

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Yeni Biyolojikler ve Gelecek Tedaviler

New Biologicals and Future Treatment in Inflammatory Bowel Disease

Ali ŞENKAYA¹, Nalan Gülşen ÜNAL²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Özet • İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak bilinen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıkların etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünojenik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemin kronik iltihabi hastalıkları olup sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. Hastalar hem organ hasarına bağlı morbidite ve mortaliteyle hem de psiko-sosyal sorunlarla mücadele etmek zorundadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisi, hastalığın seyrini değiştirmenin yanı sıra hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedefler. Sülfasalazin, 5-aminosalisilat, kortikosteroidler ve immünomodülatörler gibi ilaçlar inflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılmıştır, ancak yeterli kontrole ulaşmakta sınırlamaları vardır. Son yıllarda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında biyolojik tedavilerin kullanıma girmesiyle tedavi yaklaşımları değişmiştir. Tümör nekroz faktör-alfa antagonistleri cerrahi ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bununla birlikte, tüm hastalarda etkili olamamış ve bazı yan etkileri bulunmuştur. Bu nedenle, yeni tedavilerin keşfi ve geliştirilmesi önemlidir. Yeni tedavi yaklaşımları arasında anti-integrinler, anti mukozal adresein hücre adezyon molekülü-1, anti-sitokin molekülleri ve küçük moleküller yer almaktadır. Vedolizumab ve etrolizumab gibi anti-integrinler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde etkili olmuştur. Ustekinumab ve risankizumab gibi anti-sitokin molekülleri, interlökin-12/23 ve interlökin-23'ü hedefleyerek inflamasyonu bloke etmektedir. Tofasitinib ve filgotinib gibi janus kinaz/sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü yolağı inhibitörleri ise inflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan küçük moleküllerdir. Bu yeni tedavi yaklaşımları inflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde umut vaat etmektedir, ancak daha fazla araştırma ve uzun vadeli veriler gerekmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi seçeneklerine ulaşmak için hastalık patogenezi ve tedavi başarısızlığı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, biyolojik ajanlar, tedavi

Abstract • Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory conditions known as Crohn's disease and ulcerative colitis. The exact etiology of these diseases is not fully understood, but it is believed that genetic, immunological, and environmental factors play a role. Inflammatory bowel disease is considered a systemic disease and involves chronic inflammatory conditions in the gastrointestinal system. Patients with inflammatory bowel disease must cope with both organ damage-related morbidity and mortality and psychosocial problems. The goal of inflammatory bowel disease treatment is to not only alter the course of the disease but also to improve the quality of life for patients. Drugs such as sulfasalazine, 5-aminosalicylates, corticosteroids, and immunomodulators have been used in inflammatory bowel disease treatment, but they have limitations in achieving adequate control. In recent years, the introduction of biological therapies in inflammatory bowel disease has changed treatment approaches. Tumor necrosis factor-alpha antagonists have improved quality of patients by reducing the need for surgery and hospitalization. However, they have not been effective in all cases and have had some side effects. Therefore, the discovery and development of new treatments are important. Among the new treatment approaches are anti-integrins, anti-mucosal addressin cell adhesion molecule-1, anti-cytokine molecules, and small molecules. Anti-integrins such as vedolizumab and etrolizumab have shown effectiveness in inflammatory bowel disease treatment. Anti-cytokine molecules like ustekinumab and risankizumab target interleukin-12/23 and interleukin-23 to block inflammation. Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathway inhibitors such as tofasitinib and filgotinib are small molecules used in inflammatory bowel disease treatment. These new treatment approaches show promise in inflammatory bowel disease treatment, but further research and long-term data are needed. Understanding the disease pathogenesis and mechanisms of treatment failure are important for achieving personalized and effective treatment options in inflammatory bowel diseases.

Key words: Inflammatory bowel disease, biologic agents, treatment

İletişim: Nalan Gülşen ÜNAL • Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, 35100 Bornova, İzmir • E-mail: drnalanunal@gmail.com • Şenkaya A, Ünal NG. • *New Biologicals and Future Treatment in Inflammatory Bowel Disease* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2023;25:99-107.

GİRİŞ

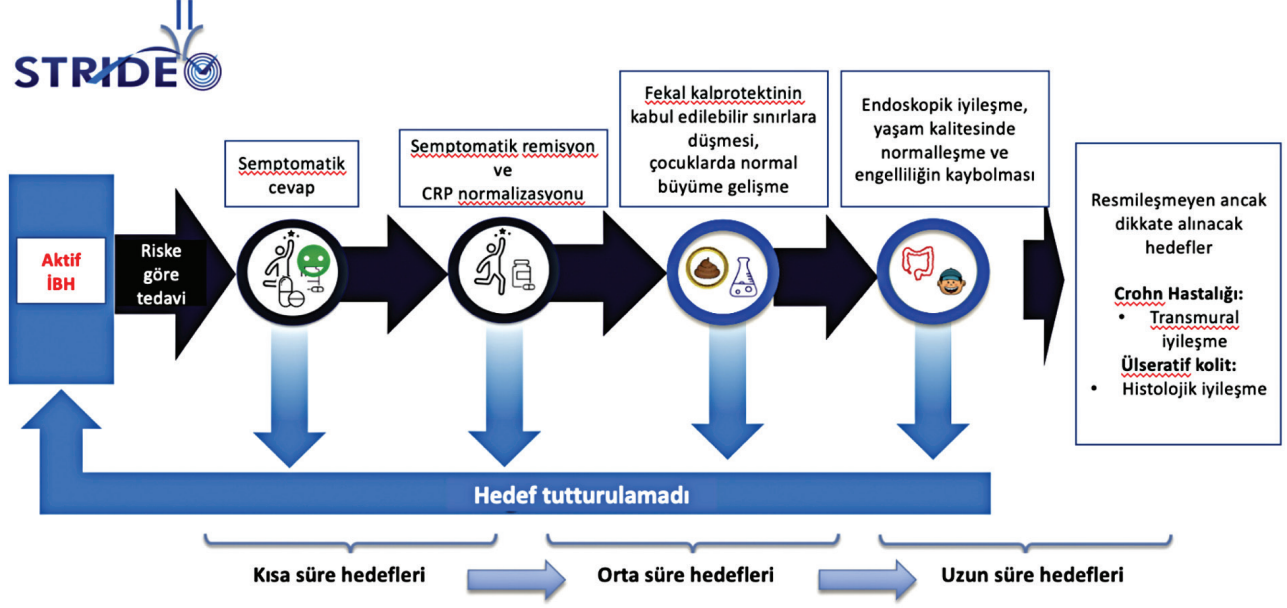
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) temel alt tipleri olarak 1900'lü yılların başlarında tanımlanan Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) sebebi tam olarak bilinmeyen ancak etiyojide genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, gastrointestinal traktüsün kronik progresif inflamatuvar hastalıklarıdır. İBH, ekstraintestinal tutulumları ile sistemik bir hastalık olup, yaşam boyu takip ve tedavi gerektirmesi nedeniyle yalnızca organ hasarına bağlı morbidite ve mortalite ile kalmayıp psiko-sosyal sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle hastalığın yönetimi ve tedavisi geniş kötü sonuçları nedeniyle kritik öneme sahiptir. ÜK ve CH tanımlanmasının ardından ortaya atılan ampirik tedavilerden sonra, İsveçli Doktor Nanna Svartz'ın (1890-1986) Kral V. Gustav'ın artritini iyileştirme girişiminde kullandığı sülfasalazinin ÜK tedavisinde de semptomların kontrolünde işe yaradığını keşfetmesiyle başlayan İBH tedavi yolculuğuna, sülfasalazinin yan etki profili çok daha iyi olan 5-aminosalisilat (5-ASA) bileşeninin de ÜK için etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma ile hız kazandırmıştır (1-3). Kortikosteroidlerin (KS) kullanımını, 1950'lerde Birleşik Krallık'ta Truelove ve Witts'in öncü çalışması ve ardından Amerika ve Avrupa'da yapılan büyük kohort çalışmalarından bu yana İBH tedavisinin temel taşlarından birisi olmuştur. KS'ler, remisyon induksiyonu için etkili olmalarına rağmen, artan mortalite riski ve bilinen uzun bir yan etki listesiyle remisyonun idamesinde ideal tedavi olmaktan çok uzaktırlar (4). Takip eden yıllarda, Bean ve arkadaşları, immünoşüpresif ve kemoterapötik bir ajan olarak kullanılması amaçlanan 6-merkaptopürinin (6-MP) ÜK'li hastalarda etkili olduğunu bulmuşlardır (5). Devamında, Sir James W. Black ve Gertrude B. Elion'un, 6-MP'in, pürin yapısını taklit ederek DNA sentezinin inhibe ettiğini ve bunun en belirgin şekilde, inflamatuvar hücreler gibi hızla bölünen hücreleri etkilediğini keşfetmesi 1988 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülünü kazandırmıştır (6). Ardından, 6-MP'ye metabolize edilen başka bir tioprin olan azatioprinin ve metotreksat kullanımının İBH tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesiyle steroidlere dirençli hastalarda etkili immünomodülatör tedaviler devreye girmiştir (7). Ancak, yıllar içinde yapılan çalışmalar ve hasta verileri 5-ASA, KS ve immünomodülatör tedavilerin yeterli hastalık kontrolü sağlayamadığını, mukozal iyileşmeyi indükleyemediğini ve hastalık seyrini değiştiremediğini göstermiştir.

Bu nedenle tıbbi gelişmeler ışığında İBH tedavisinde arayışlar devam etmiştir. Ve nihayet, 2000'lerin başında İBH'da yer alan fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılmasındaki ilerlemelerle birlikte, en önemli gelişme tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) antagonistlerinin kullanıma girmesiyle olmuş ve İBH'da biyolojik tedavi çağı başlamıştır. Anti-TNF- α tedavileri ile başlayan biyolojik tedavi dönemi, klinik yanıtın ve remisyonunun induksiyonunda ve idamesinde daha güvenli ve başarılı bir dönemin habercisi olmuştur. Anti-TNF- α ajanlar (infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab), cerrahiye gidişi ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltmış ve hastalığın seyrini değiştirerek hastaların yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bu nedenle, anti-TNF- α ajanlar orta ila şiddetli İBH'da veya konvansiyonel tedavinin başarısız olması durumunda kullanılmıştır. Anti-TNF- α ajanlar İBH için tedavi algoritmalarını önemli ölçüde değiştirirse de tüm hastalarda etkili olamamış, primer ve sekonder yanıt kayıpları gözlenmiştir. Ayrıca, anti-TNF- α ajanlar genellikle iyi tolere edilse de enfeksiyon ve malignite gibi bazı yan etkiler çekinceye sebep olabilir. Diğer ilerlemeler, alfa4beta7 (α 4 β 7)-integrin antagonisti olan vedolizumab ve interlökin (İL)-12/23 reseptör blokleri olan ustekinumab gibi farklı yolların hedeflendiği bağırsak selektif biyolojik ajanların ve oral küçük molekül tedavilerinin geliştirilmesi ve kullanıma girmesiyle sonuçlanmıştır (8).

Son yirmi yılda, çoğu ülkede orta ve şiddetli İBH tedavisinde pek çok biyolojik ajanın kullanımı onaylanmıştır. TNF- α antagonistlerinden; infliksimab ve adalimumab (ve biyobenzerleri), α 4 β 7-integrin antagonisti vedolizumab ve İL-12/23 reseptör blokleri ustekinumab hem ÜK hem de CH'da kullanılırken, anti-TNF- α ajan olan golimumabın sadece ÜK'da, sertolizumab pegolün sadece CH'da, anti-İL-23 risankizumabın ise mevcut durumda yalnızca CH'da kullanımı onaylanmıştır (9-19).

Biyolojik tedavilerin ortaya çıkmasıyla birlikte remisyonun induksiyonu ve sürdürülmesi, mukozal iyileşme, komplikasyonların azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması, çocuk hastalarda büyüme-gelişmenin normalleştirilmesi gibi tedavi hedeflerimiz büyümüştür.

İlk kez 2015 yılında yayınlanan Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) I raporu ile belirlenen İBH'daki tedavi hedefleri, uluslararası İBH çalışma organizasyonu tarafından 2021 yılında STRIDE II raporu ile güncellenmiştir ve genişletilmiştir (Şekil 1) (20).



Şekil 1. STRIDE II: Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte güncellenmiş tedavi hedefleri (20)*

*(20 numaralı referanstan uyarlanmıştır). İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, CRP: C-reaktif protein.

Son yıllarda, oral olarak kullanılan küçük moleküller sınıfından Janus kinaz (JAK) inhibitörleri tofasitinib ve upadatinib ve sfingosin 1-fosfat (S1P) modülatörü olan ozanimod da ÜK tedavisinde onaylanmıştır (21-23).

İBH tedavisinde ilaçlar; biyolojik ve küçük molekül olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Biyolojikler, tipik olarak 150.000 Da moleküler ağırlığına sahip büyük kompleks moleküller olan monoklonal antikorlardır, oysa küçük molekül ilaçların ağırlığı 500 Da'dan azdır. Biyolojikler, uzun yarı ömür, yüksek potensli ve seçiciliğe sahip olmakla birlikte, parenteral uygulama gerektirirler ve immünojeniteye sahiptirler, biyolojiklere karşı gelişen antikorlar zamanla etkinliklerini bloke ederek tedavi başarısızlığına neden olabilir. Öte yandan, küçük moleküller, kimyasal sentez yoluyla üretilen iyi tanımlanmış basit kimyasal yapılardır. Biyolojik ilaçlardan daha kısa bir yarı ömür ve daha az potensli ilaçlar olmalarına rağmen, avantajları arasında oral uygulama yolu, düşük maliyet ve immünojenik olmamaları yer alır.

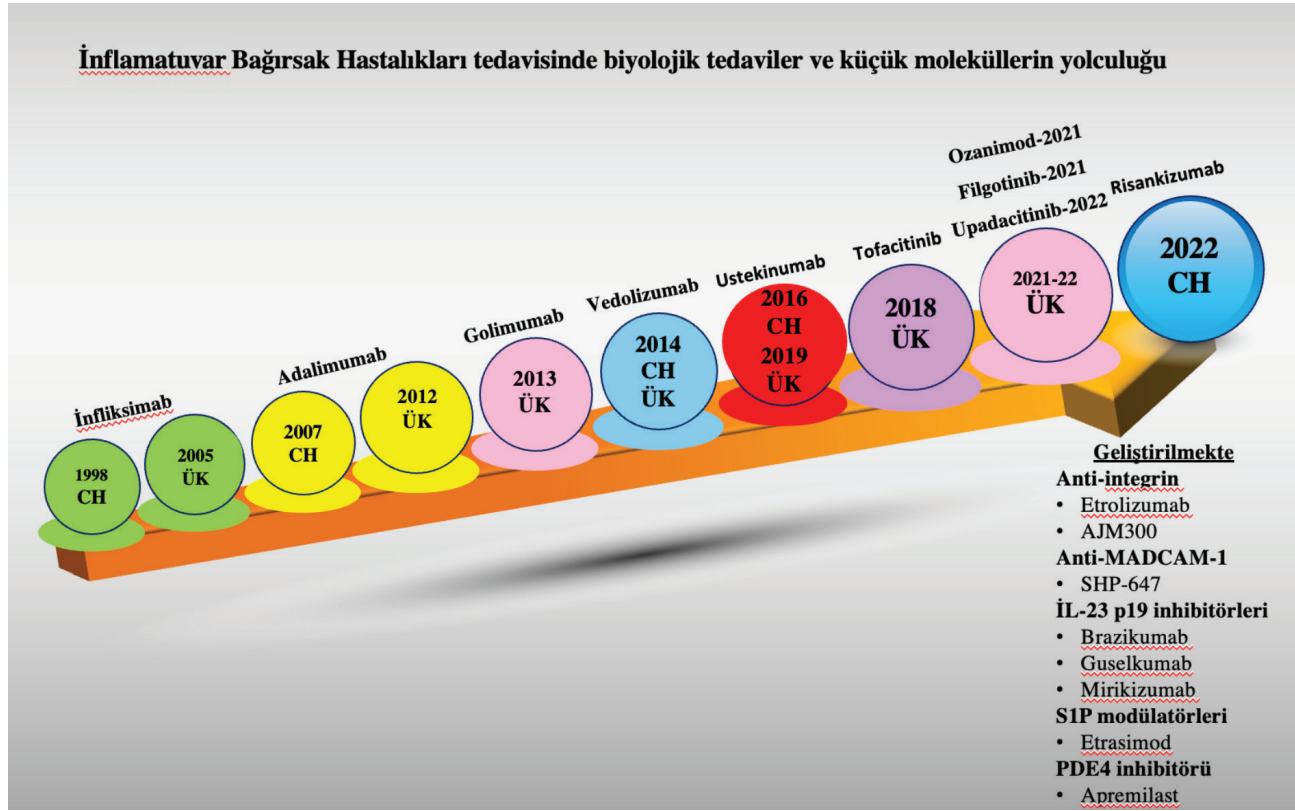
Güncel tedaviler İBH hekiminin elini güçlendirmiş olsa da bu tedavilere primer veya sekonder cevapsız olan hasta oranı ne yazık ki az değildir ve tüm mevcut gelişmelere rağmen İBH'da güncel tedavi yaklaşımları küratif olmaktan uzaktır. Bu nedenle, hastalık patogeneziyle ilişkili yeni yolların

keşfi ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ve tedavi başarısızlığı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir (24). Böylece, hastalar için daha fazla seçenek ve tedavi kararı vermede daha fazla bireyselleşme sağlanabilecektir. İBH'da biyolojik tedaviler ve küçük moleküllerin yolculuğu Şekil 2'de özetlenmiştir.

Bu makalede, son yıllarda İBH tedavisinde kullanıma giren yeni biyolojik tedaviler ve gelecek tedavi perspektifleri derlenmiştir.

1. ANTI-ADEZYON MOLEKÜLLERİ

İBH kandan bağırsak mukozasına büyük miktarlarda lökositlerin persistan olarak toplanması ile karakterize edilir. T hücreleri üzerindeki integrinler gibi yüzey molekülü ile ligandlar mukozal adresin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1) adı verilen ve esas olarak endotelial venüllerde ekspres edilen dokuya özgü adezyon molekülüleri arasındaki etkileşimler, kronik inflamasyonda bağırsaklara lenfosit göçünden sorumludur. Bu nedenle, İBH için yeni bir tedavi olarak bağırsakta dolaşan T hücrelerinin kan damarlarından dışarı çıkmasını önlemek için spesifik integrin inhibitörlerini kullanan lökosit alışveriş kontrolü mekanizması geliştirilmiştir (25).



Şekil 2. İBH tedavisinde biyolojik tedaviler ve küçük moleküllerin kronolojik gelişimi.

1.1. Anti-İntegrinler

1.1.1. Vedolizumab ($\alpha 4\beta 7$ integrin subunit inhibitörü)

Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrin'e karşı seçici bir immünglobulin (Ig) G1 monoklonal antikorudur. Vedolizumab, hem ÜK (GEMINI-1) hem de CH (GEMINI-2) ile faz 3 denemelerinde etkili remisyona indüksiyonu ve idamesini göstermiştir (13,14). Vedolizumabın bağırsak selektif etkisi, güvenlik profili açısından önemli klinik etkilere sahiptir. Ülkemizde kullanımda olan vedolizumabda daha önce non-selektif olan natalizumab ile görülen progresif multifokal lökoensefalopati için artmış risk saptanmamıştır (13,26). ÜK'li hastalarda adalimumab ile vedolizumabı karşılaştıran faz III-b VARSITY çalışması prospektif bire bir çalışmadır. Sonuçlar, iki kol arasında %8,8'lik bir farkla (%31,2'ye karşı %22,5) klinik remisyona ulaşmada vedolizumabın adalimumaba üstünlüğünü göstermiştir (27). Vedolizumab, demiyelinizan bozukluk, konjestif kalp yetmezliği, lenfoma ve özellikle aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonları gibi anti-TNF- α kontrendikasyonları olan İBH hastaları için alternatif bir seçim olabilir (28). Vedolizumab

ülkemizde hem ÜK hem de CH ruhsat ve geri ödeme onayını 2017 yılında almıştır.

1.1.2. Etrolizumab ($\beta 7$ integrin subunit inhibitörü)

Etrolizumab, sırasıyla MAdCAM-1 ve e-kadherin ile etkileşime giren $\alpha 4\beta 7$ ve $\alpha E\beta 7$ integrinlerinin $\beta 7$ alt birimine yönelik insan Ig-G1 monoklonal antikorudur. E-kadherin, bağırsak epitelinde eksprese edilir ve bağırsakta intraepitelyal lenfositlerin yerleşmesinde bir ligand görevi görür. Hem $\alpha 4\beta 7$ hem de $\alpha E\beta 7$ 'ye bağlanma, etrolizumabın sırasıyla mukozal lenfosit giriş çıkışını ve intraepitelyal lenfositlerin tutunmasını bloke etmesini sağlar. $\alpha E\beta 7$ integrinler, e-kadherine bağlanarak inflame dokuda lenfositlerin tutulmasından sorumlu olduğundan, bu potansiyel olarak etkinliği artırabilir. Öte yandan, daha geniş etki mekanizması, bağırsak selektivitesinin kaybolmasına ve dolayısıyla daha sistemik yan etkilere neden olabilir. Etrolizumabın orta ila şiddetli ÜK ve CH'da

etkisi kanıtlanmıştır. Subkütan (SC) tedavi grubundaki remisyon oranları, plasebodan önemli ölçüde daha iyi saptanmıştır (29,30). ÜK indüksiyon tedavisinde etrolizumab ve infliksimab tedavisinin indirekt karşılaştırmasını yapan bir meta-analizde etrolizumabın orta ile şiddetli ülseratif kolit hastalarında infliksimab ile eşit oranda klinik remisyon ve yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (31).

1.1.3. AJM300 ($\alpha 4$ integrin subunit inhibitörü)

AJM300 integrinin $\alpha 4$ subunitini inhibe ederek etkinlik sağlayan ve oral kullanılabilen bir küçük moleküldür. Randomize kontrollü çalışmada 102 ÜK hastasında plaseboya göre hastalık remisyon oranları sırasıyla %63 ve %26 saptanmıştır (32). 5-ASA yanıtı, steroid ve biyolojik ajan kullanmamış orta şiddetli 102 ÜK hastasında plaseboya oranla anlamlı klinik düzelme görülmüştür (%45 vs %21) (33).

1.2. Anti-MAdCAM-1

1.2.1. SHP-647 (PF-00547659, anti-MAdCAM-1)

SHP-647, bağırsağa özgü endotelial adezyon molekülü MAdCAM-1'e yönelik tamamen insan anti-MAdCAM Ig-G2 monoklonal antikorudur. Faz II çalışmada aktif orta ile şiddetli CH'da, SC SHP-647 uygulamasında plasebo ile arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken CH aksine ÜK'da plasebodan daha iyi olduğu görülmüştür (34). TURANDOT çalışması, aktif ülseratif koliti olan 357 hastada SHP-647'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. SHP-647 güvenli bulunmuş ve her iki çalışmada da iyi tolere edilmiştir (35).

2. ANTI-SİTOKİN MOLEKÜLLERİ

Adaptif immünite İBH patogenezinde anahtar rol oynar. İL-12/İL-23 sinyal yolu İBH'da intestinal inflamasyonda rol oynayan T-helper (T_H) 17'nin farklılaşmasını ve matürasyonunu regüle eder (36). T_H lenfositler sitokin üreten lenfositlerdir, makrofajlar, $CD8^+$ T hücreleri, eozinofil ve bazofiller gibi diğer immün hücrelerle etkileşerek immün cevabı düzenlerler. Farklı sitokinler, T_H1 , T_H2 , T_H17 veya T regülatuar hücreleri indüklerler. Proinflamatuvar sitokin olan İL-12 ve İL-23, T_H1 ve T_H17 hücre cevaplarını uyaran sitokinlerdir. İL-12, p40 ve p35 subunitlerinden oluşur, JAK-2 ve tirozin kinaz-2 aktivitesini uyarırken, İL-23, p40 ve p19 subunitlerinden oluşur ve janus kinaz/sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) yoluyla aktive eder (37,38).

2.1. İnterlökin-12/23 Reseptör İnhibitörü

2.1.1. Ustekinumab (İL-12/23 p40 subunit blokeri)

Ustekinumab, İL-12/23 reseptörlerinin p40 subunitini bloke ederek inflamatuvar yanıtı bloke eden monoklonal antikorlardır. UNIFI çalışması ile ÜK'de, UNITY 1-2 ve IM-UNITY çalışmaları ile CH'da hem indüksiyonda hem de idame tedavisinde kabul edilebilir güvenlik profili ile etkisi gösterilmiştir (15,39). Ustekinumab Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2016'da CH, 2019'da ÜK için onay almış olup (ülkemizde CH için 2017, ÜK için 2021 ruhsat onayı) 2021 yılından itibaren ülkemizde geri ödeme kapsamındadır (40,41).

2.2. İnterlökin-23 Selektif İnhibitörleri

Spesifik olarak İL-23'ün p19 subunitini hedefleyen monoklonal antikorlardır. İBH tedavisinde İL-23'ün seçici olarak hedeflenmesi, İL-12'nin, immün yanıtta ve anti-tümör aktivitede yer alması nedeniyle daha avantajlı bir yaklaşım olabilir (42,43).

2.2.1. Risankizumab

Risankizumab'ın orta-şiddetli CH'da güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirildiği ADVANCE ve MOTIVATE çalışmalarında risankizumabın orta-şiddetli CH'da güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiştir ve çalışma sonuçları yüksek tam remisyon oranlarını göstermiştir (18,44,45). Yapılan çalışmalarda hiçbir güvenlik sorunu bulunmamıştır (19,46). Risankizumabın CH'da remisyonun indüksiyonu ve idamesinde kullanım endikasyonu 2022 yılında onaylanmıştır.

2.2.2. Brazikumab

Orta ile şiddetli CH faz çalışması, plasebo ile karşılaştırıldığında 8. haftada daha yüksek klinik cevap ile sonuçlanmıştır. İL-22, İL-23 tarafından indüklenen bir sitokindir. Brazikumab tedavisine cevap veren hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında daha yüksek İL-22 düzeyleri saptanmıştır. Baş ağrısı ve nazofarenjit en yaygın yan etkileri olarak saptanmıştır. Uzun dönem verileri brazikumabın genel olarak güvenli olduğu ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur (47). Brazikumabın hem ÜK hem CH'yla ilgili etkinlik çalışmaları devam etmektedir.

2.2.3. Guselkumab

İnsan Ig-G1 monoklonal antikorudur. Guselkumab, GALAXI 1, GALAXI 2 ve GALAXI 3'ün Faz II ve III çalışmaları CH ve

ÜK'li hastalarda yürütülmektedir (48). Guselkumabın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği GALAXI 1 çalışmasında, kortikosteroidler veya immünoşüpresif ajanlarla tedaviye yanıt vermeyen veya yetersiz yanıt veren orta-şiddetli CH'da, plaseboya kıyasla guselkumab alan hastalarda daha iyi klinik yanıt ve remisyon, biyobelirteç yanıtı ve endoskopik iyileşme görülmüştür. İlaç tüm çalışmalarda iyi tolere edilmiştir (49).

2.2.4. Mirikizumab

İnsan Ig-G4 monoklonal antikorudur. ÜK'li hastalarda yürütülen yakın tarihli bir Faz II klinik çalışma etkili olduğunu ortaya koymuştur. İntravenöz (IV) veya SC formülasyonu olarak uygulanabilir. Uzatma çalışmasında, başlangıçta yanıt vermeyenlerin %50'sinde mirikizumaba yanıt alınabildiği ve bu klinik yanıtı, güvenlik sorunu olmadan 52 haftaya kadar sürdürebildiği gösterilmiştir (50).

3. KÜÇÜK MOLEKÜLLER

3.1 JAK/STAT Yoluğu İnhibitörleri

Janus kinazlar (JAK'lar), sitokinler ve büyüme faktörleri gibi birkaç hücre dışı molekül için sinyal iletiminde anahtar rol oynayan hücre içi non-reseptör tirozin kinazlardır. JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur. Dolayışmdaki sitokinler tarafından hücre zarı reseptörlerinin aktivasyonu, JAK'lar tarafından sinyal transdüserlerinin ve transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT'ler) fosforilasyonu sonuçlanır (51). Fosforile edilmiş STAT'lar çekirdeğe yer değiştirir ve doğrudan transkripsiyona izin veren spesifik DNA elemanlarına bağlanır ve JAK/STAT yolu, hücre çoğalması, büyümesi, farklılaşması ve göçü gibi bir dizi temel süreçte yer alır. JAK/STAT yolunun bloke edilmesi, birkaç proinflatuar sitokinin inhibisyonu ile sonuçlanır. Bu sayede JAK/STAT yolu, İBH'da çok çekici bir hedef haline gelmiştir. Bununla birlikte JAK/STAT, eritropoez, immün yanıt ve tolerans ve tümörlere karşı koruma gibi önemli biyolojik süreçlerde de yer aldığından, seçicilik önemlidir ve yan etkilere karşı dikkatli olunması gerekir.

3.1.1. Tofasitinib

Pan-JAK inhibitörü olan tofasitinib, ÜK'de hem indüksiyon hem de idame tedavisi için etkiliyken, CH'da hem indüksiyon hem idame tedavisinde başarısız olmuştur (52). Tofasitinib, 2018'de ÜK tedavisi için FDA onayı almıştır. Tofasitinib, pul-

moner emboli, venöz tromboemboli ve hatta ölüm gibi ciddi kardiyovasküler yan etkiler ile ilişkilendirildiğinden güvenlik endişeleri nedeniyle selektif JAK inhibitörleri gündeme gelmiştir.

3.1.2. Filgotinib

Selektif JAK1 inhibitörü olan filgotinib, 2021 yılında ÜK tedavisinde kullanım onayı almıştır. Ancak, bozulmuş spermatogenez ve testiküler fonksiyonla ilgili endişeler nedeniyle FDA tarafından daha fazla güvenlik verisi beklenmektedir. Fistülide CH ve ileal tutulumlu CH'de başka faz 2 denemeleri ve ayrıca ÜK ve CH'de birkaç faz 3 denemesi devam etmektedir.

Filgotinibin tofasitinib ve ayrıca upadastinib ile karşılaştırıldığında nispeten daha yüksek klinik JAK1 seçiciliği; doğal öldürücü hücreleri, trombosit sayılarını, anemiye, lenfosit sayılarını, enfeksiyonu ve Herpes zoster viremiyi kontrol eden homeostatik bağışıklık fonksiyonları üzerinde bildirilen daha düşük bir etki ile ilişkili olabilir. Birlikte ele alındığında bu gözlemler, çeşitli JAK inhibitörleri arasındaki güvenlik profillerindeki farklılıkların mekanik olarak anlaşılmasına katkıda bulunur. Ancak mevcut veriler, klinik ortamlardaki JAK inhibitörlerinin, klinik güvenilirlik ve etkinlikle yakından ilişkili kinaz seçicilik profillerinde farklılık gösterdiğini göstermektedir. Sonuç olarak, JAK1'in seçici olarak hedeflenmesi, yeni ve daha faydalı bir terapötik seçim olabilir (52).

3.1.3. Upadastinib

Selektif JAK1 inhibitörü olan upadastinib, 2022'de ÜK tedavisi için, 2023 yılında da CH tedavisinde FDA onayı almıştır. İBH tedavisinde hem klinik hem endoskopik yanıt elde etmekte etkili olan bu selektif JAK1 inhibitörü için henüz uzun vadeli veriler mevcut değildir (52). Upadastinib ülkemizde 2023 yılında ÜK tedavisinde ruhsat onayı almıştır.

3.2. Sfingozin-1 Fosfat Modülatörleri

Sfingosin-1-fosfat (S1P), farklı işlevlerde yer alan çoklu reseptör alt tipleriyle (S1P1'den 5'e) hücre migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasında yer alır. İmmün hücreler tarafından yaygın olarak eksprese edilen S1P reseptörü 1 (S1P1) lenf nodlarından lenfosit akışını düzenler (53).

S1P, S1P1'in S1P5'e hücre dışı aktivasyonu yoluyla farklı hücre tiplerinde hücrel yanıtla aracılık eden biyoaktif bir sfingolipiddir. S1P1, S1P4 ve S1P5, immün sistemin düzenlenmesinde yer alır ve lenf nodlarında lenfositler ve endotel-

yal hücrelerde eksprese edilirken, S1P2 ve S1P3, kardiyovasküler, pulmoner ve kanserle ilgili risklerle ilişkilendirilebilir. İmmün hücreler tarafından yaygın olarak eksprese edilen ve lenfosit akışını düzenleyen S1P1 üzerindeki agonistik etki, lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını engelleyerek enflamasyon bölgelerine lenfosit hareketini önler (54).

3.2.1. Ozanimod

Ozanimod, başta S1P1 olmak üzere yeni, oral, küçük moleküllü bir S1P1 ve S1P5 modülatörüdür (agonistidir). Multipl sklerozun tekrarlayan formlarını tedavi etmek için onaylanmış bir S1PR modülatörüdür. Ozanimodun erişkinlerde orta ila şiddetli aktif ÜK tedavisinde kullanımı 2021 yılında onaylanmıştır (55). Kardiyovasküler fonksiyonda yer alan S1P sinyali ile, S1PR1 modülatörleri kardiyovasküler fonksiyonu ve kalp hızını etkileyerek potansiyel olarak bradikardi ve atriyoventriküler blok gibi etkilere yol açabilir. Ozanimod, kalp hızında geçici bir azalmaya neden olabilir, ancak QTc aralığını uzatmaz veya klinik olarak anlamlı bradikardiye neden olmaz (56).

3.2.2. Etrasimod

Etrasimod in vitro deneylerde selektif olarak S1P1, S1P4 ve S1P5 modülatörüdür. Etrasimodla yapılan ÜK Faz 2 çalışmasının ilk sonuçları endoskopik görünümde doza bağımlı iyileşmeler elde edildiğini göstermiştir. Etrasimod 2 mg günde iki kez alan hastalarda, 12. haftada lenfosit sayısında başlangıca

göre %57'lik bir azalma gözlenmiştir. Advers olay oranları tüm gruplar arasında benzerlik göstermiştir (57). Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda Faz II ve III çalışmaları devam etmektedir.

3.3. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

3.3.1. Apremilast (PDE4 inhibitör)

Apremilast, PDE4, inflamatuvar hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde sıklıkla adenosin monofosfatın (cAMP) adenosin monofosfata (AMP) parçalanmasını katalize eden enzimlerden biridir ve hücre içi inflamatuvar kaskad da önemli rol aldığı kabul edilir. PDE4 inhibitörleri, hücre içi cAMP seviyelerini artırır, bu da sonuç olarak İBH'lıların mukozasında proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. Apremilast özellikle PDE4'ü hedefler ve İBH tedavisinde etkinlik gösterebilir. Bir Faz 2 çalışmasının ara sonuçları yakın zamanda sunulmuş ve 170 orta ila şiddetli ÜK hastasında etkinliği gösterilmiştir. 12. haftada, günde iki kez 30 mg apremilast alan grubun %31,6'sında, plasebo grubunun %13,8'inde toplam Mayo Skoru remisyonu sağlanmıştır. Ancak günde iki kez 40 mg apremilast alan grup (%21.8) anlamlı fark göstermemiştir (58). CH'de henüz klinik çalışma bildirilmemiştir.

Sonuç olarak; bugüne dek İBH tedavisinde oldukça yol kat edilmesine rağmen, daha gidecek yolumuzun olduğu, dumanı tüten tedaviler ve heyecan verici gelişmelerin bizi beklediği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Kirsner JB. Historical antecedents of inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:73-81.
2. Svartz N. The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensibilization in cases of hypersensitivity to sulfa. *Acta Med Scand* 1948;131(Suppl 206):465-72.
3. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-5.
4. Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, et al. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:1316-29.
5. Bean RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 1962;49:592-3.
6. Chabner BA. In celebration of a Nobel Prize. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1512-3.
7. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-30.
8. Zurba Y, Gros B, Shehab M. Exploring the pipeline of novel therapies for inflammatory bowel disease; state of the art review. *Biomedicine* 2023;11:747.
9. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76. Erratum in *N Engl J Med* 2006;354:2200.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
11. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65. e1-3.
12. 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.

13. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
15. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al; UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-14.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
18. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022;399:2015-30.
19. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022;399:2031-46.
20. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-83.
21. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-36.
22. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022;399:2113-28.
23. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al; True North Study Group. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-91.
24. Bressler B. Is there an optimal sequence of biologic therapies for inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16:17562848231159452.
25. Xu YH, Zhu WM, Guo Z. Current status of novel biologics and small molecule drugs in the individualized treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2022;28:6888-99.
26. Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1470-9.
27. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-26.
28. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-51.
29. Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, et al; HICKORY Study Group. Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:128-40.
30. Zhang W, Scalori A, Fuh F, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of etrolizumab in children with moderately to severely active ulcerative colitis or crohn's disease: results from a phase 1 randomized trial. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:1348-56.
31. Motaghi E, Ghasemi-Pirbaluti M, Zabihi M. Etrolizumab versus infliximab in the treatment of induction phase of ulcerative colitis: A systematic review and indirect comparison. *Pharmacol Res* 2019;139:120-5.
32. Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, et al; AJM300 Study Group. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of $\alpha 4$ Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:1775-83.e2.
33. Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, et al; AJM300 Study Group. AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of $\alpha 4$ -integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:648-57.
34. Sandborn WJ, Lee SD, Tarabar D, et al. Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study. *Gut* 2018;67:1824-35.
35. Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:135-44.
36. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24.
37. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:719-29.
38. Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;16:185-96.
39. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-60.
40. <https://www.drugs.com/history/stelara.html> (Son erişim 28.09.2023).
41. https://tutck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/stelara90k-b_75a86713-a29c-4ce6-95aa-d0c9ddaa6c3.pdf (Son erişim 28.09.2023).
42. Lin Y, Kuang W, Wu B, et al. IL-12 induces autophagy in human breast cancer cells through AMPK and the PI3K/Akt pathway. *Mol Med Rep* 2017;16:4113-8.
43. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551-60.
44. Deepak P, Sandborn WJ. Ustekinumab and Anti-Interleukin-23 Agents in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:603-26.
45. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699-709.

46. Ferrante M, Feagan BG, Panés J, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab treatment in patients with Crohn's disease: Results from the phase 2 open-label extension study. *J Crohns Colitis* 2021;15:2001-10.
47. Sands BE, Chen J, Feagan BG, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: A phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77-86.e6.
48. Sandborn WJ, Chan D, Johans J, et al: GALAXI 1 Investigators. The efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: Week 12 interim analyses from the phase 2 GALAXI 1 study. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:64.
49. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al; GALAXI-1 Investigators. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: Induction results from the phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology* 2022;162:1650-64.e8.
50. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:537-49.e10.
51. Boland BS, Vermeire S. Janus Kinase antagonists and other novel small molecules for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:627-44.
52. Nielsen OH, Boye TL, Gubatan J, et al. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2023;245:108402.
53. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2017;23:362-74.
54. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol* 2019;10:212.
55. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG. Zeposia® (ozanimod hydrochloride) capsules, for oral use: US prescribing information. 2021.
56. Tran JQ, Hartung JP, Olson AD, et al. Cardiac safety of ozanimod, a novel sphingosine-1-phosphate receptor modulator: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018;7:263-76.
57. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:550-61.
58. Danese S, Neurath MF, Kopoń A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2526-34.e9.