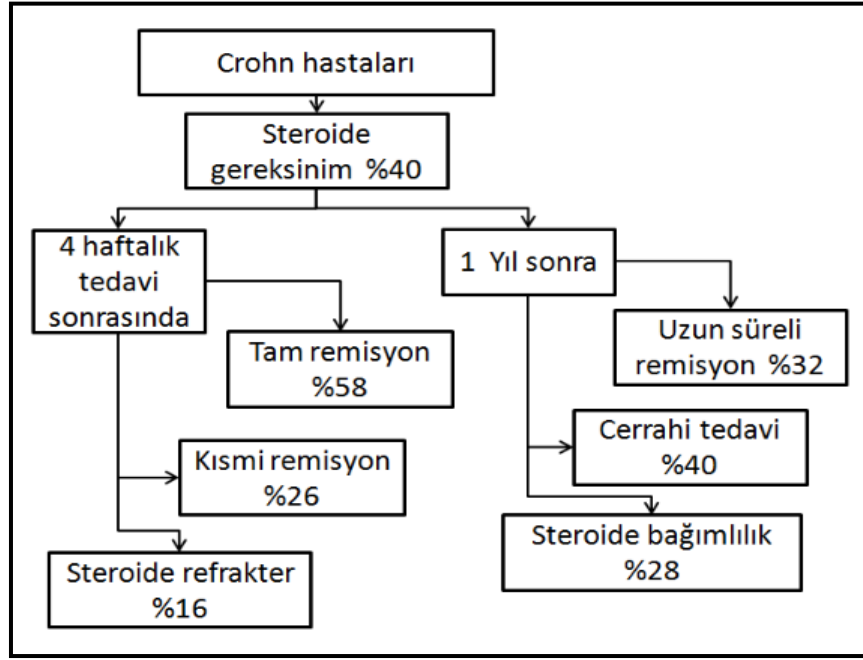
sinde yaşam kalitesini büyük ölçüde bozan kronik aktif hastalık sözkonusudur. Hastalık çoğunlukla tekrarlayan alevlenmelerle karakterize kronik formda seyreder (%65-75). Teşhisten sonraki birinci yılda vakaların %55-65 inde remisyona sağlanabilirken, %10-30 unda klinik alevlenme, %15-25 inde lokal aktif hastalık görülür. Hastaların sadece %10-15 inde uzun süreli remisyona sağlanabilmektedir. Bazı hastalarda şiddetli bir ilk atak sonrasında 10 yıla varabilen sessiz bir dönem olabilir. Birkısım hastada da hafif-orta şiddette bir ilk atak sonrasında hastalık zamanla daha şiddetli bir forma dönüşebilir. Hastalığın erken yaşlarda başlaması (<40), ilk teşhiste perianal hastalığın ve endoskopide şiddetli lezyonların varlığı, ilk tedavide steroide gereksinim ve serolojik testlerin (ASCA, OmpC, Cbirl vb.) pozitifliği kötü prognaza işaret eden bulgulardır. Crohn hastalarının %20 sinde teşhisten sonraki ilk 10 yılda, %40 ında da ilk 20 yılda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur ve cerrahi girişimlerin yarısına yakın bir kısmı acil ve elektif olmayan şartlarda gerçekleşir. Birkez cerrahi girişim geçiren hastaların %30 unda 10 yıl içinde ikinci kez cerrahi tedavi gerekmektedir (4,5).

Crohn hastalığının tedavisinde remisyona indüksiyonu

Hafif-orta şiddette Crohn hastalığının indüksiyon tedavisinde terapötik ajan seçimi hastalığın gastrointestinal sistemdeki lokalizasyonuna bağlıdır. Hafif şiddette ve ileoçekal bölge ve/veya kolon tutulumu olan hastalarda mesalazin (3-4,5g/gün) tedavisi denenebilir. Mesalazinin (5ASA) hafif şiddette Crohn hastalığının indüksiyon tedavisinde ilk ajan olarak etkinliği tartışmalı olmasına rağmen klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır (6). Yüksek dozda toksisite kaçınılmaz olduğundan tedavide sulfosalazin kullanılması önerilmez.

Terminal ileum ve/veya ileoçekal bölgede lokalize Crohn hastalığında pH ve zamana bağlı salınımı nedeniyle etkisini esas olarak terminal ileum ve sağ kolonda gösteren ve yüksek oranda presistemik hepatik eliminasyonu nedeniyle sistemik yan etkileri belirgin ölçüde daha az bir kortikosteroid olan budesonidin 9mg/gün dozunda kullanıldığında plasebo ve 4g/gün 5-ASA dan daha etkili olduğu ve aktif Crohn hastalığında remisyona indüksiyonunda prednisolona benzer fayda sağladığı gösterilmiştir (7). Antibiyotikler fistülizan form dışındaki aktif Crohn hastalığında remisyona indüksiyonunda etkili değildir (8,9).

5ASA ve budesonide cevap vermeyen ve ayaktan takip edilen hafif-orta şiddette hastalığı olan hastalar oral prednisolon ile tedavi edilmelidir (40mg/gün, doz 1mg/kg a kadar artırılabilir) (10,11). Crohn hastalarının yarıya yakınında (%44) remisyona sağlanmasında kortikosteroidlere ihtiyaç duyulur. Kortikosteroid tedavisinin 4. haftasında hastaların yarıdan fazlasında (%58) tam remisyona, ¼ inde (%26) kısmi remisyona sağlanırken %16 sı steroid tedavisine cevapsızdır. Steroide gereksinim duyan hastaların birinci yıl sonunda 1/3 inde (%32) uzun süreli remisyona elde edilirken ¼ inden fazlasında (%28) steroide bağımlılık, %40 ında da cerrahi tedavi gereksinimi ortaya çıkar (12). Fulminan inflamatuvar Crohn hastalığında remisyona indüksiyonu iv kortikosteroidlerle yapılmalıdır (1-1,5mg/kg methylprednisolon).



Şekil-2: Crohn hastalığında klinik gidiş (13).

Oral ve iv prednizolonla remisyona girmeyen hastalarda TNF- α blokerleri kullanılır. Bu amaçla infliximab (IFX) (0-2 ve 6. haftalarda 5mg/kg, daha sonra 8 haftada bir 5mg/kg iv), adalimumab (Başlangıçta 160mg, 2. haftada 80 mg, daha sonra 2 haftada bir 40mg sc) ve certolizumab pegol (0-2 ve 4. haftada 400mg, daha sonra 2 haftada bir 400mg sc) kullanılabilir. İndüksiyon tedavisine yanıt alınan vakalarda tedavi idame dozunda sürdürülmelidir. TNF- α blokeri tedavisine uygun hasta seçimi tedaviden maksimum fayda sağlanması ve tedaviye bağlı komplikasyonların minimize edilmesi bakımından önemlidir. Serum CRP düzeyi yüksek ve endoskopik bulguları şiddetli olan hastaların TNF- α blokeri tedavisinden daha fazla fayda gördükleri gösterilmiştir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen ve obstrüktif semptomları olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

İndüksiyon		
İleoçekal Crohn hastalığı	Crohn koliti	Fistülizan Crohn hastalığı
5-ASA, AZA, budesonide, prednisolone, infliximab, cerrahi	5-ASA, prednisolone, infliximab, cerrahi	Infliximab, metronidazol, ciprofloxacın, AZA, cerrahi
Remisyon		
AZA, infliximab, budesonide,		
İdame		

Şekil-3: Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde tercih edilebilecek ilaçlar (AZA; Azathiopurine)(14).

İmmunmodülatör ilaçlar (Azathioprine, AZA ve 6-Mercaptopurine, 6-MP) etkilerinin geç başlaması nedeniyle indüksiyon tedavisinde erken cevap alınması amacıyla tercih edilmez. Ancak hastaların çoğunda idame tedavisi gerekeceğinden, etkilerinin geç başlaması nedeniyle indüksiyon tedavisi sırasında diğer ajanlarla birlikte AZA veya 6MP tedavisine de başlanması önerilir.

Hafif / orta derecede aktif Crohn hastalığında tedavi:

İleal, kolonik veya ileokolonik Crohn hastalığının tedavisinde 5-ASA klinik pratikte sıklıkla tercih edilmiş olmasına rağmen kontrollü çalışmalarda bu ilacın etkili olduğu kanıtlanmış değildir. Yapılan çalışmalar mesalaminin plaseboya göre belirgin bir üstünlük sağlamadığını, budesonid ve konvansiyonel steroid tedavisinden belirgin olarak daha az etkili olduğunu göstermiştir. Terminal ileum ve ileoçekal bölgede yerleşim gösteren hafif şiddetteki Crohn hastalığında 5ASA 3-4g/gün dozunda verilerek tedaviye yanıt gözlenebilir. 5ASA tedavisi altında klinik ve laboratuvar bulguları düzelme yolunda olan hastalarda tedavinin 6. ayında endoskopi yapılarak mukozal iyileşme kontrol edilmelidir. Distal Crohn hastalığında rektal mesalazin veya kortikosteroidlerin kullanımına dair kontrollü çalışma yoktur.

Crohn hastalığının etyolojisinde veya alevlenmesinde bakterilerin rolü olabileceği bilinen bir teori olduğundan luminal ve perianal Crohn hastalığının tedavisinde antibiyotikler uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda metronidazol (20mg/kg/gün) plasebodan daha fazla etkili bulunmamıştır (15). MND ün kolon tutulumu olan hastalarda daha etkili olması beklenebilir. MND un uzun süreli kullanımındaki etkinliğini belirlemeye yönelik sağlıklı veriler mevcut değildir. İlacın uzun süreli kullanımında (>6ay) sık olarak ortaya çıkan bir yan etkisi periferik nöropatidir. Yüksek dozda kullanımda nöropati daha kısa sürede de görülebilir. Ağzda metalik tat, bulantı, idrar renginde siyaha çalar koyulaşma ve disulfiram benzeri etki ilacın istenmeyen diğer yan etkileridir (16). Ciprofloxacın (1g/gün) ve rifaximin'in (3x200mg/gün) plasebodan üstün olmadığı görülmüştür (17). Anti tüberküloz tedavinin Crohn hastalığının tedavisinde yeri yoktur (18).

Terminal ileum ve/veya ileoçekal bölgede lokalize hafif / orta şiddetteki Crohn hastalığında budesonid 9mg/gün dozunda kullanıldığında plasebo, mesalamin ve konvansiyonel oral kortikosteroid tedavisinden daha etkin bulunmuştur. Budesonid bu bölgede lokalize hafif-orta şiddetteki Crohn hastalığının tedavisinde ilk tercih edilecek ajan olmalıdır (19).

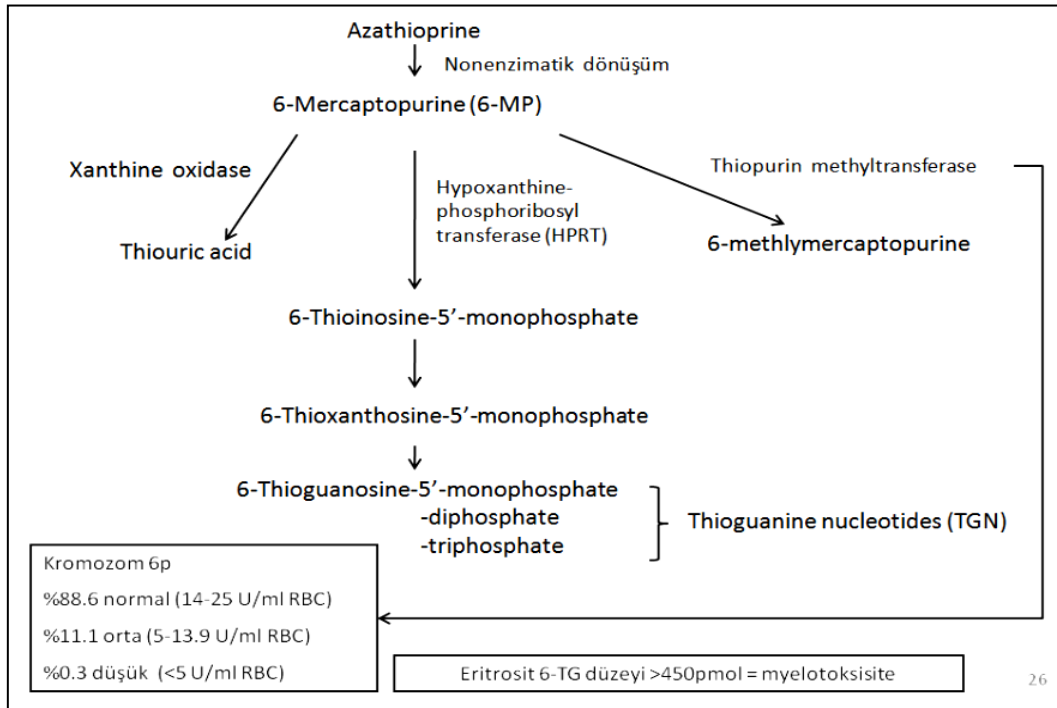
Orta / şiddetli derecede aktif Crohn hastalığında tedavisi

Orta ve şiddetli derecede aktif Crohn hastalığında sistemik etkili oral kortikosteroidlerle (Prednisolon 40-60mg/gün) tedaviye başlanır ve tedavi semptomlar kayboluncaya ve hasta kilo almaya başlayıncaya kadar sürdürülür. İnfeksiyon ve apse varlığında tedaviye antibiyotik ilave edilmeli ve gerektiğinde cerrahi drenaj uygulanmalıdır.

Kortikosteroidler (Prednisolon veya metilprednisolon) 0,5-0,75mg/kg dozunda kullanıldıklarında vakaların %50-70 inde 8-16 haftada remisyon sağlamaktadır. Kortikosteroidler daha yüksek dozda kullanıldığında (1mg/kg) bu oran %80-90 a ulaşmaktadır. Klinik cevap elde edildikten sonra doz haftada 5-10mg azaltılarak 20mg a inilir. Daha sonra doz haftada 2,5-5mg azaltılarak tedricen kesilir. Bazı merkezler doz 20mg/gün e inildiğinde 2-3 hafta bu dozda tedaviyi sürdürdükten sonra doz azaltımına geçilmesini tavsiye ederler. Steroid tedavisi öncesinde DEXA ile kemik yoğunluğu ölçülmeli

ve gerektiğinde kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılmalıdır (20,21). Kortikosteroid tedavisi uygulanan Crohn hastalarının yarıya yakınında (%44) steroide bağımlılık veya direnç gelişir. Bu durum sigara kullanan ve kolon tutulumu olan hastalarda daha belirgindir. 5ASA preparatlarının kortikosteroid tedavisine ilave edilmesi kısa ve uzun sürede ek bir fayda sağlamaz (22). Kortikosteroid tedavisi öncesinde akciğer grafisi ve PPD ve/veya quantiFERON testi ile tüberküloz aranmalı, hepatit serolojisi ve kan şekeri değeri görülmelidir.

Kortikosteroid tedavisi ile birlikte veya steroide yanıt alındığının görülmeye başlanmasından sonra tedaviye immunomodulatör bir ilaç eklenmelidir (AZA, 2-2,5mg/kg veya 6-MP, 1-1,5mg/kg). AZA steroidlerle elde edilen remisyonun sürdürülmesinde etkilidir. Yüksek dozda AZA kullanan bazı hastalarda ateş, deri döküntüsü, karın ağrısı, bulantı, kusma, artralji, pankreatit (%3-15), hepatit (%10) ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkiler görülebildiğinden tedaviye 25-50mg/gün gibi düşük dozlarda başlanıp haftalık doz artırımı ile birkaç haftada optimal doza ulaşılması tavsiye edilmelidir. Böyle bir uygulama yan etki görülme sıklığını azaltır. Hedef doza (2-2,5mg/kg) ulaşıldıktan sonra optimal etkinin ortaya çıkması için yaklaşık olarak 6 ay lık bir süre gerekir. Tedavinin ilk 3 ayında 2 haftada bir, daha sonra da her 3 ayda bir kan sayımı yapılmalı, karaciğer, böbrek ve pankreas fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. AZA i tolere edemeyen hastaların bir kısmı 6-MP i tolere edebileceğinden bu hastalarda ilaç değişimi işe yarayabilir. Xanthine oxidase inhibitörleri (Allopurinol) AZA metabolizmasını etkilediğinden birlikte kullanımda AZA dozu 1/3-1/2 oranında azaltılmalıdır. Co-trimazole ve ACE inhibitörleri ile birlikte kullanım lökopeni ve anemi gelişimini kolaylaştırabilir, warfarin'in antikoagülan etkisini artırabilir. AZA tedavisi öncesinde her hastaya akciğer filmi çekilmeli, PPD deri testi yapılmalı ve hepatit testleri istenmelidir. Thiopurinlere allerjik olan veya bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda thioguanin denenebilir ancak karaciğerde nodüler rejeneratif hiperplazi ve venookluziv hastalık oluşturma riski nedeniyle rutinde kullanımı tavsiye edilmez (23).



Şekil-4: Azathiopurin metabolizması (24).

Thiopurine methyl transferase (TMT) enzim eksikliği olanlarda aktif metabolit 6-thioguan'in birikimine bağlı toksisite ortaya çıkabilir. Eritrositlerde TMT ölçümü yapılarak genetik polimorfizme bağlı eksiklik anlaşılabilir. Eritrosit TMT aktivitesi insanların %15 inde orta, %1 den azında da düşük düzeydedir ve tüm hastalarda tedavi öncesinde bu tür bir ölçümün yapılması gerekmez. (Şekil-4). Toksisitenin değerlendirilmesinde eritrositlerdeki 6-thioguanin ve 6-metilmerkaptopurin düzeyi de ölçülebilir. 6-thioguaninin optimal düzeyi 250-400pmol/10⁸eritrosit dir. Tedaviye yanıt alınamayan, lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda bu ölçümler yapılabilir (24).

Kortikosteroidlere refrakter veya bağımlı Cohn hastalığında kullanılabilir bir diğer ilaç methotrexate dır (MTX). Parenteral MTX 25mg/hafta im. Kullanıldığında remisyon sağlanmasında ve steroid tedavisinin sonlandırılmasında etkili olabilir (25). Daha düşük dozlar etkili değildir. Kemik iliği supresyonu, lökopeni, bulantı, kusma, hepatik fibroz ve hipersensitivite pnömonisi MTX in potansiyel yan etkileridir. Uzun süreli MTX tedavisinde sık görülen bir komplikasyon hepatik fibrozdur. Obez, diabetik, alkol kullanan, tedavi öncesinde karaciğer enzim yüksekliği olan, düzenli haftalık enjeksiyon uygulanan ve toplam dozun 1,5g geçtiği hastalarda MTX bağı hepatotoksisite daha sık görülür. Bu özelliklerden biri veya daha fazlasına sahip olmayan Crohn hastalarında hepatotoksisite riski düşüktür. MTX ile tedavi edilmesine karar verilen ve tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik bulunan, yukarıdaki risk faktörlerine sahip veya kronik karaciğer hastalığı şüphesi olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilir (26). Amerikan romatoloji cemiyeti MTX ile uzun süreli tedavi görmekte olan hastalarda serum transaminaz düzeyinde artma ve albümin seviyesinde düşme ortaya çıktığında karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir (27). Karaciğer biyopsisinde fibrozis veya siroz görüldüğünde ilaç kesilmelidir. MTX yukarıda bahsedilen bu yan etkileri nedeniyle günümüzde Crohn hastalığının tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir ilaç değildir. Tedavi öncesinde akciğer filmi çekilmeli, hepatit testleri istenmeli ve tedavi süresince düzenli kan sayımı yapılarak karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir.

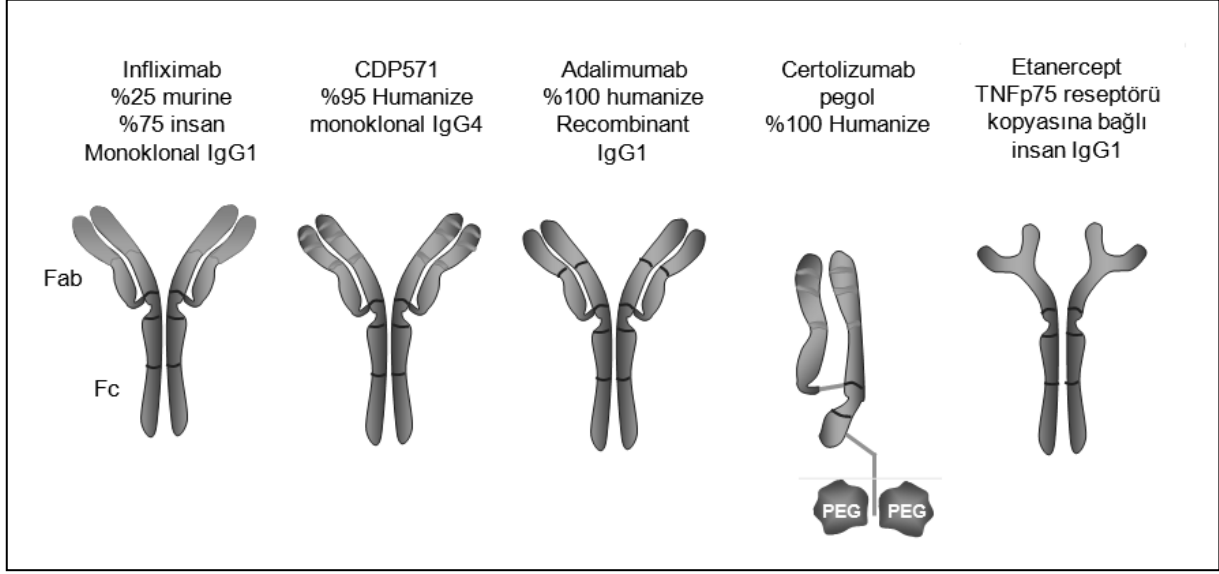
Kortikosteroidlere ve immunomodülatörlere cevap alınamayan orta - şiddetli aktif Crohn hastalarında TNF- α blokerleri (Infliximab, adalumimab, certolizumab pegol) ile tedaviye geçilmelidir. Infliximab (IFX) ilk kullanılan ve %25 murin, %75 insan monoklonal IgG1 antikor yapılarında olan bir TNF blokeridir. Yukarıda bahsedilen konvansiyonel tedavide kullanılan ajanlara yanıt alınamayan orta ve şiddetli derecede aktif Crohn hastalığının tedavisinde IFX ile monoterapi veya IFX+AZA kombinasyonu uygulanabilir. SONIC çalışmasında (Study of Biologics and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) 26 hafta süreyle AZA+plasebo (n=170), IFX+plasebo (n=169) ve IFX+AZA (n=169) tedavisi uygulanan 3 ayrı hasta gurubunda tam mukozal iyileşme oranları sırasıyla %16, %30 ve %44 bulunmuştur (28). IFX+AZA kombinasyonu tek başına IFX tedavisine göre daha etkili görünmekteyken aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. IFX tedavisi latent tüberküloz enfeksiyonunu aktive edebileceğinden tedavi öncesinde akciğer grafisi, PPD ve quantiFERON testleri yapılarak hastalar tüberküloz enfeksiyonu yönünden araştırılmalı, hepatit serolojileri görülmelidir. İlacın kullanımı sırasında hücre içi patojenlere bağlı enfeksiyonların da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (29). Crohn hastalarının önemli bir kısmı anerjik olduğundan tedavi süresince de hastalar tüberküloz enfeksiyonu yönünden izlenmelidir.

IFX tedavisi hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Akut ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda IFX a karşı antikor gelişebilir (ATI - Antibodies to infliximab). ATI gelişimi infüzyon reaksiyonlarının görülmesine, ilacın etkisinin azalmasına ve etki süresinin kısalmasına neden olur (30). IFX tedavisi uygulanan hastaların önemli bir kısmında ANA (antinükleer antikor), küçük bir bölümünde de çift sarmallı DNA ya karşı antikor oluşur. Lupus benzeri bir tablonun ortaya çıkması çok nadir

olup renal veya serebral tutulum görülmez. IFX tedavisinde akut infüzyon reaksiyonu tipik olarak ilacın verilmesinden 1-2 saat sonra ortaya çıkar ve baş ağrısı, dizines, bulantı, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ateş, titreme, göğüs ağrısı, öksürük ve dispne görülebilir. Akut infüzyon reaksiyonları infüzyonun yavaşlatılması veya kesilmesi ve oral veya parenteral parasetamol ve antihistaminik (difenhidramin) verilmesiyle kolayca kontrol altına alınabilir. Bazı kliniklerde IFX infüzyonu öncesinde rutin olarak parasetamol, difenhidramin ve/veya kortikosteroidler verilmekteyse de daha önce reaksiyon göstermeyen hastalarda bu tür bir uygulamaya gerek yoktur. Gecikmiş infüzyon reaksiyonları infüzyondan 3-15 gün sonra ortaya çıkar ve miyalji, artralji, ateş, deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, disfaji ve baş ağrısı gibi serum hastalığına benzer belirtiler görülür. Bu belirtiler genellikle kendi kendine geçer ve kortikosteroid tedavisine nadiren gerek duyulur (31). Tedaviye ara verilmesi ve düzensiz enjeksiyonlar IFX a karşı immünizasyon gelişmesinde başlıca risk faktörüdür. 0-2 ve 6.haftada verilecek indüksiyon tedavisi sonrasında 8 hafta ara ile yapılacak düzenli idame tedavisinin sürdürülmesi, tedavinin AZA ile kombinasyonu ve IFX tedavisi öncesinde kortikosteroid kullanılması infüzyon reaksiyonlarının gelişme riskini azaltır (32).

Diğer bir TNF antagonisti, %100 hümanize bir anti-TNF monoklonal antikoru olan 'adalimumab'dır. Adalimumabla düzenli olarak 12 ve 52 hafta süreyle tedavi edilen Crohn hastalarının sırasıyla %28 inde ve %24 ünde tam mukozal iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (EXTEND çalışması, Safety and Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing) (33). Daha önce bir biyolojik ajanla tedavi görmemiş hastalarda veya IFX tedavisine cevabı azalan veya kaybolan vakalarda adalimumab kullanılabilir. Başlangıçta ve 2.haftada sırasıyla 160mg ve 80mg verildikten sonra iki haftada bir 40mg ile idame tedavisine geçilir. İlaç cilt altına enjekte edilir. Bazı hastalarda dozun haftada 40mg şeklinde daha sık aralarla uygulanması gerekebilir. Certolizumab pegol %100 hümanize ve pegile anti-TNF monoklonal antikoru olup 0-2 ve 4.haftalarda cilt altına 400mg uygulandıktan sonra 4 haftada bir 400mg dozunda tedavi sürdürülür. Certolizumab pegol le 54 hafta süreyle tedavi edilen Crohn hastalarının %55 inde endoskopik, %46 sında da klinik remisyona elde edilirken hastaların ancak %6 sında tam mukozal iyileşme sağlanabildiği bildirilmiştir (MUSIC çalışması, Mucosal Healing Study in Crohn's Disease) (33). Adalimumab ve certolizumab pegol enfeksiyon vb. riskler bakımından IFX a benzer özelliklere sahiptir ancak %100 humanize olduklarından infüzyon reaksiyonları ve gecikmiş aşırı duyarlılık bildirilmemiştir. Her iki ilaçta da enjeksiyon yerinde reaksiyon görülebilir.

IgG1 Fc antikor fragmanı ve iki soluble TNF75 reseptörü içeren bir füzyon proteini olan etanercept Crohn hastalığı tedavisinde etkili değildir (34).



Chimeric mAb	Fully human mAb	Murine mAb	Humanised mAb	Humanised Fab' fragment
Infliximab Abciximab Rituximab	Adalimumab Golimumab	Muromonab (OKT3)	Atlizumab Daclizumab Fantolizumab Natalizumab Visilizumab Alemtizumab	Certolizumab

mab	Monoclonal antibody
xi	Chimeric antibody
zu	Humanised antibody
li	İmmunomodulatory antibody
tu	Antitumor antibody
ci	Cardiovascular antibody
<u>u</u>	Human
<u>o</u>	Murine

Şekil-5: TNF blokerlerinin özellikleri (14).

Şiddetli aktif / fulminan Crohn hastalığında tedavisi

Konvansiyonel oral steroid, AZA ve /veya anti-TNF ajan tedavisine rağmen semptomları devam eden, yüksek ateş, kusma, karında rebound, apse, subileus/ileus bulguları ve kaşeksisi olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir. Karında ağırlı kitle ve ileus bulguları olan hastalar ultrasonografi, BT ve MR ile incelenerek apse oluşumu ve obstrüksiyon yönünden değerlendirilmelidir. Apseler saptanan hastalarda perkütan veya cerrahi drenaj uygulanır. Apseler saptanmayan hastalarda parenteral kortikosteroidlerle (Prednison 40-60mg/gün) tedaviye başlanır. Karında inflamatuvar kitle varlığında kortikosteroidlerle birlikte geniş spektrumlu antibiyotikler de verilmelidir. İleus bulguları olmayan hastalarda total parenteral beslenmenin steroid tedavisine katkı sağlamadığı bilinmektedir. Obstrüksiyon

bulguları ve şiddetli karın ağrısı olmayan hastalarda tolere edilebildiği ölçüde oral beslenme sürdürülebilir. İntestinal obstrüksiyon bulguları olan ve oral alımı yeterli olmayan fulminan Crohn hastalığında 5-7 gün kadar parenteral hiperalimentasyon veya elemental beslenme uygulanabilir. Dehidrate hastalarda sıvı-elektrolit desteği verilmeli ve anemik hastalarda kan transfüzyonu yapılmalıdır.

Uzun süren kronik inflamasyonlu olgularda, fibrostenotik ileal hastalıkta ve potent immunsupresiv ve biyolojik ajan kullanımında striktür daha sık görülür. Crohn hastalığındaki striktürler şiddetli inflamasyona ve/veya fibrozise bağlı olarak gelişebilir. Borborgymus, özellikle postprandial dönemde ortaya çıkan kolik tarzında karın ağrısı, ağrı sonrasında sulu kıvamda dışkılama (Koenig fenomeni), subileus atakları ve kilo kaybı striktür gelişen hastalarda görülebilecek bulgulardır. Yakınmalar genellikle posa bırakan gıdaların tüketiminden sonra ortaya çıkar. Tam olmayan darlıklarda bakteriyel çoğalmaya bağlı aralıklı ishal de görülebilir.

Crohn hastalığında intestinal obstrüksiyon şiddetli inflamasyona, fibrotik darlıklara veya adezyonlara bağlı olabileceği için farklı tedavi seçenekleri düşünülmelidir. İnterale inflamasyona bağlı obstrüksiyon medikal tedaviye cevap verebilirken fibrotik darlıklarda genellikle cerrahi tedavi gerekir. Fibrotik darlıklarda steroid tedavisi ve oral alımın kesilmesi sonrasında geçici rahatlama olabilir de tedavinin kesilmesinden sonra sıklıkla semptomlar tekrarlar. BT ve/veya MR enterografi ve lökosit sintigrafisi fibrotik ve inflamatuvar darlıkların ayırılmasında işe yarıyabilir. Darlık şüphesi olan vakalarda teşhiste kapsül endoskopi kullanılmamalıdır. Şüpheli vakalarda gerekli olduğunda 48 saat içinde eriyen 'patency capsule' kullanılabilir. Adezyonlara bağlı darlıklar çoğunlukla bir süre uygulanacak nazogastrik tüp drenajına cevap verir ve ateş ve rebound gibi bulgular yoksa genellikle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaz (35,36,37). Yerleşmiş fibrostenozan hastalıkta sistemik medikal tedavi genellikle etkisizdir. Bu hastalarda endoskopik ve/veya cerrahi tedavi düşünülmelidir. Endoskop ile ulaşılabilen bölgelerde bulunan 5cm den daha kısa darlıklar endoskopik balon dilatasyonu ile açılabilir. Dar segmente kortikosteroid veya IFX enjeksiyonu darlığın nüksünü geciktirebilmektedir. Cerrahi tedavide 10cm den kısa striktürlerde striktürplasti uygulanır. 10cm den uzun darlıklarda rezeksiyon tercih edilmelidir. Striktür varlığında fistül ve apse birlikteliği araştırılmalıdır. Bu olgularda cerrahi striktüroplasti kontrendikedir.

Şiddetli aktif / fulminan hastalığı olan Crohn hastalarında parenteral kortikosteroidlerle yeterli yanıt alınmayan ve daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastalarda tedaviye TNF- α blokerleri ilave edilmelidir (Doz için remisyon indüksiyonu bölümüne bakınız). Daha önce IFX kullanmakta olduğu halde tedaviye yanıtı azalmış olan hastalarda farklı biyolojik ajan ile tedavi denenmelidir. Buna rağmen yanıt alınmayan vakalarda bir hücrel adezyon molekülü olarak bilinen alfa-4 integrin e karşı geliştirilmiş hümanize monoklonal antikor olan natalizumab etkili olabilir (38). İlaç multipl skleroz tedavisinde de kullanılmaktadır. Natalizumabla, 0- 4 ve 8. haftalarda 300mg lık iv infüzyonlarla indüksiyon tedavisi uygulandıktan sonra 8 haftada bir 300mg la idame tedavisine geçilir. İlaç hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. İnfüzyon sırasında akut aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Anti-natalizumab antikor ve hepatotoksisite gelişebilir. Natalizumab tedavisi alan hastalarda, çoğunlukla fatal gidiş gösteren ve progresif multifokal lökoensefalopatiye yol açan latent virüs reaktivasyonu görülebildiğinden (Human JC polyoma virus) bu ilacı kullanan hastalarda birlikte AZA vb. immunmodülatör ilaçların kullanılması tavsiye edilmez. Natalizumab kullanımı sırasında diğer organizmalara bağlı enfeksiyonların gelişme riski de artmıştır. Bu nedenle natalizumab tedavisi altındaki hastaların yakın takibi gerekir (39,40).

Şiddetli aktif / fulminan hastalık tedavisinde iv siklosporin-A (Cyc-A) veya takrolimus tedavisi denenebilir de bu ilaçlarla yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Cyc-A tedavisi

sırasında bulantı, kusma, hipertansiyon, nefrotoksisite, hirsutizm, tremor, parestezi, gingiva hiperplazisi, elektrolit imbalansı, hepatotoksisite ve epilepsi görülebilir. Cyc-A ya aşırı duyarlılık, renal yetersizlik ve sistemik infeksiyon varlığında kullanılmamalıdır. Yan etki sıklığı ve plazma konsantrasyonunun düzenli olarak takip edilmesi gerektiğinden tercih edilken bir ilaç değildir (41).

Crohn hastalığının medikal tedavisinde remisyon idamesi

Crohn hastalığında komplikasyonların önlenmesi, yaşam kalitesinin sürdürülmesi ve nüksün ve cerrahi girişimin geciktirilmesi için idame tedavisi uygulanmalıdır. Kortikosteroidlerle remisyon sağlanmış olan hastaların büyük çoğunluğunda idame tedavisi olmaksızın remisyonun sürdürülmesi mümkün değildir. Genç, sigara kullanan ve kolon tutulumu olan hastalarda steroide bağımlılık daha sık görülür. Remisyon idamesinde ve nüksün önlenmesinde sigaranın bırakılması önemli bir faktördür ve hastaların sigarayı bırakmaları mutlaka sağlanmalıdır.

Etkinliği kanıtlanmış olmamakla birlikte 5ASA preparatları klinik pratikte Crohn hastalığının idame tedavisinde sık olarak kullanılır (42,43). Özellikle mesalamin ve budesonidle remisyonla girmiş olan hafif şiddetle ileokolik ve kolon tutulumlu Crohn

	5-ASA	Prednisone	Azathiopurine	Anti-TNF alpha	Metronidazol
Standart doz	3-4.8g/gün	40-60mg/gün	1.5-2.5mg/kg	Infliximab; 5mg/ kg, 0-2-6 haftalarda, sonrasında 8 haftada bir (IV) Adalimumab ; Başlangıç dozu 160mg, 2. haftada 80mg , daha sonra 2 haftada bir 40mg ile devam (SC) Certoluzimab pegol ; 0, 2 ve 4. haftada 400mg, sonra 4 haftada bir 400mg (SC)	10-20mg/kg/gün
İlaç etkileşimi	Warfarin kullananlarda PTZ nı uzatabilir, diüretiklerin etkisini, rifampisin in tüberkülostatik etkisini artırabilir. Lactulose kullanımı kolon pH sını düşüreceğinden 5-ASA salınımını azaltabilir.	Phenitoin, phenobarbital, ephedrine ve rifampin kortikosteroidlerin metabolik klirensini artırabilir. Diüretiklerle birlikte kullanıldığında hipokalemi oluşturabilir.	Allopurinol 6-MP detoksifikasyonunu azalttığından birlikte kullanımda 6-MP dozu 1/3-1/4 oranında azaltılmalıdır. Co-trimazole ve ACE inhibitörleri ile kullanımı lökopeni ve anemi gelişimini kolaylaştırabilir. Warfarin' in antikoagülan etkisini artırabilir.	?	Warfarin in antikoagülan etkisini artırabilir. Lityum toksisitesini artırabilir. Alkol ile alındığında disulfuram (antabus) benzeri reaksiyon oluşturur. p-450 enzim sistemini etkileyen ilaçlar metronidazol metabolizmasını etkiler
Yan etki	(%0.01-0.1) Karın ağrısı, ishal (özellikle olsalazine ile), gaz, bulantı, kusma, baş ağrısı, myalji, artralji, ateş, pansitopeni, alopesi, KC fonksiyonlarında değişiklik, plöro-perikardit, nefrotoksisite, pulmoner toksisite, oligospermi	Hipertansiyon, hipokalemi, hiperglisemi, psikolojik değişiklikler, sıvı retansiyonu, katarakt, osteoporoz, myopati, moon face, akne, stria, infeksiyon, ekimoz, hirsutizm, diabetes mellitus, glokom	Pankreatit (%3-15), ateş, deri döküntüleri, artralji, bulantı, ishal, lökopeni, trombositopeni, infeksiyon, hepatit, nodüler rejeneratif hiperplazi, venooklüziv hastalık, bulantı, hepatit (%10)	Flushing ve infüzyona bağlı reaksiyonlar, injeksiyon yerinde deri döküntüleri, pnömoni, sellülit, oto antikorlar oluşumu, lupus benzeri reaksiyon, demiyelinizasyon (optik nörit), latent Tbc. aktivasyonu, konjestif kalp yetersizliğinde artış, infeksiyon,	Bulantı, karın ağrısı, metalik tat, periferik nöropati, disulfiram benzeri etki
Kontrendikasyon	Salisilatlar ve mesalazine aşırı duyarlılık	Kortikosteroidlere aşırı duyarlılık, sistemik fungal enfeksiyonlar ve aktif Tbc., Diabet, konjestif kalp yetersizliği, glokom ve hipertansiyon)	6-MP ne aşırı duyarlılık, sistemik enfeksiyonlar, daha öce alkile edici ajanlarla tedavi görmüş olmak.	Infliximab ve murin proteinlerine aşırı duyarlılık, aktif Tbc.	Metronidazole aşırı duyarlılık

Tablo-1: Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların dozları, yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri.

hastalığının idame tedavisinde 5ASA etkili olabilir. Ancak kortikosterodlerle remisyona girmiş hastalarda 5ASA preparatlarının 4g/gün gibi yüksek dozlarda bile hastalığın nüksünü önleyemediği gösterilmiştir (44).

Konvansiyonel kortikosteroidler uzun süreli kullanımdaki potansiyel yan etkileri nedeniyle Remisyon idamesinde kullanılmamalıdır. Düşük dozda prednisolon idame tedavisinde etkili değildir. İleal ve ileokolik tutulum olan hastalarda budesonid 6mg/gün dozda kullanıldığında hastalığın nüksünü 3-6 ay kadar geciktirebilmekte, ancak genellikle tedavinin 6-12 ayından sonraki nüksü önleyememektedir (45,46).

Budesonid veya sistemik kortikosteroidlerle remisyona girmiş veya steroide bağımlılık gösteren hastalarda AZA veya 6MP ile idame tedavisi uygulanmalıdır. Önerilen doz AZA için 2-2,5mg/kg, 6MP için 1-1,5mg/kg ve Mtx için 25mg/hafta (İM) dir. Klinik araştırmalar AZA veya 6MP in remisyon idamesinde en az 4 yıl süreyle etkili olabildiğini göstermiştir (47). Thiopurinlere yanıt geç ortaya çıktığından ilacın etkili olup olmadığına en az 6 aylık bir tedavi sonrasında karar verilmelidir. MTX kullanan hastalarda iki ay dan önce klinik cevap beklenmemelidir. Optimal etkinin ortaya çıkması için geçen süre uzun olduğundan thiopurinlerin ve MTX ın faydalı etkileri remisyon indüksiyonunda değil remisyon idamesinde ortaya çıkar. Bu nedenle bu ilaçların indüksiyon tedavisi sırasında kortikosteroidler, budesonid ve IFX gibi kısa sürede etkili diğer ajanlarla kombine edilerek kullanılması önerilir.

İmmunomodülatörlerin kemik iliği supresyonu yapabilmeleri nedeniyle tedavinin ilk 3 ayında 2 hafta bir, daha sonra da 3 ay ara ile düzenli kan sayımları yapılmalıdır. Ciddi bir komplikasyon olan pankreatit ilacın kullanılmaya başlanmasından aylar sonra ortaya çıkabilir (48).

6 aylık AZA tedavisine rağmen yeterli cevap alınamayan hastalarda tedaviye bir TNF- α blokleri ilave edilmelidir. Düzenli IFX tedavisi hem lüminal hem de fistülizan Crohn hastalığının idame tedavisinde etkilidir. 8 haftada bir 5mg/kg dozunda ve düzenli aralıklarla uygulanan idame tedavisinin aralıklı tedaviden daha etkili olduğu ve ilaca karşı immunizasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. IFX a alternatif diğer TNF- α blokerleri adalimumab (2 haftada bir 40mg sc.) ve certolizumab pegoldür (4 haftada bir 400mg sc.). IFX ile idame tedavisi sırasında etkinlik azaldığında tedaviye cevapsızlık düşünülmeden önce başka bir TNF- α blokerlerine geçilmesi fayda sağlayabilir (49,50).

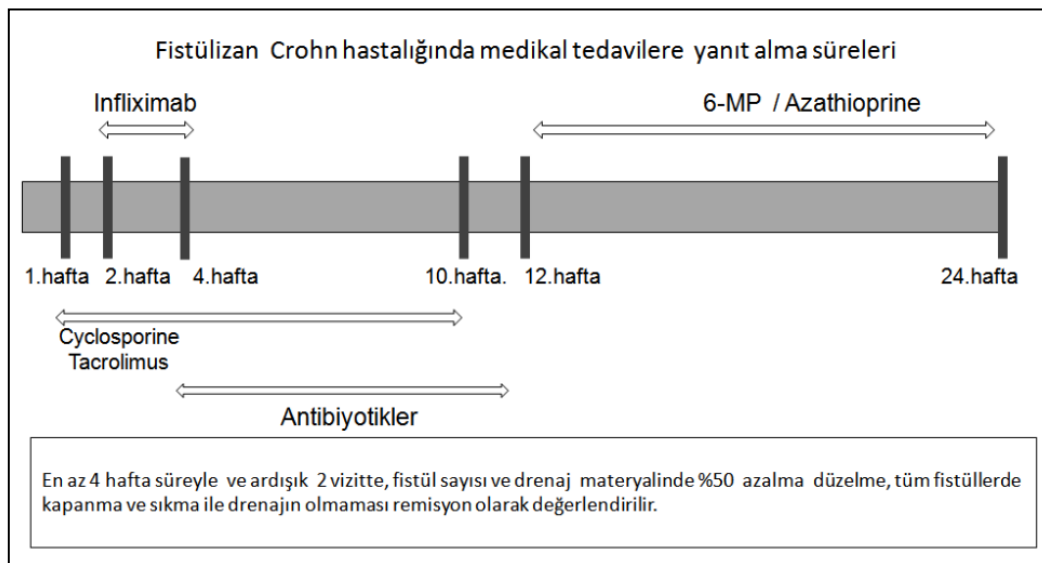
Crohn hastalığının idamesinde tek başına IFX veya IFX +AZA kombinasyonun tek başına AZA kullanımından daha etkili olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi (51) immunomodülatörlerin IFX tedavisine ilave bir katkı oluşturmadığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (52,53). AZA nin birlikte kullanıldığında TNF blokerlerine karşı immunizasyonu azalttığı bilinmekteyse de aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (AZA ile birlikte ve tek başına IFX kullanımında immunizasyon oranları; IFX ile %4 vs %10, adalimumab ile %0 vs %4, certolizumab pegol ile %4 vs %10)(54). Tek başına veya IFX ile kombine kullanılan AZA tedavisinin non-Hodgkin lenfoma ve hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişme riskini artırabildiği gösterilmiştir (55,56). Bu bulgular nedeniyle biyolojik ajanların tek başına kullanımının, etkili olduğu kadar daha emniyetli bir yaklaşım olduğu da söylenebilir.

Crohn hastalığında cerrahi tedavi sonrasında nükste endoskopik bulgular genellikle klinik bulgulardan önce ortaya çıkar. Cerrahi tedavi geçiren hastaların %30-90 da cerrahiden sonraki 1.yılda endoskopik nüks görülürken klinik nüks oranı 1. yıl sonunda %20, 3.yıl sonunda ise %35 civarındadır. Hastaların 1/3 inde 10 yıl içinde ikinci bir cerrahi girişime

ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda da sigaranın kesilmesi nüksün önlemede önemli faktörlerden biridir (57). İleoçekal bölge gibi sınırlı tutulum gösteren hastalarda cerrahi tedaviden 3-6 ay sonra endoskopi tekrarlanarak nüks kontrol edilmelidir. Endoskopik olarak lezyon saptanmayan hastalarda tedaviye gerek yoktur. Bu hastalar nüks yönünden 1veya 2 yıllık aralarla kolonoskopi yapılarak izlenmeli ve semptom takibi yapılmalıdır. Klinik bulgusu olmadığı halde endoskopik bulguları olan hastalarda AZA ile idame tedavisi uygulanmalıdır. Cerrahi sonrasında mesalamin tedavisinin cerrahiden sonraki ilk 10 günde başladığında bile etkili olmadığı gösterilmiştir. Endoskopik bulgularla birlikte klinik olarak semptomatik olan hastalar aktif hastalık gibi tedavi edilir (58,59).

Perianal ve fistülizan Crohn hastalığında tedavi

Crohn hastalığında yaşam boyu fistül gelişme riski %20-40 civarında olup fistül gelişiminde kümülatif risk ilk on yılda %33, 2. on yılda ise %50 civarındadır. Fistül barsaklar arasında veya barsakla cilt veya komşu organlar arasında gelişebilir. Fistüllerin %55'i perianal, %25'i enteroenterik, %10'u enterovaginal, %5'i enterokütan ve %5'i de enterovezikal fistüllerdir. Hastaların 1/3 inden fazlasında rekürren fistüller görülürken %20 sinde (%10-30) intraabdominal apse oluşumu ve buna bağlı sorunlar söz konusudur. Vakaların %10 unda fistül hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkar. Spontan gelişen fistüller Tip I, cerrahi tedavi sonrasında gelişen fistüller ise Tip 2 fistül olarak adlandırılır. Tip 2 fistüllerde fistül 10 günden daha kısa bir süre içinde ortaya çıktığında cerrahi teknikle ilgili problemler, daha geç dönemde ortaya çıktığında ise hastalığın nüksü olarak kabul edilmelidir. Proksimal lokalizasyon, fistül distalinde obstrüksiyon, aktif hastalık, yüksek debili fistül (>500ml/gün), birden fazla dışa açılım (kompleks fistül) ve barsak veya karın duvarında geniş defekt varlığı gibi durumlarda fistül tedavisine yanıt güçleşir. Fistülizan Crohn hastalığında tedavi öncesinde fistülün anatomik yapısının ve ilişkilerinin belirlenmesi gerekir. Bu amaçla ultrasonografi, baryumlu pasaj grafileri, fistülografi, MRI, BT, endorektal ve endoanal ultrasonografi, sistoskopi ve genel anestezi altında anorektal bölge muayenesi gibi inceleme yöntemleri kullanılır. Tedavi sonrasında en az 4 hafta süreyle ve ardışık 2 vizitte fistül sayısı ve drenajında %50 azalma görülmesi düzelmeye, tüm fistüllerde kapanma ve sıkma ile drenajın olmaması ise remisyon olarak kabul edilir(60).

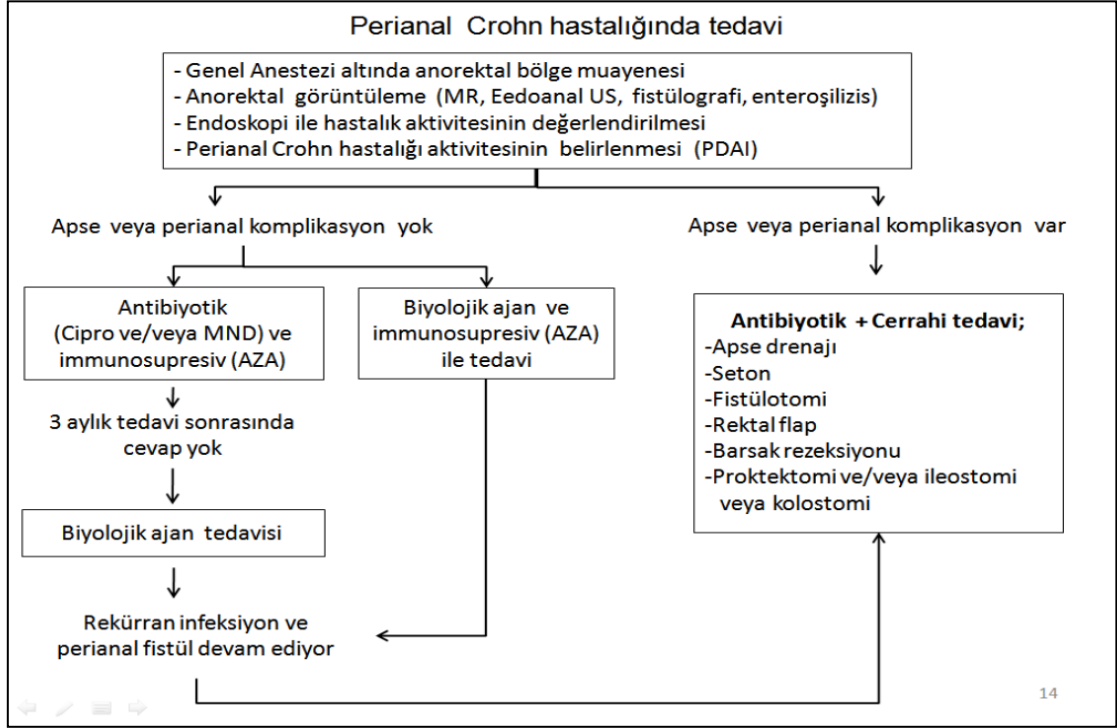


Şekil-6: Fistülizan Crohn hastalığında medikal tedavide kullanılan ilaçlara yanıt alınma süreleri (60).

Nonsüpüratif kronik fistüller antibiyotikler, AZA ve TNF blokerleri ile tedavi edilebilir. Tedaviye genellikle antibiyotiklerle başlanır. Fistülizan Crohn hastalığının tedavisinde antibiyotikler, etkinlikleri kesin olarak kanıtlanmış olmasada klinik pratikte genellikle ilk tercih edilen ajanlardır ve bu uygulama tedavi algoritmelerine girmiştir. Etki sağlanması ve nüksün önlenmesi için tedavinin genellikle aylarca sürdürülmesi gerekir. Ciprofloxacın (1000mg/gün) ve metronidazol (MND,1000-1500mg/gün) en sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Fistülizan Crohn hastalığında antibiyotik tedavisine cevabın 4 haftadan önce ortaya çıkması nadirdir ve bu süre 10 haftaya kadar uzayabilir. Nadir olmayarak bazı vakalarda tedavinin 6-12 ay sürdürülmesi gerekebilir. Perianal fistülizan Crohn hastalığında MND tedavisiyle 8.hafta sonunda hastaların yarısında (%56) tam remisyona sağlanabilmekte ancak tedavinin kesilmesinden sonraki 4.ayda hastaların büyük bir kısmında (%78) nüks görülmektedir. Ciprofloxacınla elde edilen sonuçlar daha iyi olmayıp 3-12 aylık tedavi sonrasında genellikle hastaların hemen hepsinde bir semptomatik düzelme görülmekte ancak hastaların ancak yarısında iyileşme sağlanabilmektedir (60). MND ve Ciprofloxacının birlikte kullanılması tek başına MND kullanılmasına göre belirgin bir üstünlük sağlamamakla birlikte dirençli vakalarda bu iki antibiyotik birlikte kullanılabilir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımındaki güvenilirlikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. MND kullanan hastalarda bulantı, ağızda metalik tat, karın ağrısı ve alkol ile alındığında disulfiram (antabus) benzeri etki görülebilir. MND uzun süreli kullanımında (>3ay) görülebilecek diğer bir yan etki periferik nöropatidir ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir. İlaç warfarinin antikoagülan etkisini artırabilir. Ciprofloxacın kullanan hastalarda baş ağrısı, bulantı, ishal, deri döküntüsü ve aritmi görülebilir. Nadir ancak ciddi bir yan etki tendonit ve tendon rüptürüdür (özellikle Aşil tendonu rüptürü) (61). Antibiyotik tedavisi ve sonrasında genellikle AZA veya 6MP ile idame tedavisine gerek duyulur.

Perianal / perirektal abse varlığında antibiyotik tedavisiyle birlikte cerrahi drenaj uygulanmalıdır. Persiste eden perianal / perirektal hastalıkta geçici kolostomi veya ileostomi fayda sağlayabilir (62).

Apse saptanmayan ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen fistüllü hastalarda tedaviye immunomodülatör ajanlar (AZA veya 6-MP) eklenir. Metaanaliz sonuçları bu ilaçların fistül tedavisinde etkili ajanlar olduğunu göstermektedir. Beş kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizde 8 haftalık AZA tedavisi sonrasında hastaların %56 sında tam düzelme (plasebo gurubunda %12) (pooled OR: 4,4) elde edilmiş ancak tedavinin kesilmesinden sonra 4.ayda hastaların %78 inde nüks görülmüştür (A-189-199). Antibiyotik ve AZA tedavisine rağmen aktif fistülizan hastalığı devam eden Crohn hastalarında IFX vb. biyolojik ajanlarla tedavi denenmelidir. Infliximabla yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bu ilaçla tedavi edilen fistüllü Crohn hastalarının %46-55 inde tam remisyona elde edilebilmektedir (plasebo gurubunda %13-23). IFX tedavisine yanıt 4.haftada ortaya çıkmaya başlamasına rağmen optimal fayda sağlanması için geçen süre ortalama 3 aydır. Diğer TNF- α blokeleri ile elde edilen sonuçların infliximabdan daha iyi değildir. Adalimumabla elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada 26. haftada hastaların %30 unda, 56.haftada da %33 ünde remisyona elde edildiği bildirilirken (plasebo %13) diğer bir çalışmada fistül kapanma oranları plasebodan farklı bulunmamıştır. (CHARM çalışması; Crohn's trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance), (CLASSIC çalışması; Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy as an Induction Therapy in Crohn Disease) (63,64). Certoluzimab pegolün kullanıldığı ve 46 ve 58 fistüllü hasta üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada 26. hafta sonundaki fistül kapanma oranları %33 (plasebo gurubunda %31) ve %54 (plaseboda %43) bulunmuştur (54,65).



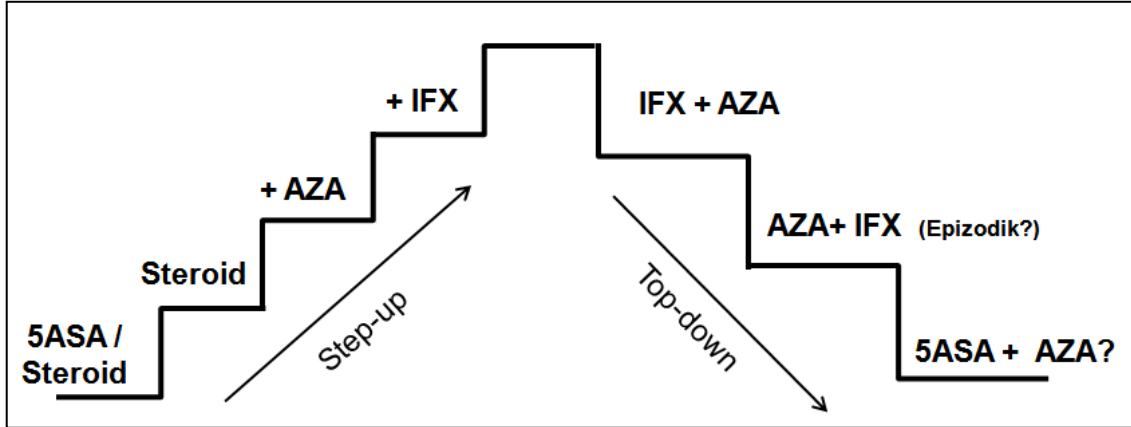
Şekil-7: Perianal Crohn hastalığında tedavi (66).

Crohn hastalığında 'top down' tedavi

Önceki bölümlerde de vurgulandığı gibi Crohn hastalığında tedavinin amacı remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi, hastalığa ve tedaviye bağlı olabilecek komplikasyonların önlenmesi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve cerrahi tedavi gereksiniminin minimize edilmesidir. Güncel tedavi klavuzları bir veya daha fazla ilacın kullanılmasıyla sağlanan remisyon ve remisyonun sürdürülmesine yönelik çalışmalardan elde edilen verilere göre düzenlenmiştir ve hastalığın şiddeti ve tedaviye alınan yanıtı göre daha az etkili ilaçlardan, giderek daha potent ilaçlara geçilmesi prensibine dayanır (step-up tedavi). Buna göre hafif hastalığı olan hastalarda 5ASA veya budesonidle tedaviye başlanabilirken, daha şiddetli hastalığı olanlar konvansiyonel steroidlerle, steroide dirençli olan hastalar da biyolojik ajanlarla tedavi edilirler (Şekil-8). Terapötik piramid konseptine göre remisyon tedavisinde kullanılacak ilaç hastalığın şiddetine göre belirlenir ve remisyonu sağlayan farmakolojik ajanın cinsi idame tedavisinde hangi ilacın etkili olabileceği veya olamayacağı konusunda bir fikir verir. Örneğin, 5ASA ile remisyonla girebilen hafif şiddetteki bir Crohn hastalığında aynı ilaç idame tedavisinde yeterli olabilirken indüksiyon tedavisinde steroide gereksinim duyulan bir hastanın idame tedavisinde büyük olasılıkla immunsupresiv veya biyolojik ajanlara ihtiyaç duyulacaktır.

TNF- α blokerlerinin kullanılmaya başlanmasından sonra Crohn hastalığının tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Konvansiyonel ilaçlar hafif ve orta şiddetteki Crohn hastalığında etkin ve güvenli bir tedavi sağlayabilirken hastaların yarısına yakınında (%40) steroid tedavisine gerek duyulur. Yapılan çalışmalarda immunsupresiv ilaçların hastalığın geç döneminde tedaviye eklenmeleri veya steroide refrakter veya bağımlı hastalarda kullanılmaları halinde hastalığın gidişini ve cerrahi gereksinimini etkileyemediğini göstermiştir. İmmunsupresiv ve biyolojik ajanların hastalığın erken döneminde

kullanılmasıyla daha hızlı ve uzun süreli remisyon sağlanabileceğini ve steroide bağımlılığın ve cerrahi tedavi gereksiniminin azalabileceğini gösteren veriler giderek artmaktadır.



Şekil- 8: Crohn hastalığını tedavisinde step-up ve step-down tedavi (67).

Crohn hastalığı tedavisinde mukozal iyileşmenin sağlanması uzun süreli remisyonun elde edilmesinde etkili bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Norveçte yapılan prospektiv bir çalışmada konvansiyonel ilaçlarla tedavi edilen Crohn hastalarında mukozal iyileşme sağlanan vakalarda cerrahi tedavi gereksiminin %60 oranında azalttığı görülmüştür. Mukozal iyileşmenin cerrahi tedavi gereksinimi üzerindeki etkisini araştıran ve infliximab kullanılarak tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan diğer bir araştırmada (Leuven cohort çalışması) mukozal iyileşme sağlanan hastalardaki majör cerrahi girişim gereksiniminin mukozal lezyonu bulunan hastalara göre anlamlı ölçüde daha az olduğu (%14 vs %38, $p<0.0001$) ve cerrahi tedavi gereksiniminin %63 oranında azaldığı saptanmıştır (68). ACCENT-1 çalışmasında (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating infliximab in a New Long-term Treatment Regimen) tedavide mukozal iyileşme sağlanan Crohn hastalarında hastanede yatma oranının daha kısa olduğu gözlenmiştir (%18,8 vs %28) (50). Mukozal iyileşmenin sağlanması hastanede yatış süresi ve cerrahi gereksinim üzerindeki olumlu etkileri yanında uzun dönemde hastalığın gidişi üzerinde de olumlu etki oluşturmaktadır.

STUD çalışması (Step-up-down) Crohn hastalığında IFX la erken dönemde yapılacak yoğun tedavinin konvansiyonel tedaviden üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada daha önce steroid, immunmodülatör veya biyolojik ajan tedavisi görmemiş Crohn hastalarında (n=133) erken dönemde IFX+AZA kombinasyonu ile yapılan top-down tedavi konvansiyonel step-up tedavi ile karşılaştırılmıştır. Birinci yıl sonunda IFX+AZA kombinasyonu ile top-down tedavi uygulanan hastaların %62 sinde steroidsiz remisyon elde edilirken konvansiyonel step-up tedavi uygulanan hastalarda bu oranın %42 olduğu görülmüştür ($p=0.0278$). 2. yıl sonunda elde edilen tam mukozal düzleme oranları sırasıyla %70 ve %30, 4.yıl sonundaki değerlendirmede de remisyonunda kalma oranları sırasıyla %73 ve %30 olarak bulunmuştur. Top-down tedavi uygulanan hastaların hiçbiri steroid kullanmazken konvansiyonel tedavi alan guruptaki hastaların tümü steroid kullanmıştır. Cerrahi tedavi gereksinimi ise konvansiyonel tedavi gurubunda %13, top-down tedavi uygulanan gurupta %9 dur. Bu çalışmada konvansiyonel step-up tedavi uygulanan hastaların %75 inin sadece AZA, %25 inin de IFX kullanmış olması uzun süreli remisyon sağlanmasında IFX tedavisine erken başlanmasının önemini göstermektedir(67,69).

SONIC çalışmasında (Study of Biologics and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) orta ve ileri derecede hastalığı olan ve daha önce immunomodülatör ve biyolojik ajan kullanmamış Crohn hastalarında (n=508) AZA+IFX, IFX+plasebo ve AZA+plasebo etkinliği araştırılmış, 26.hafta sonundaki iyileşme oranları IFX+AZA alan grupta %44, sadece IFX alan grupta %30 ve sadece AZA alan grupta %16 bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IFX+AZA kombinasyonu ile sadece IFX tedavisine göre daha iyi sonuç alındığı saptanmıştır. Bu çalışmada 26. hafta sonunda steroidsiz remisyonda olan hasta oranları sırasıyla %57, %44,5 ve %30 dur ve benzer oranların 50.hafta sonunda da korunduğu görülmüştür (sırasıyla %46, %35 ve %24) (70,71). SONIC çalışmasında ileokolik rezeksiyon yapılan ve cerrahi sonrasındaki ilk 4 hafta içinde IFX tedavisi (5mg/kg) başlanarak 1 yıl sürdürülen Crohn hastalarında 1.yıl sonundaki endoskopik nüks oranı plaseboya göre belirgin ölçüde düşük bulunmuştur (%10 vs %85 p<0006) (72).

Konvansiyonel step-up tedavinin, daha toksik olan ilaçların ancak ihtiyaç duyulan vakalarda kullanılması nedeniyle ilaç toksisitesini azaltması ve yanında tedavi maliyetini de düşürebilecek bir tedavi yaklaşımı olduğu söylenebilir. Ancak konvansiyonel tedaviye cevap alınması beklenen hastalarda yaşam kalitesindeki düzelmelerin gecikmesi ve konvansiyonel tedavinin fistül ve striktür gibi transmural komplikasyonların gelişimi ve cerrahi tedavi gereksinimi üzerinde belirgin bir etkisi olmaması step up tedavinin önemli dezavantajlarıdır. Son yıllarda erken agresiv tedavi şeklinde bir yaklaşım ortaya çıkmasına rağmen (top-down tedavi) agresiv tedavi için yerleşmiş kriterler mevcut değildir. Hastalığın genç yaşta başlaması (<40), endoskopide şiddetli lezyonların bulunması, perinal hastalık varlığı, ASCA, OmpC ve Cbirl gibi serolojik testlerin pozitifliği, barsak dışı ve transmural komplikasyonların varlığı ve ilk tedavide steroid gereksinim duyulması gibi kötü prognoz kriterlerine sahip olan hastalarda top-down tedavi uygun bir yaklaşım olabilir.

Tedavinin kesilmesi:

5ASA ile idame tedavisi alan ve en az iki yıldan beri klinik ve endoskopik olarak remisyonda olduğu gösterilmiş olan hastalarda mesalamin tedavisi kesilebilir. AZA tedavisi altında en az dört yıldan beri klinik ve endoskopik olarak tam remisyonda olduğu anlaşılan hastalarda AZA tedavisine son verilebilir. İlaçlar doz azaltılarak, 4-6 aylık bir sürede tedricen kesilmelidir. Böyle bir uygulama doz azaltımı sırasında ortaya çıkabilecek olası bir nüksün fark edilmesini sağlayabilmesi bakımından önemlidir.

IFX ile tedavi edilmekte olan hastalarda tedavinin sonlandırılması konusunda yapılmış olan az sayıda çalışma mevcuttur. IFX ile tedavi edilen hastaların 55 ay izlendiği Leuven cohort çalışmasında başlangıçta IFX tedavisine cevap veren hastaların (%89) %63 ünün 55. ay sonunda remisyonda olduğu ve remisyonda olan hastaların %20 sinde IFX tedavisinin kesilmiş olmasına rağmen remisyonda kalmayı sürdürdükleri görülmüştür (68,73). STORI çalışmasında (Infliximab Discontinuation in Crohn's Disease Patients in Stable Remission on Combined Therapy with Immunosuppressors) IFX+AZA kombinasyonu ile idame tedavisi uygulanan hastalarda IFX in kesilmesinden sonra ortaya çıkabilecek sorunlar araştırılmıştır (74). IFX+AZA kombinasyonu ile en az bir yıl süreyle remisyonda kalan ve 6 ay ve daha fazla süre steroid kullanımına ihtiyaç duyulmayan hastalar prospektif olarak izlenmiş ve IFX tedavisine son verilmesini takibeden 1.yıl sonunda hastaların %50 sinde nüks görülmüştür. Bu bulgu IFX tedavisinin rutin olarak kesilmesinin uygun bir yaklaşım olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada, sigara kullanımını sürdürme¹, daha önce steroid kullanmış olmak², düşük hemoglobin düzeyi³, yüksek hastalık aktivite indeksi³ (CDAI), şiddetli endoskopik bulguların varlığı⁴, CRP⁵ ve fekal kalprotektin⁶ yüksekliğinin IFX in kesilmesinden sonra nüks riskini artıran faktörler olduğu belirlenmiş, bu faktörlerden 4 veya

daha azına sahip olan hastalarda nüks oranı daha düşük bulunmuştur. Tam remisyonda olan vakaların (AZA+IFX tedavisi ile bir yıldan uzun süre remisyonda olan ve 6 aydan fazla süre steoride ihtiyaç göstermeyen hastalar) CRP düzeyi düşük (<5mg/L), tam mukozal iyileşme sağlanmış ve genel durumu iyi olan (Hb>14,4g/dl) vakalardan oluşan bir alt gurubunda (%25) IFX kesilmesinden sonraki nüks oranı çok düşük düzeyde bulunmuştur (75). IFX tedavisi kesilmeden önce CRP seviyesi kontrol edilmeli ve endoskopik kontrol yapılmalıdır. CRP seviyesi yüksek olan ve/veya endoskopik lezyon saptanan hastalarda IFX tedavisinin sürdürülmesi tavsiye edilmelidir (74,76).

IFX monoterapisi veya IFX+AZA kombinasyonu ile remisyona girmiş ve bir yıldan uzun bir süre klinik, endoskopik ve bioşimik remisyonda olan hastalarda IFX kesildikten sonra tedaviye bir müddet AZA ile devam edilmesi nüksün geciktirilmesi bakımından yararlı olabilir. Top-down tedavi olarak bilinen bu uygulama erken remisyon sağlanabilmesi ve steroid tedavisine gereksinimin minimize edilebilmesi gibi avantajlara sahip olduğundan son yıllarda ilgi görmeye başlamıştır (67). (Bkz. Crohn hastalığında top-down tedavi)

Lokal hastalık nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış ve cerrahi sonrasında endoskopik olarak lezyon saptanmayan düşük riskli hastalarda tedavi kesilebilir. Bu hastalar hastalar nüks yönünden belirli aralıklarla izlenmeli ve semptom takibi yapılmalıdır. Klinik bulgusu olmadığı halde endoskopik bulguları olan hastalarda AZA ile tekrar idame tedavisi uygulanmalıdır. Endoskopik bulgularla birlikte klinik olarak semptomatik olan hastalar aktif hastalık gibi tedavi edilir (58,59), (Bkz. Crohn hastalığında remisyon idamesi).

Crohn hastalığının medikal tedavisinde potansiyel riskler

SONIC çalışmasının sonuçları tedaviye bağlı yan etkiler ve ciddi enfeksiyon görülme sıklığının tek başına IFX, tek başına AZA ve IFX+AZA kombinasyonu kullanan hastalar arasında farklı olmadığını göstermiştir. 28000 hastanın değerlendirildiği TREAT kayıtlarında IFX tedavisiyle enfeksiyon riskinin arttığı ancak bu artışın kortikosteroid ve narkotik kullanımında olduğundan daha az olduğu görülmüştür. (TREAT: Infliximab ve diğer tedavileri kullanan Crohn hastalarının değerlendirildiği araştırma; Resource, Evaluation and Assessment Tool) (77,78) (Tablo-2). İki veya daha fazla ajanın kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon gelişme riski belirgin ölçüde artmaktadır. AZA+IFX kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı artmazken kortikosteroidlerin birlikte kullanıldığı tedavi rejimlerinde enfeksiyon riski belirgin ölçüde yüksektir. Yaşlı, komorbid hastalığa sahip ve hastalığı uzun süreden beri var olan hastalarda enfeksiyon gelişme riski daha fazladır (79).

Uzun süre AZA veya 6-MP kullanılan transplant hastalarında deri kanseri (Skvamöz hücreli kanser; x60-250, bazal hücreli kanser; x10) ve serviks kanseri (x10) görülme sıklığı artmıştır. İmmunmodülatör ilaç kullanan hastalarda anormal PAP smear testine rastlanma oranı fazladır ve çoğunlukla HPV enfeksiyonu ile birlikte. Bu hastaların yıllık tüm vücut deri muayenesi yaptırılmaları, UV ışınından ve iyonize radyasyondan sakınmaları, sigara kullanmamaları, yıllık servikal smear aldırılmaları ve HPV ne karşı aşılınmaları önerilmelidir. Kronik AZA kullanımında lenfoma görülme sıklığının yaklaşık 4 kat arttığı bilinmektedir. Bu durum EBV enfeksiyonu veya CD4 hücre popülasyonunun azalmasıyla ilişkili olabilir (80).

Tedavi	OR (%95 CI)	p
İmmünespresiv ilaç sayısı		
1 ilaç	2.9 (1.5-5.6)	<0.0001
2 veya 3 ilaç	14.5 (4.9-43)	<0.0001
Kombine tedavi rejimleri		
Tedavi yok	1.0	
Sadece steroid	2.2 (1.0-4.9)	0.04
Sadece IFX	3.4 (1.5-7.5)	0.002
Sadece AZA	11.1 (0.8-148)	0.07
AZA + Steroid	17.5 (4.5-68)	<0.001
AZA + IFX	1.6 (0.1-19)	0.72
AZA + IFX + Steroid	Kesin	<0.001

Tablo-2: Crohn hastalığının tedavisinde enfeksiyon riski (79).

IFX tedavisi altındaki hastalarda lenfoma görülme sıklığının artabileceği bildirilmişse de yayınlanan lenfoma vakalarının çoğunda birlikte AZA kullanımı söz konusudur. İlacın yüksek dozda kullanıldığı hallerde (infliximab $\geq 6\text{mg/kg}$ veya adalimumab $>20\text{mg/hafta}$) malignite riskinin yüksek olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur [OR: 1,4 (0,3-5,7) vs 4,3 (1,6-11,8)]. (81). TREAT sonuçları IFX ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişme riskinin bu ilacı kullanmayanlardan farklı olmadığını, IFX ve IFX dışı diğer ilaçlarla tedavi edilen Crohn hastalarında (n=6273) lenfoma (%0,04 vs %0,05) ve lenfoma dışı diğer kanserlerin (%0,39 vs %0,53) gelişme sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir (82). Buna rağmen IFX tedavisi alan hastalarda ölümcül bir lenfoma olan hepatosplenik T hücreli lenfoma (HSTCL) gelişme riskinin olduğu endişesi halen sürmektedir. Şimdiye kadar yayınlanan 20 hastanın çoğunun IFX+AZA kombinasyonu ile tedavi edilmiş olması bu komplikasyonun gelişiminde IFX in sorumluluğunu azaltmakta ve biyolojik ajanların tek başına kullanımının daha emniyetli bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. İmmünespresiv tedavinin mümkün olduğunca erken sonlandırılması ve hastaların lenfoma bulguları yönünden takip edilmeleri önerilir. Özellikle genç ve erkek hastalarda uzun süreli tedavide HSTCL yönünden dikkatli olunmalıdır.

Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı

5ASA

5ASA kullanan gebelerde fetal anomali riskinin (%3,1) genel popülasyondan fazla olmadığı (%1,7-3,4) bilinmektedir (83,84). Genel olarak bakıldığında inflamatuvar barsak hastalığı olan gebelerde erken doğum riski %7-25 arasında değişen oranlardadır. Mesalazin kullanan gebe kadınların %13 ünde erken doğum veya intrauterin gelişme geriliği görülebilir ve bu oran genel popülasyondan hafifçe daha yüksektir (%9) (85). Gebe kalmadan 30 gün önce ve gebeliğin ilk 3 ayında 5ASA kullanan 60 ve tüm gebelik süresince 5ASA ile tedavi edilen 88 kadın hastanın izlendiği ve 19418 normal gebe ile karşılaştırıldığı bir çalışmada (Danish cohort study) 5ASA kullanan kadınlarda konjenital malformasyon, düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı için Odd oranları sırasıyla 1.9 (%95 CI) (0.7–5.4), 6.4 (1.7–24.9), 1.9

(0.9–3.9) ve 1.2 (0.4–3.3) bulunmuştur (86). 5ASA kullanımı erken doğum ve düşük riskini bir miktar yükseltmekle birlikte malformasyon riskini artırmamaktadır. Ancak bu risk artışı 5ASA yanında hastalık aktivitesine de bağlı olabilir.

Gebelikte 3g/gün kadar olan dozlarda 5ASA kullanımının herhangi bir fetal malformasyona yol açmadığı kabul edilirse daha yüksek dozların kullanımı konusundaki bilgiler sınırlıdır. 4g/gün dozunda 5ASA kullanan gebelerde şiddetli fetal nefropati, konjenital katarakt, pilor stenozu, bilateral kalça dislokasyonu gelişimini bildiren yayınlar mevcuttur (85,87). Son üç anomali normal popülasyonda da en sık görülen konjenital anomaliler olmasına rağmen gebelikte 5ASA tedavisinde günde 3g üzerine çıkılmaması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Oral 5 ASA tedavisi gören postpartum kadınlarda ilacın çok az miktarlarda da olsa süte geçebileceği gösterilmiştir. Emziren annelerin bebeklerinde mesalamine bağlı ve ilacın kesilmesiyle kaybolan ishal ve allerjik reaksiyonlar görülebilir (86). 5ASA'nın suppozituar veya enema formlarının gebelikte kullanımının herhangi bir sakıncası yoktur.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler anne ve fetusu farklı şekilde etkiler. 9 α pozisyonunda florin içeren β -methasone ve dexamethason plasentayı geçerek fetusu direkt olarak etkiler. Diğer kortikosteroidler plasentada 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase enzimi tarafından inaktif forma metabolize edildiklerinden ilacın ancak %10 kadarı fetusa ulaşır. Annenin tedavi edilmesi amaçlandığında fetal sirkülasyona çok az miktarda geçen prednison, fetusun tedavisi amaçlandığında ise β -methasone ve dexamethason tercih edilir. Nonfluorine kortikosteroidlerin fetusta konjenital anomali oluşturmadığı kabul edilmekle birlikte genelde 1000 doğumda bir görülen damak ve dudak yarığı oluşma riskinin 3 kat arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Neonatal katarakt ve adrenal supresyon fetusta görülebilecek diğer yan etkilerdir ve oluşumu genellikle doza bağlıdır. Kortikosteroidler annede hipertansiyon, hiperglisemi ve osteopeni yapabileceğinden gebede kullanımları sırasında gerekli takipler yapılmalıdır.

Anne tarafından kullanılan prednisolon dozunun ancak %0,1'inin süte geçtiği gösterilmiştir. Bu miktar bebeğin endojen kortizon üretimini %10 undan daha azdır. Sütteki steroid miktarı ilacın alımından sonraki ilk 2 saatte en üst düzeye çıkmakta ve daha sonra bu miktar hızla azalmaktadır. İlacın alımından 4 saat sonra emzirme yapıldığında bebeğin oral yolla alacağı steroid dozu önemli ölçüde azaltılmış olur (88).

Azathiopurin

AZA uzun yıllardan beri solid organ transplantasyonu yapılmış, romatizmal hastalığı, malignitesi ve inflamatuvar barsak hastalığı olan gebelerde kullanılmıştır. AZA karaciğerde metabolize edilerek 6-MP'e ve daha sonra da plasentayı geçebilen bir metabolit olan 6-thiouric aside dönüşür. AZA kullanan gebelerde plasentaya ve amnios sıvısına geçen metabolit büyük ölçüde 6-thiouric asiddir. AZA kullanımına bağlı spesifik bir fetal anomali gelişimi bilinmemektedir. Sporadik vaka bildirimleri mevcuttur. Gebeliğin erken döneminde AZA kullanan 476 gebenin incelendiği bir çalışmada erken doğum ve düşük doğum ağırlığı sıklığının arttığı ancak konjenital malformasyon sıklığında bir artış olmadığı görülmüştür (89).

AZA süte çok düşük yoğunlukta geçebilir. Sütteki merkaptopurin miktarı ilacın alımından sonraki ilk 4 saatte en üst seviyeye çıkmaktadır. Fetusa geçen miktarın 0,008mg/kg/gün gibi düşük bir miktarda olduğu hesaplanmıştır. AZA kullanan annelerin emzirdiği bebeklerde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu veriler AZA'nın emzirmekte olan annelerde kullanılabileceğini göstermektedir (90).

Methotrexate

MTX ın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir. Gebeliğin ilk trimestrinde haftada 5-25mg MTX kullanılan 101 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 19 hastada abortus (%23) ve 5 hastada neonatal malformasyon (%5) bildirilmiştir (91). MTX tedavisi planlanan reproduktif yaştaki bütün kadınların gebelik testi ve ultrasonografi gibi yöntemlerle hamile olup olmadıkları araştırılmalıdır

Eritrositlerdeki methotrexate polyglutamate konsantrasyonunun saptanamayacak seviyeye inmesi için geçen süre 4-10 hafta arasında değişebilmektedir. İlaç vücuttaki değişik dokularda 4 aya varan bir süre kalabilir (92). Bu nedenle MTX ile tedavi görmekte olan bir kadın hasta hamile kalmak istediğinde ilacın kesilmesinden 4- 6 ay sonra konsepsiyona müsaade edilebilir. Erkek hastalarda da MTX ın konsepsiyondan en az 6 ay önce kesilmesi tavsiye edilir. MTX bir aminopterin türevidir olduğundan folat antagonisti etki gösterir. Bu nedenle MTX tedavisi kesilen hastalarda nöral tüp defektlerinin önlenmesi bakımından konsepsiyona kadar 800µg/gün folik asit tedavisi sürdürülmelidir.

TNF inhibitörleri

TNF inhibitörlerinin gebelikte kullanımı konusundaki çalışmalar sınırlıdır. TNF inhibitörlerinin gebeliğin ilk trimestrinde kullanıldığı 58 vakalık bir seride 3 bebekte gelişme geriliği, fallot tetralojisi ve intestinal malrotasyon şeklinde anomalilere rastlanmıştır (93). IFX tedavisi uygulanmış olan 10 gebelik başka bir seride fetal anomali gelişmemiş ancak 3 gebede erken doğum görülmüştür (94). Adalimumabla tedavi edilmiş olan 32 gebelik bir seride düşük, erken doğum veya fetal malformasyon görülmemiştir (95). IFX la tedavi edilmiş olan 84 gebenin incelendiği başka bir seride vakaların %93 ünde gebelik süresince bir problem görülmezken konjenital malformasyon sıklığının da normal popülasyondan farklı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada gebelerin %27 sinde tedavi tüm gebelik boyunca sürdürülmüştür (96). Bu bulguların aksine TNF inhibitörlerinin gebelikte kullanılmasının ciddi sonuçlara yol açabileceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur. FDA kayıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada TNF inhibitörü ile tedavi edilmiş gebelerden doğan 41 bebekte 61 konjenital anomali bildirilmiştir. Görülen anomalilerin yarısından fazlası (%56) vertebral, anal (atrezi), kardiyak, trakeal, özofajial, renal ve ekstremitelere (limb) aittir (VACTERL). En sık görülen anomaliler kardiyak ve üriner sistem anomalileri olup iki Down sendromu bildirilmiştir (97). Eldeki veriler birlikte değerlendirildiğinde TNF inhibitörlerinin erken doğum, düşük veya konjenital malformasyon gelişme riskinde normalden farklı bir artışa yol açmadığı şeklinde bir kanı oluşmaktadır. Verilerin çoğu ilacın romatoid artrit ve Crohn hastalığı olan kadınlarda gebe kalma öncesinde veya gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmasından elde edilmiştir. İlacın konsepsiyon ve erken gebelik döneminde kullanılması büyük bir olasılıkla bir risk oluşturmamaktadır. Hamileliğin daha geç dönemlerinde aktif hastalık nedeniyle TNF inhibitörü kullanımı gereken hastalarda ilaç fayda / risk oranı göz önünde bulundurularak kullanılabilir (98).

TNF inhibitörlerinin emzirme döneminde kullanımıyla ilgili yayınlar olgu bildirimleriyle sınırlıdır. IFX ın emziren kadınlarda süte oldukça düşük miktarda geçtiği saptanmıştır. İlacın protein yapısında olması nedeniyle bebeğin gastrointestinal sisteminde sindirilerek dışkı ile atılacağı için bebeğin sistemik dolaşımına geçemeyeceği düşünülmektedir (99,100).

Crohn hastalığı tedavisinde enteral ve parenteral beslenme

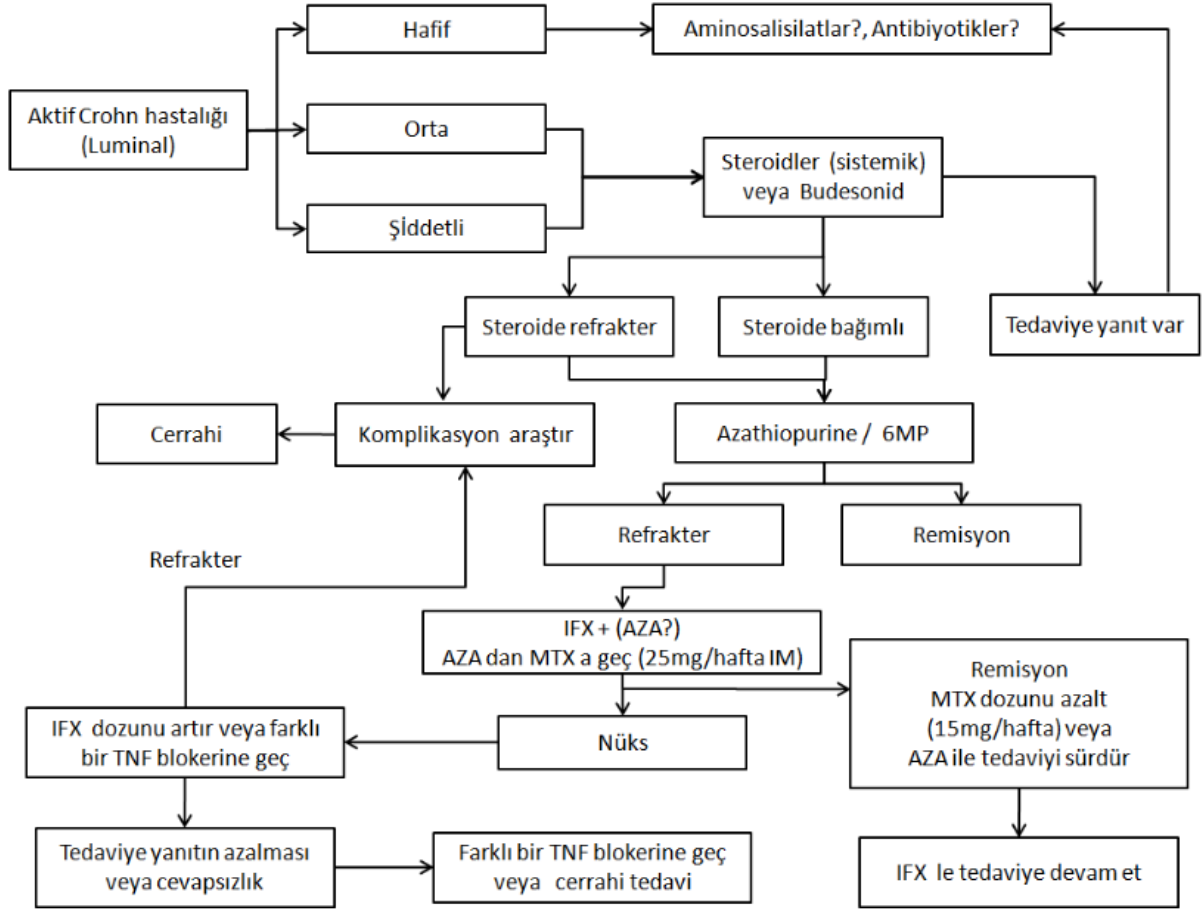
Crohn hastalığını tedavisinde farmakolojik ajanlar önemli rol oynamakla birlikte birçok hasta semptomların daha konservatif yöntemlerle tedavi edilmesini tercih etmektedir. Elementer diyetler besinlerin en basit yapılar halinde hazırlandığı diyetlerdir. Bu formülasyonlarda

proteinler serbest aminoasitler, karbonhidratlar glikoz veya kısa zincirli maltodekstrinler ve yağlar da kısa zincirli trigliseridler halinde bulunur. Elementer diyetler içerdikleri besin maddesinin yapısal özelliği ve barsaktaki transit zamanının kısa olması nedeniyle mukozadaki antijen yükünü ve mukozanın antijenlerle temas süresini kısaltarak etki gösterirler. Aynı zamanda dışkı florasını etkileyerek immunmodülasyonda da değişikliğe yol açarlar.

Elementer diyetler sulandırılarak kullanılan tozlar halinde veya kullanıma hazır sıvı formda bulunurlar. Oral veya nazogastrik yolla verilebilirler. Kalori ihtiyacına göre günde 2-3L kadar tüketilebilirler. Elementer diyetler lezzetsiz olmaları ve genellikle nazogastrik tüple verilmeleri nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edilmez. Beslenmenin ilk günlerinde bulantı, ishal ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Beslemeye düşük hacimle başlanıp miktarın 3-4 gün içinde tedricen artırılması bu yan etkilerin şiddetini azaltır. Aktif Crohn hastalığının tedavisinde enterik nütrisyonel tedavinin etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü bir çalışma yoktur. Elementer diyetin aktif Crohn hastalığının tedavisinde kortikosteroidler kadar etkili olabileceğini bildiren yayınlar olmakla birlikte bir metaanalizin sonucuna göre enteral beslenme remisyon induksiyonunda kortikosteroidler kadar etkili değildir (101).

Total parenteral beslenme (TPB), barsak mukozasını etkileyebilecek antijen yükünü azaltarak inflamasyonun hafifletmesine katkıda bulunurken ihtiyaç duyulan kalori ve esansiyel besin maddelerinin parenteral yolla verilmesine de olanak verir. Enfeksiyona ve metabolik komplikasyonlara neden olabilir. Pahalı oluşu, uygulama güçlüğü ve yan etkileri nedeniyle sık tercih edilen bir yöntem değildir. Malnütrisyon ve kilo kaybı Crohn hastalığının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve hastaneye yatırılarak izlenen Crohn hastalarının %40'ında malnütrisyon bulunur. Günümüzde TPB, şiddetli / fulminan Crohn hastalığında genellikle oral beslenmenin kesildiği 5-7 günlük kısa sürelerle uygulanmaktadır. TPB süresinin uzatılmasıyla remisyon sağlanabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Müller ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç tedavisi uygulanmaksızın 12 hafta süreyle TPB uygulanan komplikasyonlu 30 Crohn hastasının 25'inde cerrahi tedavi gereksiniminin ortadan kalktığı, hastaların normal çalışma yaşamlarına döndükleri ve ilave bir tedaviye gerek duyulmadığı görülmüştür (102). Medikal tedaviye refrakter 51 Crohn hastasının ele alındığı diğer bir seride hastalara oral alım olmaksızın TPB, nazogastrik enteral beslenme ve parsiyel parenteral beslenme şeklinde üç ayrı beslenme yöntemi uygulanmış, TPB uygulanan hastaların %71'inde, enteral beslenme uygulanan hastaların %58'inde ve parsiyel parenteral beslenme uygulanan hastaların da %60'ında klinik remisyon elde edilmiştir (103). Elementer diyet ve TPB in karşılaştırıldığı 36 hastalık bir seride remisyon sağlanmasına kadar geçen süre, hastalık aktivite indeksinde azalma (CDAI), sedimentasyon hızı ve albümin değerleri bakımından her iki grupta arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (104).

Son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanılan ve serumda değişik besin maddelerine karşı gelişebilen Ig4 tipinde antikörlerin ölçülmesine dayanan gıda allerji testlerinin (YORK testi, Imopro vb.) sonuçlarına göre uygulanacak eliminasyon diyetlerinin Crohn hastalığının tedavisinde etkili olduğuna dair kontrollü çalışmalar yoksa da bazı hastalar bu tür eliminasyon diyetlerinden belirgin fayda gördüklerini ifade edebilirler.



Şekil-9: Crohn hastalığında tedavi algoritmi (IFX:Infliximab, MTX:Methotrexate).

KAYNAKLAR

1. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification; changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
2. Panaccoine R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article.; treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:674-88.
3. Freeman HL. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 2008;14(26):4127-30.
4. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population based patient cohorts from North America: a systemic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60.
5. Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122.
6. Hanauer SB, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta analysis of double blind, placebo controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
7. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509-17.
8. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;123:33-40.
9. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease; current management. *Gut* 2006;55(supp 1):16-35.
10. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
11. Faubion WJ, Loftus EJ, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease; a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
12. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244-50.
13. Baumgart DC, Sandborn JS. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. www.thelancet.com. *Gastroenterology* 2007;369 (May 12).
14. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
15. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985;28:81-5.
16. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
17. Borgaonkar M, Macintosh D, Fardy J. Anti tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000229.

18. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509-17.
19. Campieri M, Ferguson A, Dose W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolon in active Crohn's disease. The global budesonide study group. *Gut* 1997;41:209-14.
20. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS, et al. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
21. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
22. De Boer NK, Reinsich W, Temi A, et al. 6-Thioguanine treatment in inflammatory bowel disease; a critical appraisal by European 6-TG working party. *Digestion* 2006;73:25-31.
23. Roblin X, Serr DF, Phelip JP, et al. 6-Thioguanine monitoring in steroid dependent patients with inflammatory disease receiving azathiopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:829-39.
24. Alfadhli AA, Mc Donald JW, Feagan BG, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochran Database Syst Rev* 2005, CD003459.
25. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3150-6.
26. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
27. Lemann M, Mary JY, Duclos B. Infliximab plus azathiopurine for steroid depended Crohn's disease patients: a randomised placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
28. Khanna D, Mc Mahon M, Furts DE, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha antagonists. *Drug* 2004;27:307-24.
29. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenecity on the long term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Eng J Med* 2003;348:601-8.
30. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
31. Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B. Infliximab treatment does not induce organ specific or nonorgan specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:986-91.
32. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ and the Practice Parameters committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83.
33. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease; a randomised double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
34. Shepherd HA, Barr GD, Jevell DP, et al. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:154-9.
35. Rieber A, ASchoff A, Nussle K. MRI in the diagnosis of small bowel disease; use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. *Eur Radiol* 2000;10:1377-82.
36. Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI, et al. The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol* 1991;86:450-5.
37. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.

38. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2005;353:362-8.
39. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:113-20.
40. Greenwald DA, Brandt LJ. Inflammatory Bowel Disease After Age 60. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003;6:213-225.
41. Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease; a metaanalysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
42. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5ASA for treatment of medically induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2005: CD003715.
43. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, et al. Mesalamin in Crohn's disease with steroid induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. *Gastroenterology* 1996;110:688-93.
44. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission; a predetermined pooled analysis of four randomised, double blind, placebo controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780-7.
45. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochran Database Syst Rev* 2001:CD002913.
46. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomised, double blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long term remission on azathiopurine. *Gastroenterology* 2005;128:1812-8.
47. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathiopurine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
48. Sands BE, Anderson PH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004;350:876-85.
49. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42.
50. Sandborn WM, Rutgeerts PM, Reinisch WM, et al. SONIC: A randomised double blind controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathiopurine to azathiopurine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(suppl):436.
51. Van Assche G, Paintaud V, Magdelaine C, et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial. *Gastroenterology* 2007;132:A103.
52. Lichtenstein GR, Diamand R, Wagner A, et al. Infliximab administered as 3 dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators. *Gastroenterology* 2007;132:A146.
53. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S. Certoluzimab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Eng J Med* 2007;357:228-38.
54. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz B, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathiopurine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.

55. Rosh JR, Gross T, Mamula P. Hepatosplenic T cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease; a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
56. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:3971-9.
57. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:354-77.
58. Rutgeerts P, Gobees K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
59. Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1283-93.
60. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:335-45.
61. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1113-20.
62. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
63. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. PRECISE 2 Study. *N Engl J Med*. 2007;19:239-50.
65. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9.
66. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
67. Schnitzler F. Why should we aim to achieve mucosal healing? In: *Mucosal healing: following the right track*. Satellite meeting, 2009, London, UK. (Schering-Plough. Affinity publishing service provided by BMJ group. October 2010:7-10).
68. Baert F, Moortgat L, van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
69. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathiopurine to azathiopurine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *J Crohn's Colitis* 2009;3:45-6.
70. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathiopurine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
71. Regeiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.
72. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.

73. Louis E, Vernier MG, Grimaud J et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: Interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57:A66.
74. Louis E, Vernier MG, Grimaud J, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: A prospective ongoing cohort study. *Gastroenterology* 2009:A146.
75. Colombel JF. Practical lessons in the management of Crohn's disease. In; Mucosal healing: following the right track . Satellite meeting, 2009, London, UK. (Schering-Plough. Affinity publishing service provided by BMJ group. October 2010:3-6).
76. Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G et al. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1741-54.
77. Rutgeerts PJ. A historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biologic therapies? *Rec Gastroenterol Disord* 2004;suppl3:3-9.
78. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
79. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-5.
80. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295:2275-85.
81. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BF, et al. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies: TREAT registry data with nearly 20,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2007;132:A178.
82. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-8.
83. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2201-2.
84. Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243-7.
85. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:998-1001.
86. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant; side effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994;344:620-21.
87. Benediktson R, Calder AA, Edwards CRW, et al. Placental 11 β hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol* 1997;46:161-66.
88. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol* 2009;85:647-54.
89. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2009; DOI:10.1002/ibd. 21154.

90. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L, et al. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27: 678-84.
91. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheu Dis North Am* 1997;23: 883-915.
92. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92.
93. Mahadevan U, Kane S, Sandborn J, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-38.
94. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL, et al. OTIS Collaborative Research Group: Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF alpha medications; the OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study (abstract). *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl.):479.
95. Orozco C, Dao K, Cush JJ, et al. Safety of TNF inhibitors during pregnancy in patients with inflammatory arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl):344.
96. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
97. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, et al. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol* 2010;37:9-17.
98. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017-18.
99. Kane S, Ford J, Cohen R, et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613-16.
100. Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(12):1442-1448
101. Müller JM, Keller HW, Erasmi H, et al. Total parenteral nutrition as the sole in Crohn's disease; a prospective study. *Br J Surg* 1983 ;70:40-43
102. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, et al. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988;29:1309-1315
103. Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalised food exclusion diets. *Dig Dis Sci* 1987;32:100-107.