



İnflamatuvar barsak hastalığında değişmeyen soru: İmmünmodülatör tedavi ne kadar güvenli?

The constant question in inflammatory bowel disease: How safe is immunomodulatory therapy?

 Bengi ÖZTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Sayın Editör;

Atay ve arkadaşlarının “İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi” çalışmasını ilgiyle okudum. Atay ve arkadaşları bu çalışmada immünmodülatör ajanların yan etkilerini 23 yıllık geriye dönük olarak değerlendirmişler. Bu çalışmada, halihazırda anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) ajanlar veya anti-integrin ajan ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirilmiş. Bu çalışmada azatiyopürin kullanım süresini Crohn hastalarında 4.2 ± 3.5 yıl, ülseratif kolit olan hastalarda ise 3.0 ± 2.6 yıl olarak saptamışlar. Ayrıca azatiyopürin kullanmış olan hastaların 18’inde (%5.5), metotreksat kullanmış olan hastaların 6’sında (%7) ilaç kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiğini ve bu yan etkilerin tamamının 2. derece yan etkilerden oluştuğunu göstermişler ve takip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptamadıklarını göstermişler (1). Yakın dönemde yapılan çalışmada da immünmodülatör tedavinin güvenli olduğuna dair benzer bulgular gösterilmiştir (2).

Azatiyopürin ile monoterapinin 8-9 yıla kadar uzayabildiği ve bu sürelerde dahi güvenli olduğu yö-

nünde bilgiler sunulmaktadır (3,4). Bu çalışmada hastaların tedavi aldıkları süre literatüre kıyasla daha kısadır; sadece monoterapi alıp sonrasında kombine tedaviye ihtiyacı olan hastaları kapsamı nedeniyle, tedavi süresi bu çalışmada daha kısa gibi gözükmektedir. Yan etkilerin daha az görülmesi tedavi süresi kısalığına da bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda, immünmodülatör tedavinin anti-TNF tedavi ile kombinasyonunda etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiş olup; yan etkiler monoterapi grubunda %29.4, kombinasyon grubunda ise %36.3 hastada gösterilmiş (5). Azatiyopürinin anti-TNF tedavi ile kombinasyonunda, azatiyopürinin yan etkileri nedeniyle çalışmanın erken aşamasında çalışmadan ayrılmayla sonuçlandırıldığı gösterilmiştir (6). Bir başka çalışmada ise immünmodülatörlerle kombinasyon tedavisi özellikle immünomodülatör tedaviye biyolojik tedavinin başlamasından 30 günden daha uzun bir süre önce başladığında, tedaviyi bırakma riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (7). Yapılan çalışmalar incelendiğinde anti-TNF ajanla kombine immünmodülatör tedavinin yan etkilerine yönelik birbirinden farklı sonuçların olduğu dikkati çekecektir. Bu çalışmada da, anti-TNF veya an-

ti-integrin ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastalar var ise bu hasta grubunun belirtilmesi ve immünmodülatör tedavinin kombine

tedavideki yan etki profilinin değerlendirilerek alt grup analizinin ayrıca yapılmasının da literatüre katkı sağlayacağı görüşüdeyim.

KAYNAKLAR

1. Atay A, Özın YÖ, Gökçe DT, et al. Are immunomodulatory therapies safe in patients with inflammatory bowel disease? 23 years of single center experience. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2023;22:142-9.
2. Rezazadeh Ardabili A, Jeuring S, Mujagic Z, et al. Classic drugs in the time of new drugs: real-world, long-term outcomes of thiopurine monotherapy in 1016 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1030-43.
3. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. Dig Dis Sci 2006;51:1516-24.
4. Yewale RV, Ramakrishna BS, Doraisamy BV, et al. Long-term safety and effectiveness of azathioprine in the management of inflammatory bowel disease: A real-world experience. JGH Open 2023;7:599-609.
5. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis 2016;10:1259-66.
6. Hisamatsu T, Matsumoto T, Watanabe K, et al DIAMOND study group. Concerns and Side Effects of Azathioprine During Adalimumab Induction and Maintenance Therapy for Japanese Patients With Crohn's Disease: A Subanalysis of a Prospective Randomised Clinical Trial [DIAMOND Study]. J Crohns Colitis 2019;13:1097-104.
7. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. Inflamm Bowel Dis 2019;25:1417-27.

Yazarın Yanıtı;

İnflamatuvar bağırsak hastalığında değişmeyen soru: İmmünmodülatör tedavi ne kadar güvenli?

Sayın Editör,

Öztürk'ün çalışmamız (1) hakkındaki yorumlarını ilgiyle okudum ve değerli yorumları için kendisine teşekkür ediyorum. Yazar anti- tümör nekrozis faktör (anti-TNF) veya anti-integrin ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastaların belirtilmesini, tedavideki yan etki profilinin değerlendirilerek alt grup analizi yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını vurguluyor. Ayrıca çalışmamızda bildirmiş olduğumuz yan etki sıklığının literatüre göre daha düşük olduğunu ve bu sonucun tedavi süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceğini belirtiyor.

Öncelikle çalışmamızın gereç ve yöntem kısmında belirttiğimiz üzere çalışmamızda halihazırda anti-TNF veya anti-integrin ajanlar ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastalardan tedavi dozunda azatioprin (AZA) (50 mg/gün ile başlanılmasını takiben haftalık takip ile doz arttırılarak tedavi dozunda 2-2.5 mg/kg/gün, oral ve metotreksat (MTK) (12 hafta süre ile 25 mg/hafta, subkütan, indüksiyon dozlaması sonrası 15 mg/hafta, subkütan, idame tedavisi) almış olanlar çalışmaya dahil edilip; immünojenisiteyi azaltmak

için 50 mg/gün, oral, dozunda AZA veya indüksiyon dozlaması olmaksızın 10 mg/hafta, subkütan, dozunda MTK kullanan hastalar çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak çalışma popülasyonumuzda biyolojik ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastalar yer almamaktadır. Bu doğrultuda alt grup analizi yapılması mümkün değildir. Ancak bu amaçla gelecekte yapılabilecek bir çalışmanın da literatüre katkı sağlayacağı aşikardır.

Çalışmamızda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki değerlendirilmesi esas amacımızdır. Yazarın referans göstermiş olduğu Holtmann ve arkadaşları ile Yewale ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu çalışmaları daha önce özenle değerlendirmiştim (2,3). Holtmann ve arkadaşlarının çalışmasında en az 6 ay süre ile AZA tedavisi alan hastalar değerlendirilip ilaç kullanım sürelerine göre gruplara ayrılıp etkinlik ve güvenlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Tedavi kesilmesini gerektiren yan etki sıklığı incelemesinde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarında sırası ile hastaların %5-6'sında kemik iliği toksisitesi, %4-8'inde hepatotoksisite ve %2-4'ünde alerjik yan etkiler olduğu bildirilmiştir. Diğer olarak belirtilen grupta hangi nedenler olduğu açık değildir. Ayrıca 3-4 yıllık tedavi sonrası semptom yokluğunda AZA tedavisinin endişe olmadan kesilebileceği de bildirilmiştir. Yewale ve arkadaşları ise çalışmalarında ortalama 1.72 mg/kg/gün (1.5-2 mg/kg/gün) dozunda AZA tedavisi alan hastalarında %20.6'lık yan etki oranı bildir-

mişlerdir, ancak bu oran tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki oranını temsil etmemektedir. Ayrıca ortalama AZA kullanım süresi 33 aydır (11.7-60 ay). Hastaların %39.4'ünde tedaviye ara verilip yeniden başlanması veya doz azaltımı ile tedaviye devam edilebildiği bildirilmiştir. 5 yıldan uzun tedavi alımında yan etki oranı %1.2 olup yan etkilerinin çoğunluğunun ilk 6 ayda ortaya çıktığı tespit edilmiştir ve bu oran AZA tedavisinin yan etkilerinin büyük kısmını oluşturan kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal sistem toksisitesi ve hepatotoksitenin tedavinin erken dönemlerinde beklenmesi nedeniyle öngörülebilir bir orandır. Dolayısı ile bu çalışmalar ile çalışmamızın metodolojileri arasında majör farklılıklar mevcuttur ve sonuçların karşılaştırılmasının sağlıklı olmayacağını düşünmekteyim.

Uzun dönem AZA kullanımı ile maligniteler arasındaki ilişkinin halen belirsizliğini sürdürmesi nedeni ile net yorum yapmanın mümkün olmadığını düşünüyorum. Bunun nedeni olarak eş zamanlı ilaç kullanımları, genetik ve çevresel faktörler, hastalık aktivitesi gibi katkıda bulunan diğer nedenler olabilir. Gelecekte yapılabilecek uzun dönem AZA kullanımı olan hastaların çok merkezli veri tabanlarının incelenmesini içeren çalışmaların literatüre ek katkı sağlayacağını düşünmekteyim.

Saygılarımla

 Ali ATAY

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

E-mail: draliatay@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Atay A, Özin Özderin Y, Gökçe Turan D, et al. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2023;22(3):142-9.
2. Rezazadeh Ardabili A, Jeuring S, Mujagic Z, et al. Classic drugs in the time of new drugs: real-world, long-term outcomes of thiopurine monotherapy in 1016 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1030-43.
3. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. Dig Dis Sci 2006;51:1516-24.