

Ülseratif Kolit Tedavisinde Güncel Gelişmeler

Current Alterations in The Treatment of Ulcerative Colitis

Benan KASAPÖĞLU¹, Cansel TÜRKAY²

Özel Memorial Ankara Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

²Serbest Gastroenteroloji Uzmanı, Ankara

Özet • Ülseratif kolit, kolonun immün aracılı enflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Ülseratif kolit tedavisi endoskopik bulgular, hastalığın şiddeti ve prognostik faktörlerin varlığına göre değişir. Son yıllarda morbidite ve mortalitenin azalmasına rağmen, orta ile şiddetli ülseratif koliti olan hasta sayısı artmaktadır. 5-amino salisilik asit, tiopürinler, anti-tümör nekrozis faktör ajanlar ve vedolizumab, ülseratif kolitte remisyonun başlatılması ve sürdürülmesi için kabul görmüş tedavi rejimleridir. Ülseratif kolitli hastaların geleceğini umut verici kılan çok sayıda yeni tedaviler vardır. Bunlar arasında, seçici janus kinaz inhibitörlerinin yüksek klinik remisyon oranlarıyla etkili alternatifler olduğu gösterilmiştir. Oral anti-integrin molekülleri, orta-şiddetli hastalığı olan ülseratif kolit hastalarının yönetimi için yeni bir seçenek olarak ortaya çıkabilir. Sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörleri, lenfoid organlarda lenfosit tutulmasını sağlar ve özellikle ülseratif kolit tedavisinde etkili oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak, çok sayıda yeni tedavi modalitesi, orta-ağır ülseratif kolitli hastanın geleceğini umut verici kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, JAK inhibitörleri, oral anti-integrin molekülleri, S1PR modülatörleri

Abstract • Ulcerative colitis is a chronic disease characterized by immune-mediated inflammation of the colon. Treatment of ulcerative colitis depends on endoscopic findings, severity of the disease, and the presence of prognostic factors. Although morbidity and mortality have decreased in recent years, the number of patients with moderate to severe ulcerative colitis is increasing. 5-aminosalicylic acid, thiopurines, anti tumor necrosis factor agents, and vedolizumab are accepted treatment regimens for initiating and maintaining remission in ulcerative colitis. There are many new treatments that make the future of patients with ulcerative colitis promising. Among them, selective janus kinase inhibitors have been shown to be effective alternatives with high clinical remission rates. Oral anti-integrin molecules may emerge as a new option for the management of ulcerative colitis patients with moderate-to-severe disease. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators provide lymphocyte retention in lymphoid organs and are thought to be particularly effective in the treatment of ulcerative colitis. In conclusion, many new treatment modalities make the future of patients with moderate to severe ulcerative colitis promising.

Key words: Ulcerative colitis, JAK inhibitors, oral anti-integrin molecules, S1PR modulators

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), kolonun immün aracılı enflamasyonu ile karakterize, etiyojisinde genetik duyarlılık ve bağırsak mikrobiyotası gibi konakçı faktörlerin yanı sıra diyet ve çevresel risk faktörlerinin de rolü olduğu düşünülen, kronik bir hasta-

lıktır (1). ÜK tanısı; klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik değerlendirmenin de dahil olduğu bir kombinasyona dayanır. Klinik prezentasyon diyare, karın ağrısı ve progresif ya da ani başlayan hematokezya ile karakterizedir. Endoskopik

İletişim: Benan KASAPÖĞLU • Özel Memorial Ankara Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mevlana Bulvarı, Ankara • E-mail: benankasapoglu@hotmail.com • Kasapoğlu B, Türkay C. • Current Alterations in The Treatment of Ulcerative Colitis • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:166-172.

bulgular arasında eritem, granüler görünüm, normal vasküler paternin kaybı, erozyonlar, frajilite, kanama ve ülserasyonlar ile karakterize kronik kolonik inflamasyon yer alır (2).

Ülseratif kolit tedavisi endoskopik bulgular, hastalığın şiddeti ve prognostik faktörlerin varlığına göre değişir. Tedavinin amacı, kortikosteroid tedavisi olmaksızın **kalıcı semptomatik ve endoskopik remisyon olarak tanımlanan tam remisyondur**. Ülseratif kolitte günümüzde en çok tercih edilen tedavi seçenekleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Herhangi bir lokasyondaki hafif ila orta dereceli ÜK'de, **mesalamın gibi aminosalisilatlar [5 aminosalisilik asit (5-ASA)] tercih edilen başlangıç tedavisidir (3)**. Rektumla sınırlı hastalık aktivitesi olan hastalarda tek başına **topikal rektal aminosalisilatlarla (1-4 g/gün)** tedavi yeterli olabilir (4). **Topikal steroidler**, topikal aminosalisilik asit uygulamasına karşı terapötik başarısızlığı veya intoleransı olan ülseratif proktit ile başvuran hastalarda remisyon sağlamak için ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Aminosalisilatlarla tedaviye yanıt, tedavinin dört ila sekiz haftasında değerlendirilmelidir. **Remisyon sağlamak için oral aminosalisilatların dozu en az 2.4 g/gün olmalıdır ve bazı durumlarda ≥ 3 g/gün kullanılabilir**.

Aminosalisilatlara Yanıt Vermeyen Aktif ÜK

İzole proktit durumu dışında, 5-ASA'ya yeterince yanıt vermeyen hastalarda **oral kortikosteroid** tedavisine başlanmalıdır. Genel olarak 5-ASA ile 6 haftalık yeterli tedaviden sonra tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kortikosteroid başlanması önerilir (5). Oral steroid tedavisine verilen yanıt, tedavinin **iki ila dört haftasında değerlendirilmelidir. Oral prednizon veya prednizonun önerilen başlangıç dozu 40-60 mg/gün**'dür ve doz klinik yanıt alındıktan sonra (2 - 4 hafta içinde), toplam 12 haftalık ilaç kullanımını aşmadan kademeli olarak azaltılmalıdır.

Budesonid, ileo-kolonik salınım mekanizması ve düşük sistemik biyoyararlanımı olan ikinci kuşak bir kortikosteroiddir. Son zamanlarda, budesonidin kolon boyunca kontrollü bir oranda salınmasına izin vermek için kolonik uygulama teknolojilerine sahip yeni bir **budesonid multimatriks (MMX)** formülasyonu piyasaya sürülmüştür. Budesonide MMX, **sekiz hafta boyunca günde 9 mg**, hafif ila orta derecede aktiviteye sahip herhangi bir lokasyondaki ÜK'li hastalarda remisyon sağlamak için önerilir (5,6). Budesonid-MMX'e yanıt vermeyen ÜK'li hastalarda, konvansiyonel oral kortikosteroid tedavisi (0,75-1 mg/kg oral prednizon eşdeğeri, < 60 mg/

Tablo 1. Ülseratif kolitte en çok tercih edilen tedavi seçenekleri

	Etken Madde	Doz
5-ASA	Mesalazin	2 - 4 gr/gün (oral) 1 - 4 gr/gün (rektal)
Kortikosteroidler	Budesonid MMX	9 mg/gün (oral)
	Prednizon	0,75 - 1 mg/kg/gün
	Hidrokortizon	100 mg iv, 4 x 1/gün
	Metilprednizon	125 mg/gün iv
İmmünesüpresifler	AZA	2 - 2,5 mg/kg/gün
	6-MP	1 - 1,5 mg/kg/gün
	Siklosporin	2 mg/kg/gün iv
	Takrolimus	0,1 mg/kg/gün (10 - 15 ng/ml, serum konsantrasyonu)
Biyolojik ajanlar	Adalimumab	Sc (0. hafta: 160 mg, 2. hafta: 80 mg, sonra 2 haftada bir 40 mg)
	Golimumab	Sc (0. hafta: 200 mg, 2. hafta: 100 mg, 4. hafta 50 mg, sonra 4 haftada bir 50 mg; 80 kilogramın üzerindeki hastalarda 100 mg)
	İnfliksımab	Iv infüzyon (90 dakika) (0. hafta: 5 mg/kg, 2. hafta: 5 mg/kg, 6. hafta: 5 mg/kg, sonra 8 haftada bir 5 mg/kg)
	Vedolizumab	Iv infüzyon (> 30 dakika) (0. hafta: 300 mg, 2. hafta: 300 mg, 6. hafta: 300 mg, sonra 8 haftada bir 300 mg)
Janus kinaz inhibitörü	Tofasitinib	Oral tablet 10 mg 2 x 1 (8 hafta) sonra 5 mg 2 x 1
İnterlökin-12/23 antagonisti	Ustekinumab	Sc (8 haftada bir 90 mg)

5-ASA: 5 aminosalisilik asit; Budesonid MMX: Budesonid multimatriks; AZA: Azatioprin; 6-MP: 6 merkaptopürin.

gün) düşünülmelidir (7). İki hafta sonra hastalar değerlendirilmeli ve klinik yanıt durumunda günlük doz her hafta 5-10 mg azaltılmalıdır.

Geleneksel oral kortikosteroidlere yeterince yanıt vermeyen hastalarda, bakteri, parazit ve *Clostridium difficile* toksini için dışkı yeniden test edilmeli ve sitomegalovirüsü (CMV) ekarte etmek için biyopsilerle birlikte sigmoidoskopi yapılmalıdır (8). Enfeksiyöz hastalık dışlanırsa, bir intravenöz kortikosteroid kürü başlatılabilir ve başarısız olursa, hastanın **steroid dirençli ÜK'si** olduğu kabul edilir. **Bir hasta 3 ay içinde kortikosteroidleri 10 mg/gün prednizolon eşdeğerinin altına düşürmede başarısız olursa veya 3 ay içinde nüks ederse, hasta steroide bağımlı kabul edilir.** Kortikosteroidleri başarıyla azaltan hastalarda, idame tedavisi 5-ASA ile sağlanabilir (9). Nüks durumunda, kortikosteroidler ve azatioprin [AZA/6-merkaptopürin (6-MP)] ile kombinasyon tedavisi veya biyolojik tedaviler düşünülmelidir (10,11).

Steroid Bağımlı ÜK

Steroid bağımlı ÜK, başlangıçta oral kortikosteroidlere yanıt veren ancak 3 ay içinde prednizolon 10 mg/gün eşdeğerinin altına düşmeyen veya steroidin kesilmesinden sonra 3 ay içinde nüks eden bir hastalık seyri tanımlar (5). Tedavi değiştirilmeden önce, enfeksiyöz kolit için gaita testi ve CMV'yi ekarte etmek için sigmoidoskopi yapılmalıdır. Steroide bağımlı hastalığı olan hastalar, **AZA/6-MP**, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörü (tercihen AZA/6-MP ile birlikte) veya vedolizumab ile tedavi edilebilir. ÜK tedavi algoritmalarında metotreksatın rolü tartışmalıdır.

AZA'nın, kortikosteroid bağımlı ÜK'de klinik ve endoskopik remisyona ulaşmada 5-ASA'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, tiopürin tedavisi, lenfoma ve melanom dışı cilt kanserinin yanı sıra kemik iliği baskılanması, pankreatit ve hepatotoksisite için artmış bir risk taşır (12). AZA/6-MP ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli tam kan sayımı yapılmalıdır (13). **Kortikosteroid bağımlı ÜK olan hastalarda, tek başına veya AZA/6-MP, vedolizumab veya tofasitinib ile kombinasyon halinde bir anti-TNF ilaçla biyolojik tedavi tercih edilen seçeneklerdir.**

Vedolizumab, bağırsakta dolaşan lenfositler üzerindeki alfa-4-beta-7 ($\alpha 4\beta 7$) integrine bağlanan ve bu nedenle endotel hücre yapışmasını ve bağırsak duvarına göçünü inhibe eden

hümanize bir monoklonal antikordur. Hem anti-TNF deneyimi olan hem de anti-TNF naiv hastalarda ve ayrıca önceden AZA/6-MP maruziyeti olan hastalarda kortikosteroidsiz remisyonu indüklemeye ve sürdürmeye etkili olduğu gösterilmiştir (14). Daha az sistemik yan etkiye sahip olan vedolizumabın bağırsak seçici özellikleri, uzun süreli biyolojik tedavi gerektiren hastalar için avantajlı olabilir.

Diğer bir tedavi seçeneği, yakın zamanda orta-şiddetli ÜK'de kullanım için ruhsat almış bir oral **janus kinaz inhibitörü (JAK) olan tofasitinib**'dir. Tofasitinibin oral kortikosteroidler, AZA veya anti-TNF tedavisi ile tedavi başarısızlığından sonra remisyonu indüklediği ve sürdürdüğü gösterilmiştir (15). Tofasitinib, 3 gün içinde semptomlarda (dışkı sıklığı, rektal kanama) önemli iyileşmelerle hızlı bir etki başlangıcı göstermiştir (16).

Steroid Refrakter ÜK

0.75-1 mg/kg vücut ağırlığı oral prednizolon eşdeğeri ile 4 hafta içinde veya intravenöz kortikosteroidlerle en az 1 hafta süreyle kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalar, enfeksiyöz komplikasyonlar ekarte edildikten sonra steroid dirençli ÜK olarak tanımlanır (5). Aktif steroid dirençli ÜK'de, anti-TNF tedavisi veya vedolizumab, birincil seçimdir. Anti-TNF tedavisi başlanırsa, AZA/6-MP ile kombinasyon terapötik bir seçenektir. Steroide bağımlı ÜK'ye benzer şekilde, tofasitinib, özellikle immüno-modülatör tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir seçenek olacaktır (16).

İmmünomodülatör Refrakter ÜK

En az 3 ay süreyle AZA (2 - 2,5 mg/kg vücut ağırlığı/gün) veya 6-MP (1 - 1,5 mg/kg canlı ağırlık/gün) kullanımına ve optimize edilmiş doz uygulamasına rağmen aktif hastalığı veya nüksü olan hastalar 6-tyoguanin seviyelerine göre immüno-modülatöre dirençli ÜK olarak tanımlanırlar (5). Bir anti-TNF ajanı veya vedolizumab ile biyolojik tedavi düşünülmelidir.

Akut Şiddetli ÜK

Ülseratif kolit için günümüzde klinik hastalık aktivite indeksi olarak Truelove-Witts indeksi yaygın olarak kullanılmaktadır (17) (Tablo 2). **Remisyon dışkılama sayısının üç veya daha az olması ile birlikte dışkıda kan görülmemesi ve endoskopik olarak mukozanın normal olarak görülmesi şeklinde tanımlanmıştır.**

Tablo 2. Truelove-Witts indeksi

	Dışkılama	Ateş	Nabız	Anemi	Sedimentasyon Hızı
Ağır	Ishal günde ≥ 6 ve kanlı	En az iki gün herhangi bir zamanda $> 37.7^\circ C$	$> 90/dakika$	Hemoglobün $< 7.5 g/dl$, ya da transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi	$> 30 mm/saat$
Hafif	Hafif ishal, ≤ 4 , çok az miktarda kanlı	Ateş yok	Taşikardi yok	Hafif derecede	$< 30 mm/saat$
Orta	Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasındaki bulguları içeren hastalar				

Akut şiddetli ÜK'da metilprednizolon veya hidrokortizon içeren intravenöz kortikosteroidler birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir (18). Yanıt veren hastalarda, uzun süreli tedavi seçimi 5-ASA kullanımını içerebilir; ancak genellikle AZA, biyolojik ajanlar veya küçük moleküllerin düşünülmesi gerekir.

Hastalar 3-5 gün içinde IV kortikosteroidlere yanıt vermiyorsa, sürekli ateşi, günde ≥ 4 kez kanlı ishali veya yüksek C-reaktif protein (CRP) varsa, **siklosporin veya infliksimab ile kurtarma tedavisi** düşünülmelidir (19). Bu klinik senaryoda tofasitinib kullanımına ilişkin yalnızca vaka bildirimleri mevcuttur (20). IV kortikosteroid tedavisini 7-10 günden fazla uzatmanın hiçbir yararı yoktur. Akut şiddetli ÜK'nin yönetimi **mediko-cerrahi** olmalıdır ve hastaların dikkatli klinik değerlendirmesini gerektirir (21). İntravenöz **siklosporin 2 mg/kg/gün** bu hastalarda kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir. Siklosporine yanıt veren hastalarda, AZA/6-MP idame tedavisi taburcu edilmeden önce başlatılmalı ve köprü tedavisi olarak en az 3 ay oral siklosporin devam etmelidir.

Siklosporin ile kurtarma tedavisine alternatif olarak **infliksimab** başlanabilir; ancak 7-10 gün içinde hiçbir klinik iyileşme olmazsa veya klinik bir kötüleşme olursa, cerrahi düşünülmelidir (22). İnfliksimaba yanıt veren hastalarda, kalıcı remisyon sağlanana kadar 6 - 12 ay boyunca AZA ile kombinasyon tedavisi düşünülebilir. Takrolimus uzmanlaşmış merkezlerde bir alternatif olabilir (23).

YENİ TERAPÖTİK AJANLAR

1. Janus Kinaz İnhibitörleri

Biyolojik ajanlar, ÜK tedavisinde hedeflenen etkinliği arttırmıştır; ancak bazı sınırlamalar, **küçük moleküler ajanların** geliştirilmesine yol açmıştır. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri,

birçok ülkede inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisi için onaylanan ilk yeni küçük molekül ailesidir. JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2'den (TYK2) oluşan JAK, inflamatuvar cevaba aracılık eden bir tirozin kinaz protein grubudur (24).

Tofasitinib

Tofasitinib, JAK1 ve JAK3 için nispi özgüllüğü olan bir oral pan-aktif JAK inhibitörüdür. Yardımcı T hücrelerinin interlekin (IL)-2'ye bağlı farklılaşmasını ve IL-6 ve interferon- γ dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokin sinyalleşmesinin inhibisyonunu zayıflatır (25). Tofasitinib, ÜK tedavisi için bu sınıftaki ilk onaylanmış ilaçtır.

Faz II ve Faz III çalışmalarında plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek klinik remisyon ve yanıt oranları gösterilmiştir (15). Bildirilen en önemli yan etkileri, artmış enfeksiyon riski, Herpes zoster sıklığında doza bağlı bir artış, melanom dışı cilt kanseri oranlarında artış ve kan lipid konsantrasyonlarında artış olarak bildirilmiştir. Ek olarak, tromboembolizm için risk faktörü olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Upadasitinib

Upadasitinib, JAK2, JAK3 ve TYK2 yerine seçici olarak JAK1'e bağlanan bir JAK inhibitörüdür. Upadasitinib'in ÜK'deki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren Faz II çalışmasında klinik remisyona ulaşmada plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır (26).

2. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Fosfodiesteraz inhibitörleri, inflamatuvar mediatörleri modüle etmek için hücre içi sinyal yollarını hedefler. Fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri, siklik adenosin monofosfatın (cAMP) hücresele seviyelerinin yükselmesine neden olur; böylece TNF-alfa ve IL-23 gibi inflamatuvar mediatörlerin üretil-

mini inhibe ederken aynı zamanda anti-inflamatuvar mediatörlerin üretimini de artırır.

Apremilast

Apremilast, PDE4'ü hedefleyen ve ÜK'de mononükleer hücrelerde TNF ve matriks metalloproteinaz-3'ü inhibe eden oral küçük bir moleküldür. Orta ila şiddetli derecede aktif ÜK'si olan yetişkinlerde yapılan Faz II çalışmasında plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek klinik remisyona oranları bildirilmiştir (27).

3. Sfingosin Reseptör Modülatörleri

Sfingosin 1 fosfat (S1P) reseptörleri, dokularda yaygın olarak eksprese edilen ve lisofosfolipid S1P'yi bağlayan beş hücre yüzeyi reseptörünü içeren S1P1-S1P5 ailesidir (28). S1P1, bu reseptör ailesinin özellikle endotelial hücrelerde en yaygın şekilde ifade edilen üyelerinden biridir ve lenfatik dokudan lenfosit göçünde anahtar bir rol oynar. S1P1 agonistleri, S1P1'in içselleştirilmesine neden olur ve B ve T lenfositlerinin lenf dokusundan göçünü engelleyerek kandaki sayılarını azaltır (29).

Ozanimod, oral bir S1P1 ve S1P5 reseptörü agonistidir ve ÜK tedavisindeki etkinliği Faz II ve Faz III çalışmalarda gösterilmiştir. En önemli yan etkileri, karaciğer fonksiyon testlerinin yükselme ve nadir olarak görülen bradikardi (30,31).

Etrasimod, selektif bir S1P1, S1P4 ve S1P5 reseptörü agonistidir. Orta ila şiddetli derecede aktif ÜK'de Faz II ve Faz III çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (32).

4. Adezyon Önleyici Moleküller

Aktif ÜK, granülositleri, lenfositleri ve makrofajları gastrointestinal sisteme çekerek lökosit bağlanması, yuvarlanması, aktivasyonu, adezyonu ve kan damarı duvarlarından migrasyonu ile sonuçlanır. Bu mekanizmalar, sitokin salınımı, adezyon moleküllerinin artması ve proinflamatuvar hücrelerin daha fazla salınması yoluyla enflamasyonu yayar (33).

Halihazırda çok sayıda ülkede ÜK tedavisi için onaylanmış olan **Vedolizumab**, spesifik olarak $\alpha4\beta7$ integrini hedefler. **Etrolizumab**, hem $\alpha4\beta7$ hem de $\alpha E\beta7$ integrinin $\beta7$ alt birimini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Etrolizumab, lökositlerin mukozal dokuya yerleşmesini ve intraepitelyal lenfositlerin lokalizasyonunu inhibe eder (34). Etrolizuma-

bin, Faz II ve Faz III çalışmalarda orta-ağır seyirli ÜK hastalarında etkinliği kanıtlanmıştır (35).

5. Anti-İnterlökin Antikorları

p35 ve p40 alt birimlerinden oluşan bir heterodimer olan IL-12, fagositik ve dendritik hücreler tarafından üretilir ve doğal öldürücü hücreleri ve T lenfositleri, özellikle Th1 hücrelerini aktive eder. Bu, interferon- γ dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. IL-12'nin reseptörü ile bağlanması, hücre içi JAK aktivasyonu ve gen transkripsiyonu ile sonuçlanır (36).

Ustekinumab

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 alt birimini hedefleyen, bunun hücre yüzeyi reseptörü ile etkileşimini ve bunun aşağı akış etkilerini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Ustekinumab, orta ila şiddetli ülseratif koliti olan hastalarda remisyonu başlatmak ve sürdürmek için plasebodan daha etkili bulunmuştur (37).

Mirikizumab

Mirikizumab, IL-23'ün p19 alt birimine seçici olarak bağlanan hümanize bir immünoglobulindir. Orta ila şiddetli derecede aktif ÜK'si olan hastalarda Faz II çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (38).

SONUÇ

Son yıllarda morbidite ve mortalitenin azalmasına rağmen, orta ila şiddetli ÜK'si olan hasta sayısı artmaktadır. 5-ASA, tiopürinler, anti-TNF ajanlar ve vedolizumab, ÜK'de remisyonun başlatılması ve sürdürülmesi için kabul görmüş tedavi rejimleridir. 5-ASA, hafif ila orta dereceli ÜK tedavisinde standart tedavi rejimi olarak kabul edilir. Optimize edilmiş 5-ASA tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda, tedaviye budesonid-M-MX veya oral prednizolon eklenmelidir. Daha şiddetli hastalıkta remisyonu sağlamak için, IV kortikosteroidler birinci basamak tedavi olmaya devam ederken, IV kortikosteroidlere yanıt vermeyen akut şiddetli ÜK'de siklosporin ve infliksimab kurtarma tedavilerinin temel dayanağıdır. Şiddetli alevlenmelerin erken tespiti, tıbbi tedavi için daha fazla terapötik seçenek ve gelişmiş cerrahi teknikler, akut şiddetli ÜK'de morbidite ve mortalitede önemli bir azalmaya yol açmıştır.

Ülseratif kolitli hastaların geleceğini umut verici kılan çok sayıda yeni tedaviler vardır. Bunlar arasında, seçici JAK inhi-

bitörlerinin yüksek klinik remisyon oranlarıyla etkili alternatifler olduğu gösterilmiştir. Oral anti-integrin molekülleri, orta-şiddetli hastalığı olan ÜK hastalarının yönetimi için yeni bir seçenek olarak ortaya çıkabilir. S1PR modülatörleri, lenfo-

id organlarda lenfosit tutulmasını sağlar ve özellikle ülseratif kolit tedavisinde etkili oldukları düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çok sayıda yeni tedavi modalitesi, orta-ağır ülseratif kolitli hastanın geleceğini umut verici kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:343-56.e3.
- Rubin DT, Ananthkrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
- Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *J Crohn's Colitis* 2017;11:785-91.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: current Management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:769-84.
- Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *J Crohn's Colitis* 2017;11:785-91.
- Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2:24-62.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:443-68.
- Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD000544.
- Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2016;11:e0165435.
- Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:162-75.
- Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:63-76.
- Jensen CH, Tiu J, Catalanotti JS. Azathioprine-induced pancytopenia with normal TPMT activity presenting with HSV oral ulcers. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018225209.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
- 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.
- Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:139-47.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
- 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.
- Duijvis NW, Ten Hove AS, Ponsioen CI, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Cyclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohn's Colitis* 2016;10:821-7.
- Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:988-90.e1.
- Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010;97:404-9.
- Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009;80:30-5.
- Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD007216.
- Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 2017;66:199-209.
- Fernández-Clotet A, Castro-Pocheiro J, Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:881-92.
- D'Amico F, Fiorino G, Furfaro F, Allocca M, Danese S. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:595-9.
- 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.
- Rosen H, Gonzalez-Cabrera PJ, Sanna MG, Brown S. Sphingosine 1-phosphate receptor signaling. *Annu Rev Biochem* 2009;78:743-68.
- Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002;296:346-9.

30. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al; TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754-62.
31. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with ozanimod: an oral S1P receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis-TOUCHSTONE extension 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2017;112:S32.
32. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and safety of et-rasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:550-61.
33. Saruta M, Papadakis KA. Lymphocyte homing antagonists in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:581-601.
34. Stefanich EG, Danilenko DM, Wang H, et al. A humanized monoclonal antibody targeting the beta7 integrin selectively blocks intestinal homing of T lymphocytes. *Br J Pharmacol* 2011;162:1855-7.
35. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;384:309-18.
36. Elliott M, Benson J, Blank M, et al. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:97-110.
37. Rowan CR, Boland K, Harewood GC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2020;382:91.
38. 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.