

TOMASIK, Mikołaj, WARZYSZAK, Paweł, MAŁEK, Róża, MILCZEK, Maria, ŻOŁYNIAK, Wojciech, HAWRANIK, Izabela, NISKI, Szymon, ŻABA, Ziemowit, LISOWSKA, Aleksandra & SKRZYPEK, Mateusz. Ulcerative colitis – recent and potential methods of treatment - review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(3):65-73. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.009> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41482> <https://zenodo.org/record/7542482>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 21.12.2022. Revised: 27.12.2022. Accepted: 17.01.2023.

Ulcerative colitis – recent and potential methods of treatment - review

Mikołaj Tomasik

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 23, 20-049 Lublin
0000-0002-5489-0059
<https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>
mikolajt97@gmail.com

Paweł Warzyszak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 23, 20-049 Lublin
0000-0003-2023-7980
warzyszakpawel@gmail.com

Róża Małek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 23, 20-049 Lublin
0000-0003-3606-0067
<https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3606-0067>
rozamalek192@gmail.com

Maria Milczek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 23, 20-049 Lublin
0000-0002-4204-5632
<https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>
Maria@milczek.com

Wojciech Żołyński

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.
Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut
0000-0002-3709-4018
<https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>
wojtesk995@gmail.com

Izabela Hawranik

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 23, 20-049 Lublin
0000-0002-7329-8595
<https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>
hawranik14@gmail.com

Szymon Niski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie
Polskiego Czerwonego Krzyża 7, 42-200 Częstochowa
0000-0001-6295-5783
<https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>
szymonniski96@gmail.com

Ziemowit Żaba

1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin
0000-0001-9476-1166
<https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>
piast753@gmail.com

Aleksandra Lisowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
0000-0003-0009-8995
<https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>
alisowska8@wp.pl

Mateusz Skrzypek

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych
0000-0001-6767-3144
<https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>
mati.skrzypek@gmail.com

Abstract

Introduction and purpose: Ulcerative colitis (UC, colitis ulcerosa) belongs to a group of inflammatory bowel diseases of unexplained etiology. It is a diffuse nonspecific inflammation of the mucosa of the rectum or rectum and colon, leading to ulceration in more severe cases. Despite a decline in the incidence of ulcerative colitis in developed countries, the prevalence continues to rise due to increasingly predominant benign course of the disease with a low mortality rate. The purpose of this review is to summarize latest directions and discoveries in research of ulcerative colitis.

Materials and methods: This review is based on articles published in Pubmed between 2017 and 2022 by searching keywords ulcerative colitis treatment, ulcerative colitis guidelines.

State of knowledge: Currently, many independent scientific societies represent a consensus position on the standard management of patients with UC, while recent therapeutic options are constantly emerging due to intensive research. These options require the involvement of multiple medical centers to determine their position in future guidelines.

Conclusion: Although ulcerative colitis is a disease that is diagnosed and detected relatively easily, due to its chronic nature, relatively high prevalence in the population and lack of causal treatment options, it is an important direction for further research.

Keywords: Ulcerative colitis; treatment.

Abstrakt

Wprowadzenie i cel pracy: Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, colitis ulcerosa) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) i polega ono na rozlanym nieswoistym zapaleniu błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, które w cięższych przypadkach prowadzić może do powstania owrzodzeń. Pomimo spadku zapadalności w krajach rozwiniętych, chorobowość nadal wykazuje tendencję wzrostową w związku ze stałym wzrostem odsetka łagodnego przebiegu choroby (o niskiej śmiertelności). Celem tego przeglądu jest podsumowanie najnowszych odkryć i trendów w leczeniu WZJG.

Materiały i dowody: Ten przegląd literatury oparty jest na artykułach opublikowanych w bazie PubMed od 2017 do 2022 roku, przy użyciu następujących fraz: ulcerative colitis treatment, ulcerative colitis guidelines.

Stan wiedzy: Obecnie wiele niezależnych od siebie towarzystw naukowych reprezentuje zgodne stanowisko co do standardowego postępowania z pacjentami chorymi na WZJG, natomiast w związku z intensywnymi badaniami stale pojawiają się nowe opcje terapeutyczne, które wymagają zaangażowania wielu ośrodków medycznych w celu określenia ich pozycji w przyszłych wytycznych.

Podsumowanie: Chociaż wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą stosunkowo łatwo rozpoznawaną i wykrywaną, to ze względu na swój przewlekły charakter, stosunkowo dużą częstość występowania w populacji oraz brak możliwości leczenia przyczynowego stanowi ważny kierunek dalszych badań.

Słowa kluczowe: ulcerative colitis; treatment.

Wprowadzenie:

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest chorobą przewlekłą, należąca do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ), charakteryzującą się zapaleniem błony śluzowej, które rozpoczyna się dystalnie (w obrębie odbytnicy) i może rozszerzać się proksymalnie, obejmując całą okrężnicę, a nawet dystalną część jelita krętego. WZJG cechuje bimodalny rozkład zapadalności, ze szczytem w drugiej lub trzeciej dekadzie życia i drugim między 50. a 80. rokiem życia[1]. Etiologia jest złożona i obejmuje interakcje pomiędzy środowiskiem, układem

immunologicznym, mikrobiomem jelitowym i genetyczną predyspozycją do zachorowania. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego objawia się najczęściej ostrą biegunką z krwią w stolcu, ale także krwawieniem z odbytu bez biegunki, bólem brzucha, osłabieniem i nietrzymaniem stolca [1,2]. Dla przykładu, w Niemczech obecnie cierpi na tę chorobę około 150 tysięcy osób [2]. Z kolei wg badania opublikowanego w 2022 roku w Polsce w 2020 roku chorobowość dla WZJG wynosiła 191.4 na 100 000 osób [3].

Klasyfikacja ciężkości rzutów WZJG według zmodyfikowanych kryteriów Truelove'a i Wittsa w wytycznych ECCO 2017 służy do wyboru właściwego leczenia i przedstawia się następująco:

- 1) lekkie – <4 wypróżnienia z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała <37,5°C, częstotliwość rytmu serca <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB <20 mm po 1 h, CRP w normie
- 2) ciężkie – ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę oraz ≥1 z następujących: gorączka >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm po 1 h, CRP >30 mg/l
- 3) umiarkowane – ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, jeśli temperatura ≤37,8°C, częstotliwość rytmu serca ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm po 1 h, CRP ≤30 mg/l (cechy pośrednie między rzutami lekkim i ciężkim)[4].

Standardowe schematy terapeutyczne:

Leki z grupy kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), czyli mesalazyna i sulfalazyna stanowią podstawę terapii dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną aktywnością choroby, a ich zadaniem jest indukcja i utrzymanie remisji WZJG. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego WZJG przebiegającym z zapaleniem odbytnicy, czopki zawierające 5-ASA są uważane za terapię pierwszego rzutu, a doustna monoterapia 5-ASA i kortykosteroidy doodbytnicze – drugiego rzutu. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, kolejnym krokiem powinno być dodanie doustnej terapii 5-ASA. Jeśli odpowiedź pozostaje niekompletna, zaleca się dodanie czopka z kortykosteroidem i/lub optymalizację dawkowania doustnego 5-ASA. Zaleca się dodanie czopków z kortykosteroidami i/lub optymalizację dawki doustnego 5-ASA. Pacjentom z WZJG z postacią lewostronną lub rozległym zapaleniem jelita grubego należy zaproponować podwójną terapię z zastosowaniem doustnych 5-ASA i miejscowych 5-ASA[1,2,4,6]. Doustne dawki 5-ASA wynoszące 2-3 g dziennie są wystarczające w indukcji remisji u większości pacjentów z WZJG o łagodnej lub umiarkowanej aktywności[1,2,4,6]. Udowodniono jednak, że większe dawki (≥4 g dziennie) są bardziej skuteczne w osiąganiu w osiąganiu remisji klinicznej[1,6]. 5-ASA są dobrze tolerowane; rzadkim powikłaniem leczenia jest zaburzenie czynności nerek (u około 1 na 4000 osób[6]), dlatego zalecane jest monitorowanie ich wydolności podczas leczenia preparatami ogólnoustrojowymi.[1,6]

Stosowanie steroidów powinno być ograniczone do pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG o dowolnym stopniu zaawansowania lub tych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.[1.6] Aktualne wytyczne wprowadzają istotne z terapeutycznego punktu widzenia rozróżnienie między przebiegiem steroidozależnym i steroidoopornym zaostření WZJG, Przebieg steroidozależny to taki, w którym dawka glikokortykoidów, podawanych w celu wywołania remisji, nie może być obniżona do mniej niż 10 mg/dzień w ciągu trzech miesięcy bez nawrotu choroby lub w przypadkach gdy pojawia się wczesny nawrót[2]. Alternatywnie, w przypadkach łagodnego i umiarkowanego WZJG wykazano, że budesonid w postaci wielomatrixowej (budesonide multimatrix system, MMX) okazał się lepszy od placebo w dawce dobowej 9 mg przez 8 tygodni. Ogólnoustrojowe działania niepożądane budesonidu są uważane za mniej liczne w porównaniu z konwencjonalnymi kortykosteroidami. Uważa się, że budesonid nie wywołuje supresji nadnerczy ani znaczącego zmniejszenia gęstości mineralnej kości[1,2,6].

Tiopuryny (np. azatiopryna i merkaptopuryna) są wykorzystywane w celu utrzymania remisji, ale nie odgrywają roli w jej indukcji. W porównaniu z placebo, ich NNT (Number Needed to Treat) wynosi około 5. Leki te mają bardzo powolny początek działania, przy czym stan farmakologicznej równowagi osiąga się w ciągu 2 do 3 tygodni, ale zazwyczaj potrzeba aż 12 tygodni, aby osiągnąć efekt terapeutyczny. Z powodu tego opóźnienia w osiągnięciu efektu terapeutycznego, powszechne jest stosowanie kortykosteroidów podczas rozpoczynania leczenia tiopurynami. Istnieje wiele działań niepożądanych związanych z tiopurynami. Zarówno leukopenia, jak i podwyższone wyniki prób wątrobowych są zwykle związane z aktywnością metylotransferazy tiopurynowej (TPMT). Biorąc pod uwagę rzadkie ryzyko śmiertelności związane z ciężką leukopenią i wynikających z niej infekcji, aktualne wytyczne zalecają badanie aktywności enzymu TPMT przed rozpoczęciem leczenia tiopuryną. Jeśli aktywność enzymatyczna jest niska lub nie występuje, co obserwuje się u 0,3% pacjentów, wówczas nie należy stosować tej klasy leków. Jeśli aktywność enzymatyczna jest prawidłowa, wówczas typowa dawka początkowa merkaptopuryny wynosi 1 do 1,5 mg/kg i dla azatiopryny 2 do 2,5 mg/kg. W przypadku pośredniej aktywności enzymatycznej TPMT, dawka początkowa powinna być zmniejszona o 25% do 50%, aby uniknąć toksyczności leku[1,6,7].

Kolejnym ważnym działaniem niepożądanym wynikającym z terapii tiopurynami jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka nie-Hodgkina. W momencie rozpoczęcia stosowania leku ryzyko chłoniaka jest największe u osób, u których nie wykryto wirusa Epstein-Barr. U tych pacjentów, niektóre źródła odradzają

stosowanie tiopuryn. Ryzyko chłoniaka jest również zwiększone u pacjentów w wieku 65 lat i starszych i wzrasta wraz z wiekiem. Dodatkowo, w wybranych przypadkach tiopuryny mogą być łączone z lekiem anty-TNF w celu poprawy odpowiedzi na leczenie. Łączenie tych dwóch leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i, co ważne, ryzykiem rozwoju chłoniaka z komórek T wątrobowego. Efekt ten obserwuje się najczęściej po 2 latach terapii skojarzonej i u mężczyzn młodszych niż 35 lat. Poziom metabolitów leków może być sprawdzany w celu oceny stężeń terapeutycznych, subterapeutycznych i toksycznych. Aktualne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego zalecają badanie poziomu metabolitów leków tiopurynowych, jeśli u pacjenta, mimo prawidłowego leczenia tą grupą leków, występują zaostrzenia choroby[7].

Leki biologiczne stanowią podstawę leczenia steroidoopornego zaostrzenia WZJG. Wybór leku biologicznego zależy od wielu czynników, w tym drogi podania, działań niepożądanych, potencjalnej immunogenności, szybkości odpowiedzi na terapię indukcyjną, całkowitych kosztów i dostępności urządzeń do infuzji. Do przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi martwicy nowotworu (TNF) zalicza się podawany dożylnie infliksymab oraz podskórnym adalimumab i golimumab. Wskaźniki pierwotnej odpowiedzi na leczenie infliksymabem u pacjentów z WZJG, u których nie powiodło się standardowe leczenie, wynosiły od 67% do 78% w zależności od źródła[1,6,7].-

Leki anty-TNF mogą być stosowane zarówno do indukcji, jak i podtrzymania remisji. W większości przypadków, podobnie jak tiopuryny, są one stosowane w połączeniu z kortykosteroidami w celu indukcji remisji. Jednak w wybranych przypadkach umiarkowanych ciężkich przypadkach można rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF bez kortykosteroidów w celu wywołania remisji. Obecnie istnieją 3 leki anty-TNF zatwierdzone do stosowania w umiarkowanym lub ciężkim WZJG: infliksymab, adalimumab i golimumab. Wszystkie oprócz infliksymabu są w pełni ludzkimi przeciwciałami i dostępne są w formie wstrzykiwacza do samodzielnego użycia. Infliksymab jest chimerycznym przeciwciałem anty-TNF (75% ludzkie, 25% zwierzęce), które jest podawane dożylnie. Infliksymab może być nieznacznie lepszy od adalimumabu i golimumabu, z wyższymi wskaźnikami indukcji remisji i gojenia się błony śluzowej[3,6].

Poziomy leków i przeciwciał przeciwleukowych powinny być mierzone u pacjentów, u których stwierdzono utratę odpowiedzi na lek anty-TNF, w celu ukierunkowania decyzji terapeutycznych (eskalacja dawki lub zmiana na inny lek anty-TNF lub inną klasę leków biologicznych). Stosowanie leków anty-TNF zwiększa ryzyko reaktywacji zakażeń utajonych, co uzasadnia przeprowadzenie przed leczeniem biologicznym badań przesiewowych w kierunku gruźlicy, HIV, wirusa opryszczki oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B i C[1,2,6].

Wedolizumab jest inhibitorem integryny $\alpha 4\beta 7$, zmniejszając w ten sposób migrację leukocytów z krążenia do ściany jelita. Taka jelitowa selektywność może tłumaczyć względne długoterminowe bezpieczeństwo leku. W badaniu GEMINI 1 wskaźniki odpowiedzi w 6. tygodniu wynosiły 47,1% w grupie wedolizumabu i 25,5% w grupie placebo ($p < 0.001$). W przypadku osób, które przeszły do badania podtrzymującego, 41,8%, którzy otrzymywali wedolizumab co 8 tygodni i 44,8%, którzy otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie było w remisji klinicznej w porównaniu z 15,9% w grupie placebo w 52. tygodniu ($p < 0.001$). Badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano leki biologiczne w NZJ pomiędzy dożylnym wedolizumabem i podskórnym adalimumabem, wykazano wyższe wskaźniki remisji klinicznej i gojenia się błony śluzowej w grupie leczonej wedolizumabem w ciągu 52 tygodni[1,4,7].

Ustekinumab hamuje podjednostkę p40 interleukin 12 i 23; w badaniu UNIFI wykazano, że 15,5% otrzymujących ustekinumab osiągnęło remisję kliniczną po 8 tygodniach ($p < 0,01$) w porównaniu do 5,3% otrzymujących placebo. Spośród osób, które odpowiedziały na indukcję, w 44. tygodniu 38,4% osób otrzymujących ustekinumab, co 12 tygodni i 43,8% osób otrzymujących ustekinumab co 8 tygodni osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z 24% w grupie kontrolnej (odpowiednio $p = 0,002$ i $p < 0,001$). Dane z badań klinicznych wskazują na niską częstość występowania działań niepożądanych.[1,2,34]

Tofacytynib jest najnowszym lekiem w indukcji WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Od września 2020 jest refundowany w ramach programu lekowego NFZ dla dorosłych chorych na WZJG, przy spełnieniu odpowiednich kryteriów. Jest to doustny, drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz janusowych, który wykazał poprawę wyników klinicznych/endoskopowych u 16,6-18,5% chorych podczas indukcji remisji, w porównaniu z 3,6-8,2% pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 1. roku odsetek remisji był znacznie wyższy w grupie badawczej (34,3% w grupie 5 mg dwa razy na dobę i 40,6% w grupie 10 mg), w porównaniu z 11,1% w grupie placebo. Początkową skuteczność leku można zaobserwować w ciągu 6 tygodni. Tofacytynib jest związany z działaniami niepożądanymi podobnymi jak w przypadku leków anty-TNF. Do najczęstszych należą zakażenia, a w szczególności reaktywacja półpaśca. Aby zmniejszyć to ryzyko, wiele źródeł zaleca szczepienia inaktywowaną szczepionką przeciwko wirusowi ospy wietrznej przed rozpoczęciem terapii. Brak jest stanowiska w kwestii, czy lek ten może być stosowany jako terapii ratunkowa na równi z infliksymabem czy cyklosporyną u pacjentów, u których w przebiegu zaostrzenia WZJG obserwuje się brak odpowiedzi na dożylnie kortykosteroidy.[1,4,5]

Dalsze postępowanie, nadzór, leczenie operacyjne

Kluczowe znaczenie ma zrozumienie i zaangażowanie pacjenta w opiekę nad nim. Parametry kliniczne powinny być oceniane co 3 miesiące w fazie aktywnej. Po ustąpieniu objawów należy przeprowadzać kontrolne wizyty co 6-12 miesięcy. Kolonoskopia powinna być wykonywana co 1-5 lat w celu bezpośredniej oceny nasilenia choroby oraz w celu zapewnienia nadzoru nad dysplazją i rakiem jelita grubego. W przypadku ostrego ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, głównym filarem leczenia są dożylnie steroidy. W przypadku osób niereagujących na steroidy dożylnie kluczowa jest decyzja podjęta w 3. dniu, w której jako wskazówkę przyjmuje się jeden z różnych wskaźników. W tej sytuacji jako terapię ratunkową można zastosować cyklosporynę lub infliksymab, przy czym badania wykazały, że nie ma różnicy w skuteczności. Cyklosporyna może być stosowana w tej sytuacji z odpowiedzią obserwowaną w ciągu 48 godzin, natomiast nie jest to rozwiązanie długoterminowe, ponieważ preparat doustny nie jest skuteczną opcją podtrzymującą. Jeśli pacjent zareaguje na cyklosporynę dożylną, zwykle przechodzi na doustną cyklosporynę z długoterminowym planem leczenia podtrzymującego z tiopuryną lub antyintegryną. Co ważne, na etapie, na którym rozważa się zastosowanie terapii ratunkowej, należy koniecznie rozważyć również opcje chirurgiczne[1,4,7].

Pomimo dostępnych metod leczenia WZJG, około 15% pacjentów wymaga operacji w związku z ich chorobą. Najczęstsze wskazania do operacji to toksyczne rozdęcie okrężnicy(megacolon toxicum), perforacja, niekontrolowany krwotok, niepowodzenie terapii medycznej (lub uzależnienie od kortykosteroidów), rak lub nieresekcyjna dysplazja. U pacjentów poniżej 70 lat, typowym leczeniem chirurgicznym jest całkowita proktokolektomia z końcową ileostomią lub zespoleniem krętniczno-kątniczym. Większość pacjentów preferuje zespolenie krętniczno-kątnicze ponieważ utrzymuje ono przepływ stolca przez odbyt i pozwala na uniknięcie stałej stomii. Zabieg ten może być wykonany w 2 lub 3 etapach. Zazwyczaj usuwa się okrężnicę, a krótki odcinek odbytnicy pozostawia się na miejscu na miejscu z tymczasową ileostomią kierunkową. W drugim etapie tworzy się worek J-pouch, który jest uformowany i połączony z odbytnicą, a trzecim i ostatnim zabiegiem chirurgicznym jest usunięcie ileostomii. Ogólnie rzecz biorąc, operacja jest dobrze tolerowana, ale łagodne powikłania są częste. Po operacji u pacjentów należy spodziewać się ilości wypróżnień na poziomie od 4 do 8 w ciągu dnia i od 1 do 2 w ciągu nocy. Stosowanie loperamidu i/lub waflí błonnikowych może zmniejszyć częstotliwość wypróżnień. Po operacji, u prawie 50% pacjentów może wystąpić epizod zapalenia zbiornika jelitowego, które może przejść w stan przewlekły u 15% pacjentów. W większości przypadków zapalenie zbiornika jelitowego można łatwo leczyć antybiotykami i/lub probiotykami. Większość pacjentów zgłasza znaczną poprawę w ogólnej jakości życia po operacji.[2,6,7]

Dieta

Istnieje wiele doniesień potwierdzających zależność między dietą a ryzykiem wystąpienia WZJG, natomiast dane porównujące wpływ diety na przebieg choroby są bardzo ograniczone. Opublikowany w 2019 roku w Nutrients artykuł zbiorczy zestawiał ze sobą 7 badań randomizowanych, w których próbowano ocenić wpływ różnych strategii dietetycznych na przebieg choroby. Spośród nich uwagę zwraca przede wszystkim badanie z 2018 roku, które ukazuje znamienne korelację między wyłączeniem produktów na podstawie wyników testów IgG w porównaniu do kontroli objawów choroby. Niestety, dostępne w literaturze badania charakteryzują się małymi grupami badawczymi, przez co ich wyniki obarczone są dużym ryzykiem błędu.[8] W 2020 opublikowano badanie, w którym wykazano, że dieta niskotłuszczowa i o wysokiej zawartości błonnika (tzw. low-fat, high-fiber diet) już po miesiącu stosowania wpływa na zmniejszenie wartości parametrów stanu zapalnego jelit u chorych na WZJG[9].

W ostatnim czasie pojawił się concept diety UCED(Ulcerative Colitis Exclusion Diet), którą można określić jako dietę niskobiałkową, wysokobłonnikową i niskotłuszczową. Do zasad kierujących wykluczeniem i dodaniem żywności zaliczono zmniejszoną ekspozycję na aminokwasy zawierające reszty siarczanowe, białko całkowite, hem, tłuszcz zwierzęcy, tłuszcze nasycone i wielonienasycone oraz dodatki do żywności, przy jednoczesnej ekspozycji na tryptofan oraz naturalne źródła pektyn i skrobi opornej. Użyto określenia "dieta wykluczająca", ponieważ główną zasadą diety jest wykluczenie składników tych pokarmów, ale dodano kilka innych. Dieta została zaprojektowana z uwzględnieniem pokarmów obowiązkowych, dozwolonych i niedozwolonych. Dieta w pierwszej fazie zawiera przede wszystkim pokarmy obowiązkowe oraz owoce i warzywa. Istnieją dozwolone pokarmy, które można spożywać bez ograniczeń, takie jak ryż i ziemniaki; pokarmy z zalecanymi ilościami, takie jak kurczak, jajka, jogurt i makaron; i niedozwolone pokarmy, takie jak czerwone mięso i przetworzona żywność. Dieta zmniejsza również spożycie cukru i fruktozy ze źródeł innych niż owoce. Druga faza w tygodniach 7-12 jest bardziej liberalna, z większą liczbą opcji owoców i warzyw oraz dodatkami do zalecanych ilości produktów zbożowych i niektórych nasion roślin strączkowych[10,11]. W grupie 23 pacjentów pediatrycznych poddanych tej diecie aktywność choroby uległa istotnemu statystycznie spadkowi[10]. Próba połączenia tej diety z przeszczepem flory kałowej zakończyła się brakiem efektu terapeutycznego i, paradoksalnie, lepszym efektem klinicznym w wyniku zastosowania samej diety UCED aniżeli obu metod[12].

Probiotyki

Badania o niskiej wiarygodności sugerują, że probiotyki mogą wywoływać remisję kliniczną w aktywnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w porównaniu z placebo. Różnica w remisji klinicznej może być niewielka lub żadna w przypadku stosowania samych probiotyków w porównaniu z 5-ASA. Istnieją ograniczone dowody z jednego badania, w którym nie podano definicji remisji, że probiotyki mogą nieznacznie poprawić indukcję remisji, gdy są stosowane w połączeniu z 5-ASA. Nie udało się ustalić, czy probiotyki są skuteczne u osób z ciężką i bardziej rozległą chorobą lub czy określone preparaty są lepsze od innych. Konieczne są dalsze ukierunkowane i odpowiednio zaprojektowane badania w celu uzyskania wiarygodnych danych, w szczególności standaryzowanych grup uczestników, w celu zminimalizowania ryzyka błędów[13,14,15,16].

Potencjalne kierunki

W ostatnich latach intensywne badania kliniczne przynoszą nowe, potencjalne opcje leczenia WZJG. Jednym z takich przykładów są modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu. Ozanimod, będący agonistą receptora sfingozyno-1-fosforanu, został dopuszczony przez FDA jako dodatkowy lek ze wskazaniem leczenia umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG. W wielośrodkowym badaniu 3. fazy, opublikowanym w 2021r., włączono łącznie 457 pacjentów. Częstość występowania remisji klinicznej była znacząco wyższa wśród pacjentów, którzy otrzymywali ozanimod niż wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo zarówno podczas indukcji (18,4% vs. 6,0%, $P<0,001$), jak i okresu podtrzymania (37,0% vs. 18,5% [wśród pacjentów z odpowiedzią w 10 tygodniu], $P<0,001$). Częstość występowania odpowiedzi klinicznej była również znacząco wyższa w przypadku ozanimodu niż placebo podczas indukcji (47,8% vs. 25,9%, $P<0,001$) i podtrzymania (60,0% vs. 41,0%, $P<0,001$). Częstość występowania infekcji (o dowolnym nasileniu) podczas stosowania ozanimodu była podobna jak w przypadku placebo podczas indukcji i wyższa niż w przypadku placebo podczas leczenia podtrzymującego. Poważne zakażenia wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w każdej grupie podczas 52-tygodniowego badania. Podwyższone poziomy aminotransferaz wątrobowych były częstsze w przypadku stosowania ozanimodu[17,18,19].

Etrasimod również należy do grupy modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu. W badaniu klinicznym fazy II – OASIS 112 pacjentów z WZJG otrzymywało 2 mg etrasimodu w różnym stadium zaawansowania choroby i zostało ocenionych pod względem bezpieczeństwa i skuteczności. Łącznie 92 pacjentów ukończyło badanie. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 60% pacjentów otrzymujących etrasimod w dowolnym momencie, najczęściej było to zaostrzenie choroby podstawowej i niedokrwistość; 94% zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny/umiarkowany. Po zakończeniu leczenia 64% pacjentów spełniało kryteria odpowiedzi klinicznej, 33% - remisji klinicznej, a 43% - poprawy endoskopowej. W 12. tygodniu odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna lub poprawa endoskopowa utrzymywała się do końca leczenia odpowiednio u 85%, 60% lub 69% pacjentów. Remisja kliniczna bez stosowania steroidów wystąpiła u 22% wszystkich pacjentów. Wyniki te stanowią podstawę do dalszych badań tego leku w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego WZJG[20].

Upadacitinib jest selektywnym inhibitorem kinazy janusowej JAK-1, który jak dotąd został zatwierdzony do leczenia RZS. Obecnie trwają badania kliniczne mające na celu znaleźć jego zastosowanie w leczeniu WZJG, a jego selektywność, w porównaniu do tofacytynibu, daje nadzieję na lepszy profil bezpieczeństwa, a co za tym idzie, szersze możliwości terapeutyczne. Stosowany w formie doustnej[21,22,23].

Etrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko podjednostce $\beta 7$ integryny $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$. W badaniach trzeciej fazy porównujących jego skuteczność z infliksymabem nie wykazano istotnej przewagi etrolizumabu pod względem profilu bezpieczeństwa czy skuteczności[24,25].

Abrilumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$ (abrilumabu) Analizy wykazały, że w 8. tygodniu od rozpoczęcia próby podawanie abrilumabu w dawce 70mg i 210mg wiązało się z odpowiednio 13,3% oraz 12,7% remisji (określaną jako <2 punkty wg Mayo) w porównaniu z 4,3% placebo ($p<0,05$). Podawanie leku w wymienionych dawkach wiązało się odpowiednio z 3,35 ($p=0,021$) i 3,33 ($p=0,030$) razy większą szansą na remisję. Ponadto na podstawie rektosigmoidoskopii wywnioskowano, że podawanie leku wiąże się z szybszym gojeniem śluzówki jelita grubego, uszkodzonej w czasie choroby.[26,27]

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem G4, które wiąże się z podjednostką p19 interleukiny (IL) 23, hamując w ten sposób reakcję zapalną. W badaniu klinicznym II fazy I6T-MC-AMAC 249 pacjentów zostało poddanych randomizacji do 12-tygodniowego okresu indukcji. Spośród 238, którzy ukończyli okres indukcji, 78,3% pacjentów otrzymujących placebo (47/60) i 47,8% pacjentów leczonych mirikizumabem (85/178) nie osiągnęło odpowiedzi klinicznej. Wśród uczestników, którzy nie odpowiedzieli na indukcyjny mirikizumab, 50,0% osób, które otrzymały 12-tygodniowe rozszerzenie dawki 600 mg mirikizumabu i 43,8% osób, które otrzymały rozszerzenie dawki 1000 mg mirikizumabu, osiągnęło odpowiedź kliniczną; odpowiednio 15,0% i 9,4% osiągnęło remisję kliniczną. Poprawę endoskopową osiągnęło 20,0% badanych w grupie 600 mg mirikizumabu i 15,6% badanych w grupie 1000 mg mirikizumabu. Wśród początkowo niereagujących na mirikizumab, którzy mieli odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu badania i kontynuowali leczenie podtrzymujące, 65,8% utrzymało odpowiedź kliniczną, 26,3% osiągnęło remisję kliniczną, a u 34,2% odnotowano poprawę endoskopową w 52. tygodniu. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących profilu bezpieczeństwa

leku. Równocześnie trwają badania nad innymi przeciwciałami hamującymi IL-23, takimi jak risankizumab, bradizikumab oraz guselkumab. Badania kliniczne III fazy pozwolą skuteczniej ocenić przydatność kliniczną tych substancji[28,29,30]

Przeszczep mikrobioty kałowej

U pacjentów z WZJG stwierdza się dysbiozę, a dokładniej zmniejszoną różnorodność i liczebność mikrobioty jelitowej. Przeszczep flory kałowej (Fecal Microbiota Transplantation, FMT) jest próbą leczenia WZJG, a korzystny wpływ FMT na tę chorobę był dotychczas opisywany w opisach przypadków lub seriach przypadków. Ostatnio opublikowano wyniki czterech randomizowanych badań dotyczących FMT w leczeniu WZJG, gdzie trzy z czterech badań wykazały, że dzięki FMT leczenie jest skuteczniejsze niż w grupie kontrolnej, osiągając remisję kliniczną u 24 do 44% pacjentów (vs. 5 do 20% pacjentów w grupach kontrolnych). Metaanaliza potwierdza, że istotnie więcej pacjentów w grupie FMT osiąga remisję kliniczną w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej ($p=0,01$): 42,1% vs 22,6%. FMT jest więc uważana za obiecującą metodę leczenia, jednak zanim dojdzie do jej uwzględnienia w standardowych schematach postępowania, pozostaje wiele kwestii do rozwiązania, w tym dobór dawcy, częstotliwość i droga podania, opracowanie łatwej do podawania formuły oraz optymalna populacja pacjentów[31,32,33].

Podsumowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą, która nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny, zarówno pod względem czynników ryzyka, mechanizmu powstawania jak i leczenia. Kolejne badania i dane, jakie przynoszą, pozwalają lepiej zrozumieć naturę tego schorzenia, indywidualnie dobierać terapię i kontrolować jego przebieg. Choć standardowe metody leczenia pozwalają skutecznie leczyć większość pacjentów, nie sposób przecenić roli nowych opcji terapeutycznych, będących nierzadko leczeniem ratującym przed ciężkimi powikłaniami. Potrzebne są dalsze, wielośrodkowe badania, które pozwolą określić stopień przydatności klinicznej poszczególnych metod terapii.

Bibliografia:

- [1] Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135-139. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080. PMID: 33762374; PMCID: PMC8002778.
- [2] Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A: Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 564–74. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564
- [3] Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, et al. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132: 16194. doi:10.20452/pamw.16194
- [4] Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.
- [5] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450-1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945371; PMCID: PMC7175923.
- [6] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
- [7] Feuerstein, Joseph D., Alan C. Moss, i Francis A. Farraye. „Ulcerative Colitis”. *Mayo Clinic Proceedings* 94, nr 7 (1 lipiec 2019): 1357–73. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018>.
- [8] Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*. 2019; 11(7):1498. <https://doi.org/10.3390/nu11071498>
- [9] Fritsch, Julia, Luis Garces, Maria A. Quintero, Judith Pignac-Kobinger, Ana M. Santander, Irina Fernández, Yuguang J. Ban, i in. „Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis”. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 19, nr 6 (1 czerwiec 2021): 1189-1199.e30. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.026>.
- [10] Sarbagili-Shabat C, Albenberg L, Van Limbergen J, Pressman N, Otley A, Yaakov M, Wine E, Weiner D, Levine A. A Novel UC Exclusion Diet and Antibiotics for Treatment of Mild to Moderate Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Open-Label Pilot Study. *Nutrients*. 2021 Oct 23;13(11):3736. doi: 10.3390/nu13113736. PMID: 34835992; PMCID: PMC8622458.
- [11] Radziszewska M, Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2022 Jun 14;14(12):2469. doi: 10.3390/nu14122469. PMID: 35745199; PMCID: PMC9231317.

- [12] Sarbagili Shabat C, Scaldaferrri F, Zittan E, Hirsch A, Mentella MC, Musca T, Cohen NA, Ron Y, Fliss Isakov N, Pfeffer J, Yaakov M, Fanali C, Turchini L, Masucci L, Quaranta G, Kolonimos N, Godneva A, Weinberger A, Kopylov U, Levine A, Maharshak N. Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2022 Mar 14;16(3):369-378. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab165. PMID: 34514495; PMCID: PMC8919830.
- [13] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 7;24(1):5-14. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.5. PMID: 29358877; PMCID: PMC5757125.
- [14] Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4;3(3):CD005573. doi: 10.1002/14651858.CD005573.pub3. PMID: 32128795; PMCID: PMC7059959.
- [15] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Feb;11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29285689.
- [16] Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górska S. The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A Critical Review. *Nutrients*. 2020 Jul 2;12(7):1973. doi: 10.3390/nu12071973. PMID: 32630805; PMCID: PMC7400428.
- [17] Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1280-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2033617. PMID: 34587385.
- [18] Antonelli EK, Del Sordo R, Morelli O, Villanacci V, Bassotti G. Update on ozanimod for ulcerative colitis. *Drugs Today (Barc)*. 2022 Jul;58(7):351-367. doi: 10.1358/dot.2022.58.7.3408818. PMID: 35851870.
- [19] Paik J. Ozanimod: A Review in Ulcerative Colitis. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1303-1313. doi: 10.1007/s40265-022-01762-8. Epub 2022 Aug 22. Erratum in: *Drugs*. 2022 Sep 1;: PMID: 35994200; PMCID: PMC9499884.
- [20] Séverine Vermeire, Michael Chiorean, Julián Panés, Laurent Peyrin-Biroulet, Jinkun Zhang, Bruce E Sands, Krisztina Lazin, Preston Klassen, Snehal U Naik, Christopher H Cabell, William J Sandborn, Long-term Safety and Efficacy of Etrasimod for Ulcerative Colitis: Results from the Open-label Extension of the OASIS Study, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 15, Issue 6, June 2021, Pages 950–959, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab016>
- [21] Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. 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 Jun 4;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5. Epub 2022 May 26. Erratum in: *Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):996. PMID: 35644166.
- [22] Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, Clark R, Xie W, Louis E, Loftus EV, Panes J, Danese S. Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2021 Dec 18;15(12):2022-2030. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab099. PMID: 34107013; PMCID: PMC8684481.
- [23] Rodríguez Toboso G, Rivera Vaquerizo PÁ, Martínez López MN, Blasco Colmenarejo MDM, Calvo Hernán F, Moreno Planas JM. Upadacitinib in refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022 Nov;114(11):686-688. doi: 10.17235/reed.2022.8870/2022. PMID: 35548867.
- [24] Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):161-170. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856198.
- [25] Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, Long M, Allez M, Juillerat P, Armuzzi A, Loftus EV Jr, Ostad-Saffari E, Scalori A, Oh YS, Tole S, Chai A, Pulley J, Lacey S, Sandborn WJ; 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 Feb;7(2):128-140. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00298-3. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34798039.
- [26] Sandborn WJ, Cyrille M, Hansen MB, Feagan BG, Loftus EV Jr, Rogler G, Vermeire S, Cruz ML, Yang J, Boedigheimer MJ, Abuqayyas L, Evangelista CM, Sullivan BA, Reinisch W. Efficacy and Safety of Abrilumab in a Randomized, Placebo-Controlled Trial for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):946-957.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.035. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30472236.
- [27] Hibi T, Motoya S, Ashida T, Sai S, Sameshima Y, Nakamura S, Maemoto A, Nii M, Sullivan BA, Gasser RA Jr, Suzuki Y. Efficacy and safety of abrilumab, an α 4 β 7 integrin inhibitor, in Japanese patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a phase II study. *Intest Res*. 2019 Jul;17(3):375-386. doi: 10.5217/ir.2018.00141. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30739435; PMCID: PMC6667363.

- [28] Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol.* 2021 May 17;12:611256. doi: 10.3389/fimmu.2021.611256. PMID: 34079536; PMCID: PMC8165319.
- [29] Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, Tuttle JL, Klekotka P, Friedrich S, Durante M, Morgan-Cox M, Laskowski J, Schmitz J, D'Haens GR. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020 Feb;158(3):537-549.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.043. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493397.
- [30] Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Apr;20(4):399-406. doi: 10.1080/14712598.2020.1697227. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31760827.
- [31] Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunol Med.* 2021 Mar;44(1):30-34. doi: 10.1080/25785826.2020.1792040. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663072.
- [32] Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, Paramsothy R, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Lin E, Borody TJ, Wilkins MR, Colombel JF, Mitchell HM, Kaakoush NO. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1440-1454.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.001. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30529583.
- [33] Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, Luu LDW, Borody TJ, Leong RW. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;7(2):141-151. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00400-3. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34863330.
- [34] Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A, de Castro L, Boscá-Watts M, Casanova MJ, López-García A, Lorente R, Rodríguez C, Carbajo AY, Arroyo MT, Gutiérrez A, Hinojosa J, Martínez-Pérez T, Villoria A, Bermejo F, Busquets D, Camps B, Cañete F, Manceñido N, Monfort D, Navarro-Llavat M, Pérez-Calle JL, Ramos L, Rivero M, Angueira T, Camo Monterde P, Carpio D, García-de-la-Filia I, González-Muñoz C, Hernández L, Huguet JM, Morales VJ, Sicilia B, Vega P, Vera I, Zabana Y, Nos P, Suárez Álvarez P, Calviño-Suárez C, Ricart E, Hernández V, Mínguez M, Márquez L, Hervías Cruz D, Rubio Iturria S, Barrio J, Gargallo-Puyuelo C, Francés R, Hinojosa E, Del Moral M, Calvet X, Algaba A, Aldeguer X, Guardiola J, Mañosa M, Pajares R, Piqueras M, García-Bosch O, López Serrano P, Castro B, Lucendo AJ, Montoro M, Castro Ortiz E, Mesonero F, García-Planella E, Fuentes DA, Bort I, Delgado-Guillena P, Arias L, Iglesias A, Calvo M, Esteve M, Domènech E, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2021 Nov 8;15(11):1846-1851. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab070. PMID: 33860795; PMCID: PMC8083263.