



İnfliksımab ve biyobenzerlerinin steroide refrakter şiddetli ülseratif kolitte kolektomisiz sağ kalıma etkisinin incelenmesi

The effect of infliximab and its biosimilars on colectomy-free survival in steroid refractory severe ulcerative colitis

• Fatih EREN¹, • Mehmet Refik GÖKTUĞ¹, • Selcan CESUR¹,
• Mehmet Kürşad KESKİN¹, • Fahri Güven ÇAKIR²,
• Aslı Ceren MACUNLUOĞLU³, • Selim GÜREL¹, • Mahmut Enver DOLAR¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı ve ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Bölümü, Bursa

ÖZET • Giriş ve Amaç: Ülseratif kolitli hastaların üçte biri akut şiddetli ülseratif kolit ile başurmakta ve kortikosteroid tedavisi gerekmektedir. Çalışmada kortikosteroide yanıtız hastalarda infliksımab ve biyobenzerlerinin kurtarma tedavisinde kolektomisiz sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Truelove-Witts aktivite indeksine göre şiddetli kolit kriterlerini karşılayan ve intravenöz kortikosteroid tedavisine yanıtız olması nedeniyle infliksımab kurtarma tedavisi verilen 48 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik kötüleşme, yeni tedaviye geçilme gerekliliği ve kolektomi ihtiyacı progresyon olarak tanımlandı. Kısa süreli (3 ay) ve uzun süreli (12 ay) kolektomisiz sağ kalım primer sonlanım olarak kabul edildi. Ayrıca orijinal ve biyobenzer infliksımab etkinlik açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** 14 hastaya orijinal infliksımab, 34 hastaya biyobenzer infliksımab tedavisi verilmişti. Kısa ve uzun süreli sonlanımda hiçbir hastada kolektomi ihtiyacı saptanmadı. İki yıl ve üzerinde biyobenzer infliksımab tedavisi alan iki hastaya kolektomi uygulanmış olduğu saptandı. Progresyon varlığına göre sağ kalım sürelerinin istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlendi ($p < 0.001$). Genel sağ kalım süresinin ise farklılık göstermediği saptandı ($p > 0.05$). **Sonuç:** Kortikosteroide refrakter şiddetli ülseratif kolitli hastalarda kolektomisiz sağ kalım için hem orijinal hem de biyobenzer infliksımab etkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Akut şiddetli ülseratif kolit, infliksımab, biyobenzer

ABSTRACT • Background and Aims: One-third of patients with acute severe ulcerative colitis necessitate corticosteroid treatment. This study aimed to evaluate the efficacy of infliximab and its biosimilars on colectomy-free survival as a rescue therapy in corticosteroid-refractory patients. **Materials and Methods:** This retrospective study evaluated 48 patients meeting the criteria for severe colitis according to the Truelove-Witts activity index. The study group included patients refractory to intravenous corticosteroid therapy who received rescue treatment with infliximab. Progression was defined as clinical deterioration, the need for new treatment, and the need for colectomy. The primary outcomes were short-term (3 months) and long-term (12 months) colectomy-free survival. The efficacy of originator and biosimilar infliximab was also compared. **Results:** Fourteen patients were treated with originator infliximab and 34 with biosimilar infliximab. Both short-term and long-term survival outcomes showed no immediate need for colectomy. Two patients in the biosimilar infliximab group underwent total colectomy operation more than two years after treatment. Survival times was statistically different according to the presence of progression ($p < 0.001$). However, there was no significant difference in overall survival between the groups ($p > 0.05$). **Conclusions:** Both originator and biosimilar infliximab are effective in achieving colectomy-free survival in patients with severe ulcerative colitis refractory to corticosteroids.

Key words: Acute severe ulcerative colitis, infliximab, biosimilars

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK); rektum ve kolonun diffüz mukozal inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En önemli bulgusu kanlı ishal ataklarıdır (1). Hastalık relaps ve remisyon-

lar ile seyretmektedir. Hastalık aktivitesi heterojendir. Hafif alevlenmelerle seyredildiği gibi, kortikosteroide refrakter şiddetli kolit nedeniyle kolektomi ve önemli morbiditeye neden olabilmektedir (2,3).

ÜK kolonda değişen düzeylerde tutulum ve klinik olarak farklı şiddette bulgular ile seyretmektedir. ÜK klinik aktivitesini değerlendirmede Truelove-Witts skorlama sistemi sıklıkla kullanılan yöntemdir (Tablo 1) (4,5).

Tedavi planı yaparken hastalığın kolondaki yaygınlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Kolonda tutulum yerine göre tedavi uygulanması gerekir. Hastalık yaygınlığı Montreal sınıflamasına göre belirlenir (Tablo 2) (5,6). Ayrıca hastalığın proksimale ilerlemesi daha kötü prognoz ile ilişkilidir (7).

ÜK nadiren hayatı tehdit edici ve şiddetli sistemik komplikasyonlar ile ortaya çıkabilir. Akut şiddetli ÜK (ASUC) ve kortikosteroide refrakter vakalarda cerrahi gerekebilir (8). ÜK vakalarının üçte biri başlangıçta ASUC olarak başvurmaktadır (9). ASUC'da ilk basamak tedavi kortikosteroid tedavidir (10,11). ASUC hastalarının %30 kadarında

kortikosteroid tedaviye yanıt alınmaz ve bu hastaların %10-20'sinde cerrahi tedavi gerekebilmektedir (9,12).

ASUC'da birinci basamak tedaviye (kortikosteroid) yanıtı ve kurtarma tedavisi ihtiyacını belirlemede en basit ve en yaygın olarak Oxford indeksi kullanılır. Bu indekse göre tedavinin üçüncü gününde 8'den fazla dışkılama sayısı ve C reaktif protein (CRP) \geq 45 mg/dl olması %85 oranında kolektomi riskini göstermektedir. Bu durum anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlar ya da siklosporin ile kurtarma tedavisinin gerekli olduğunu gösterir (13).

İnfliksımab (IFX) kimerik immünglobulin (Ig) G1 yapısında monoklonal antikordur. ÜK'li hastalarda intestinal trakt inflamasyonuna aracılık eden ve artan bir inflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'yı inhibe eder (14). ASUC'lu hastalar tipik olarak IFX başlangıcından sonraki üç ile beş gün içinde daha az dışkı sıklığı, daha az kanlı dışkılama ve azalmış inflamatuvar belirteçler ile klinik iyileşme yaşarlar. IFX ile hastanede yatarak tedavi edilen şiddetli aktiviteli ÜK hastalarında, immünomodülatörler, 5-amino

Tablo 1 Truelove-Witts ülseratif kolit klinik aktivite indeksi

Değişken	Hafif	Orta	Şiddetli
Günlük barsak hareketi	\leq 4		\geq 6
Dışkıda kan	-/+		+++
Ateş	-	Hafif-şiddetli arası bulgular	\geq 37.5 C°
Taşikardi	-		\geq 90 atım/dk
Anemi	-		Hgb $<$ 10.5 g/dL
ESR (mm/saat)	Normal		\geq 30

ESR: Sedimentasyon; Hgb: Hemoglobin.

Tablo 2 Montreal sınıflamasına göre hastalık yaygınlık değerlendirilmesi

Yaygınlık	Durum	Lokalizasyon
E1	Ülseratif proktit	Rektumda sınırlı hastalık
E2	Sol taraflı kolit	Splenik fleksura distalindeki kolorektuma sınırlı tutulum
E3	Yaygın kolit	Splenik fleksura proksimaline ilerlemiş tutulum

salisilik asit (ASA) ile tedavi edilen veya tedavi-siz izlenenlere kıyasla kolektomi oranları anlam-lı derecede düşüktür (15). IFX biyobenzerleri or-ta-şiddetli ÜK'nin tedavisi için onaylanmıştır ve düşük maliyetleri nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Biyobenzerler, etkinlik ve gü-venlik açısından orijinal ajanlara eşdeğer biyolojik ajanların neredeyse aynı kopyalarıdır (16). ASUC hastalarında hem orijinal IFX hem de biyobenzer IFX kullanılmaktadır. Çalışmada orijinal IFX ve ülkemizde bulunan biyobenzerleri (IFX CT-P13 ve PF-SZ-IFX) ile kurtarma tedavisi alan ASUC has-taları retrospektif olarak analiz edilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesinde Ocak 2021-Şubat 2023 tarihleri arasında ASUC kriter-lerini karşılayan, intravenöz kortikosteroid teda-visine yanıtız olup IFX ile kurtarma tedavisi uy-gulanan 48 hasta dahil edildi. Çalışmada orijinal infliximab ve biyobenzerleri (IFX CT-P13 ve PF-SZ-IFX) ile kurtarma tedavisi alan hastalar ince-lendi (16).

Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üstü, orta-şiddetli ÜK nede-niyle hastaneye yatırılan, Montreal sınıflamasına göre sol taraflı koliti (E2) ve yaygın koliti (E3) olan, en az 3 gün intravenöz kortikosteroid tedavisine yanıtız olup IFX ile kurtarma tedavisi uygulanan hastalar dahil edildi. Gastrointestinal malignite saptanması, öncesinde siklosporin gibi diğer kur-tarma tedavilerinin uygulanmış olması, ülseratif proktit (E1) ve Crohn hastalığı tanısı dışlama kri-terleri idi.

Tanısal Kriterler ve Tedavi

ÜK tanısı klinik, endoskopik ve histopatolojik kri-terlere göre konuldu. Endoskopik olarak Montre-al sınıflamasına göre E2 ve E3 hastalığı olanlar, Mayo endoskopik subskoruna göre alt skoru 2 ve

3 olan hastalar değerlendirildi (5). Klinik olarak hastaneye başvuruda Truelove-Witts aktivite in-deksine göre şiddetli kolitli hastalardı (4,5). Tüm hastalar en az 3 gün 40-60 mg/gün intravenöz mel-tilprednizolon tedavisi alan ve 3. günden sonra Ox-ford indeksine göre kortikosteroid refrakter olup IFX ile kurtarma tedavisi uygulanan hastalardı. Hastalara IFX 5 mg/kg olacak şekilde 0, 2 ve 6. haftalarda toplam 3 doz indüksiyon tedavisi ola-rak verilmişti. Kısa süreli (3 ay) ve uzun süreli (12 ay) kolektomisiz sağ kalım primer sonlanım olarak kabul edildi. Ayrıca orijinal ve biyobenzer IFX et-kinlik açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlu-ğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Kolektomisiz sağ kalım süresine göre farklılıkları araştırmak amacıyla Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kolektomisiz sağ kalım süresi ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiş-tir. Karşılaştırma yapılan gruplarda eksitus olgu bulunmaması nedeniyle kolektomisiz sağ kalım süresi minimum-maksimum olarak ifade edilmiş-tir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

Etik Kurul

Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uy-gun şekilde yürütülmüştür. Bursa Uludağ Üni-versitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04 Temmuz 2023 tarih ve 2023-15/13 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Hastalar demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; 18'i (%37.5) kadın, 30'u (%62.5) erkek hasta idi. Kadınların yaş ortalaması 33 ± 13.93 , erkeklerin ise 43 ± 15.37 idi. Çalışma grubundaki tüm hastalar kortikosteroid tedavisi (metilprednizolon 40-60 mg/gün i.v.) almıştı ve kortikosteroid tedavisine refrakterdi. Montreal sınıflamasına göre ÜK tutulum yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde 21 (%43.8) hastada sol taraflı kolit (E2), 27 (%56.3) hastada yaygın kolit (E3) şeklinde tutulum vardı.

Öncesinde almakta oldukları idame tedaviler açısından değerlendirildiklerinde 47 (%97.9) hasta mesalazin (5-ASA), 39 (%87.5) hasta immüno-mö-dülätör (azatioprin), 6 (%12.5) hasta adalimumab (ADA) tedavisi almakta idi. 1 hasta atak öncesinde herhangi bir tedavi kullanmıyordu.

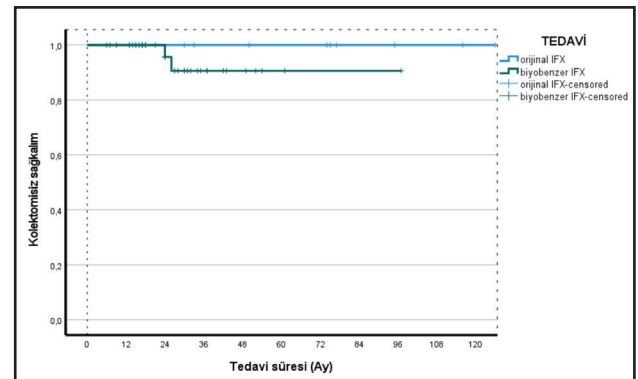
Laboratuvar parametrelerine göre; çalışma grubunda ortalama hemoglobin değeri 10.65 g/dL ve 10.5 g/dL altında olan hasta sayısı 12 (%25) idi. Ortalama albümin düzeyi 29.5 g/L ve laboratuvar referans değeri alt sınırı olan 32 g/L'nin altında olan 9 (%18.8) hasta mevcuttu. CRP değerleri ortalama 45.07 mg/L, CRP 45 mg/L'nin üstünde 14 (%28.2) hasta saptandı.

Kolon biyopsi materyallerinde doku sitomegalovirüs-polimeraz zincir reaksiyonu (CMV-PCR) > 250 kopya saptanan hastalar CMV koliti açısından pozitif kabul edilmişti. Doku CMV-PCR bakılan 35 hastanın 10'unda (%28.6) pozitif. Ortalama doku CMV-PCR 354.264 kopya/ml idi. 13 hastada ise doku CMV-PCR değerlendirilmemişti. CMV-PCR pozitif saptanan hastalar intravenöz gansiklovir 10 mg/kg/gün, 14-21 gün süre ile tedavi edilmişti. Hastalarda tedavi, klinik yanıt ve kan CMV-PCR ile viremi takibine göre sonlandırılmıştı. Kolektomi saptanan iki hastanın birinde CMV-PCR bakılmıştı ve negatif. Diğer hastada ise CMV-PCR değerlendirilmemişti.

Çalışmamızda 14 (%29.2) hasta orijinal IFX, 34 (%70.8) hasta biyobenzer IFX ile tedavi edilmişti. Takip süreleri orijinal ve biyobenzer IFX tedavilerinin kullanıma girdikleri yılların farklı olması nedeniyle orijinal IFX'da 13-126 ay, biyobenzer IFX'da ise 6-97 ay olup biyobenzer alan grupta takip süresi daha kısa idi. Her iki grupta da erken dönem (3 aylık) takiplerde kolektomi saptanmadı. Uzun dönem takiplerde (12 ay ve üstü) 5 hastada hastalık progresyonu gözlemlendi. 3 hastada tedavi değişikliği yapılmıştı ve bu hastalar içerisinde 2 hastada 24. ve 26. aylarda total kolektomi uygulandığı saptandı (Grafik 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Kolektomi ihtiyacı olan iki hastanın yaşları ortalama 40.5 ± 30.4 ve erkek cinsiyetti. Atak geliştiğinde iki hasta da idame tedavide 5-ASA kullanırken, bir hasta eş zamanlı AZA da kullanmakta idi. Median hemoglobin: 10.65 g/dL, albümin: 29.5 g/L, CRP: 46.0 mg/dL, sedimantasyon (ESR): 39.0 mm/saat idi. İki hasta da biyobenzer IFX ile tedavi edilmişti.

Çalışma grubunda yer alan hastalarda sonlanım noktası kolektomi olarak değerlendirildi. Kolektomisiz sağ kalım sürelerinin karşılaştırılma-



Grafik 1 IFX ile kurtarma tedavisi sonrası kolektomisiz sağ kalım.

Tedavi alan hastalarda Kaplan-Meier analizi.

sında sadece progresyon varlığına göre sağ kalım sürelerinin farklılık gösterdiği saptandı ($p < 0.001$). Progresyon gözlenen 5 hastanın tamamı biyobenzer IFX kullanmakta olup orijinal IFX ile karşılaştırıldığında kolektomisiz sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamı bir farklılık saptanmadı. Tabloda yer verilen diğer değişkenlere göre kolektomisiz sağ kalım süresinin farklılık göstermediği görüldü ($p > 0.05$). Tablo 4'te kolektomisiz sağ kalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler verilmiştir.

Tablo 3 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	n = 48
Cinsiyet	
Kadın	18 (%37.5)
Erkek	30 (%62.5)
Yaş	
Kadın	33 ± 13.93
Erkek	43 ± 15.37
ÜK yaygınlık (Montreal sınıflaması)	
E2: Sol taraflı kolit	21 (%43.8)
E3: Yaygın kolit	27 (%56.3)
Öncesinde almakta olduğu idame tedavi	
Tedavi almayan	1 (%2.08)
5-ASA	47 (%97.92)
İmmünmodülatör	39 (%81.25)
Adalimumab	6 (%12.5)
Hemoglobin (g/dL)	10.65 (8-13)
Albümin (g/L)	29.5 (21-38)
CRP (mg/L)	46.05 (8-84)
ESR (mm/saat)	25.75 (2-84)
Doku CMV PCR	
Negatif	25 (%52.1)
Pozitif	10 (%20.8)
Bilinmiyor	13 (%27.1)
Uygulanan tedavi	
Orijinal IFX	14 (29.2%)
Biyobenzer IFX	34 (70.8%)
Progresyon	5 (10.42%)
Kolektomi	2 (4.17%)

ÜK: Ülseratif kolit; 5-ASA: 5 aminosalisilik asit; CRP: C reaktif protein; ESR: Sedimantasyon; CMV-PCR: Sitomegalovirüs-polimerize zincir reaksiyon; IFX: İnfliksımab. Veriler n (%) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Tablo 4 Genel sağ kalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

Değişken (n = 48)	Sağ Kalım Süresi (Ay)	p-value ^a
Cinsiyet		
Kadın (n = 18)	13-116	0.263
Erkek (n = 30)	6-126	
Yaş		
17-29 (n = 14)	7-49	0.352
30-49 (n = 23)	6-95	
50 ve üzeri (n = 9)	16-126	
Tutulmuş Yeri		
E2: Sol taraflı kolit (n = 21)	37.43 ± 5.146	0.877
E3: Yaygın kolit (n = 26)	36.46 ± 6.17	
5-ASA (n = 47)	6-126	0.833
AZA (n = 39)	6-116	0.247
ADA (n = 6)	13-31	0.585
Hemoglobin (g/dL)		
< 10.5 (n = 12)	7-116	0.431
≥ 10.5 (n = 34)	6-126	
Albümin (g/L)		
< 32 (n = 9)	17-116	0.119
≥ 32 (n = 37)	7-126	
CRP (mg/dL)		
≥ 45 (n = 14)	7-74	0.785
< 45 (n = 32)	6-126	
Doku CMV-PCR		
Negatif (n = 25)	9-95	0.657
Pozitif (n = 10)	6-74	
Bilinmiyor (n = 13)	13-126	
Tedavi		
Orijinal IFX (n = 14)	13-126	0.354
Biyobenzer IFX (n = 34)	6-97	
Progresyon		
Yok (n = 43)	7-126	< 0.001
Var (n = 5)	6-23	

a: Log-rank testi; 5-ASA: 5 aminosalisilik asit; AZA: Azotiprin; ADA: Adalimumab; CRP: C reaktif protein; CMV-PCR: Sitomegalovirüs polimerize zincir reaksiyon; IFX: İnfliksımab.

Genel sağ kalım süresi ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Eksitus olgu gözlenmediği için genel sağ kalım ortalaması hesaplanamamış olup genel sağ kalım süresi minimum-maksimum olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

ASUC'ta birinci basamak kortikosteroid tedaviye yanıt vermeyen hastalarda Anti-TNF ajanlar ya da siklosporin ile kurtarma tedavisi gerekmektedir (13). Kurtarma tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ise kolektomi bir seçenektir. ASUC tedavisi için çeşitli merkezlerde kalsinörün inhibitörleri (siklosporin) kullanılırken, yan etki profilleri ve idame tedavisi olarak kullanılabilirlikleri nedeniyle tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerinin kullanımı daha yaygın hale gelmiştir (14).

M. Sjöberg ve ark. tarafından kortikosteroidlere dirençli akut ülseratif kolit ile hastaneye yatan hastalarda kurtarma tedavisi olarak IFX verilen 211 hastanın uzun dönem takipleri incelendiğinde ilk 3 ayda kolektomisiz sağ kalım %71 (149/211) olarak saptanmıştır. 3. ayda yaş ilerledikçe kolektomi riskinde artış saptanmış; 30-49 yaş arası hastalarda göreceli risk biraz daha yüksek ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda, hem düzeltilmemiş hem de düzeltilmiş analizlerde, 30 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek risk izlenmiştir. Düzeltilmemiş analizlerde hemoglobin < 10.5 g/L ve s-albümin < 27 g/L olması kolektomi için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Düzeltilmiş analizlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Uzun dönem sonuçları incelendiğinde ise kolektomisiz sağ kalım %59 olarak verilmiştir (15).

Järnerot G ve ark. steroide dirençli ÜK'li 45 hastayı içeren çalışmasında, 3. ayda kolektomisiz sağ kalım IFX ile tedavi edilen hastalarda %71 iken plasebo grubunda %33 olarak verilmiştir. Bu çalışmada IFX ile tedavi edilen hastalarda 12 ve 36. ayda kolektomisiz sağ kalım oranının %58 ve %50 olduğu, plasebo grubunda ise sırasıyla %29 ve %24 olduğu görülmektedir (17).

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisine refrakter 48 hasta değerlendirildi. Kısa dönem takiplerinde

ilk 3 ayda kolektomisiz sağ kalım %100 (48/48) idi. Uzun dönem takiplerinde ise kolektomisiz sağ kalım %95.83 olarak saptandı. Sadece 2 hastada 24. ve 26. aylarda kolektomi yapıldığı gözlemlendi. Yaş, cinsiyet, hemoglobin düzeyi ve serum albümin düzeyinin kolektomisiz sağ kalım üzerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

CMV koliti aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda prognozu kötüleştirilmektedir. İmmünyüpressif tedaviye yanıtızsız hastalarda prevalansı %10-30 aralığındadır (18). İBH'lı hastalarda CMV kolitinin hastaneye yatış, cerrahi ihtiyacı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (19,20). Bu sebeple, steroide refrakter şiddetli ÜK'li hastaların CMV koliti açısından taranması önerilmektedir. Endoskopik bulguları arasında yama şeklinde eritem, eksuda, mikroerozyonlar, yaygın ödemli mukozaya, çoklu mukozal erozyonlar ve derin ülserler yer almakla birlikte bu bulgular spesifik değildir ve şiddetli ÜK'te de görülebilmektedir (21). CMV koliti tanısında kolon dokusunda immünhistokimyasal boyama ve doku CMV-PCR önerilen testlerdir. Roblin ve ark. kolonda > 250 viral kopya/mg doku değerini cut-off olarak önermiştir (22) ve çalışmamızda hastalar bu değere göre tedavi edilmiştir. Tüm hastalara CMV-PCR bakılmamış olması nedeniyle çalışmamız kısıtlılık göstermektedir. CMV-PCR bakılan hastalarda pozitiflik %28.6 olup literatür ile benzerdir ve bu hastalarda kolektomi saptanmamıştır. Kolektomi uygulanan bir hastada CMV-PCR negatif olup diğer hastada değerlendirilmemiştir. Bu sebeple kolektomi üzerine etkisini saptamak mümkün olmamıştır.

İnfliksımabın biyobenzer ürünleri üretilmiştir. Bu biyobenzer seçenekler hastaların pahalı orijinal biyolojik ürünlerden daha ucuz biyobenzer alternatiflere geçmesi durumunda tedavi maliyetlerinin azalmasına yardımcı olmaktadır, bu da hastaların biyolojik tedaviye daha erken ulaşmasına olanak tanıyabilir ve bu durum İBH'nın doğal seyrini et-

kileyebilir (23,24). Silvio ve ark. tarafından 2014 yılında ilk biyobenzer ajanların onaylanmasından sonra 'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)' üyeleri tarafından cevaplanan 15 soruluk bir anket çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada üyelerine biyobenzer IFX'ın sağlık hizmetleri maliyetleri üzerine etkisi sorulduğunda anketi cevaplayan üyelerin %50'si maliyeti önemli ölçüde azaltacağını kabul etmiştir. %27'si biyobenzerlerin yalnızca marjinal bir etkiye sahip olmasını beklerken, %6'sı tanıtım, düzenleme ve farmakovijilans gibi ek maliyetler nedeni ile tasarrufun olmayacağını ileri sürmüştür. %16'sı ise yorum yapmamıştır. Yine aynı çalışmada katılımcıların yalnızca %6'sı, orijinal ve biyobenzer IFX'ın birbirinin yerine geçebileceğini düşünürken, %28'i planlanmış orijinal tedaviyi bir biyobenzer ile değiştirmeyi düşünebileceğini ifade etmiştir. Bu görüşün nedeni diğer kullanım endikasyonları için yapılan güvenlik çalışmalarının İBH ile takip edilen hastalarda da geçerli olmadığını düşünmeleridir. Ancak son yıllarda yapılan güvenlik çalışmaları ile bu görüş ortadan kalkmaya başlamıştır (24,25).

J. Janhsen ve ark. tarafından Norveç'te tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmada, orta ve şiddetli hastalığı olan 32 ÜK hastasında biyobenzer IFX etkinliği, tolere edilebilirliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada orijinal IFX ile biyobenzer IFX arasında klinik remisyon oranında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (26). Yine S. Park ve ark. tarafından Güney Kore'de 173 İBH hastasının değerlendirildiği çok merkezli retrospektif çalışmada, klinik yanıt ve remisyon açısından olumlu sonuçlar bildirilmektedir ve daha önce tedavi görmemiş hastalar ile orijinal IFX ve biyobenzer IFX'a geçiş grubunda yan etkilerin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (27).

Sonuç olarak çalışmamızda ASUC ile başvuran ÜK'li kortikosteroide refrakter vakalarda kolektomisiz sağ kalım üzerine hem orijinal hem de biyobenzer IFX molekülleri kısa ve uzun dönem takipte etkili bulunmuştur. Kurtarma tedavisinde hem orijinal hem de biyobenzer moleküller tercih edilebilir. Kolektomi ihtiyacı sadece biyobenzer IFX alan grupta saptanmış olsa da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Daha çok hasta sayısını içeren çalışmaların yapılması tedavi seçimindeki yaklaşımımıza katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul: Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04 Temmuz 2023 tarih ve 2023-15/13 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal destek: Yazarlar çalışma için finansal destek alınmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2014;20(28):9458-67.
2. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. J Crohns Colitis. 2021;15(6):969-79.
3. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011;365:1713-25.
4. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):671-88.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2(4947):1041-8.
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.
7. Burisch J, Ungaro R, Vind I, et al. Proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis: A Danish population-based inception cohort. J Crohns Colitis 2017;11:1200-4.
8. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, et al. History of medical hospitalisation predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:176-81.

9. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:431-7.
10. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
11. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
12. Jain S, Kedia S, Sethi T, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with acute severe colitis: a northern Indian cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:615-22.
13. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-10.
14. Kayal M, Shah S. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2019;9(1):94.
15. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, et al; Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (SOIBD). Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(4):377-87.
16. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
17. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
18. Beswick L, Ye B, van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(12):2966-76.
19. Oh SJ, Lee CK, Kim YW, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:976-83.
20. Zhang WX, Ma CY, Zhang JG, et al. Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients. *Exp Ther Med* 2016;12:3287-93.
21. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1094-7.
22. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001-8.
23. Ilias A, Gonczi L, Kurti Z, Iakatos PL. Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:35-42.
24. Milassin Á, Fábán A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819842748.
25. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1548-50.
26. Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(Suppl 1):45-52.
27. Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(Suppl 1):35-44.