

Piotr Radwan

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Steroidooporność i steroidozależność w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Steroid-refractoriness and steroid-dependency in inflammatory bowel disease

STRESZCZENIE

Glikokortykosteroidy są podstawowymi lekami stosowanymi w aktywnych fazach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. U około 20–45% chorych występuje steroidooporność lub steroidozależność. Steroidooporność oznacza brak odpowiedzi na czterotygodniowe leczenie prednizonem (lub jego równoważnikiem). Steroidozależność to brak możliwości odstawienia prednizonu (równoważnika) albo obniżenia dawki poniżej 10 mg/d. bez nawrotu objawów lub zaostrzenie występujące w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia. W postępowaniu z tymi chorymi

ABSTRACT

Glucocorticosteroids are the mainstay in the treatment of active phases of ulcerative colitis and Crohn's disease. However steroid-refractoriness and steroid-dependency is observed in 20–45% patients. Steroid refractory disease is defined as the lack of clinical response to prednisone (or equivalent) within 4 weeks of oral therapy. Steroid-dependency is the inability to withdraw corticosteroids or taper the dose of prednisone below 10 mg/day without recurrence, or when relapse occurs within three months of stopping glucocorticosteroids. An approach to the management of these patients

należy przede wszystkim potwierdzić utrzymywanie się aktywnego zapalenia, sprawdzić przestrzeganie zaleceń przez chorego, wykluczyć czynniki infekcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz rozważyć rozpoznania alternatywne. Lekami o udowodnionej skuteczności w steroidooporności i steroidozależności są tiopuryny (azatiopryna i 6-merkaptopuryna), metotreksat oraz preparaty biologiczne anty-TNF- α (infliksymab, adalimumab). Jedną z opcji terapeutycznych jest leczenie operacyjne.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 46–52

Słowa kluczowe: steroidozależność, steroidooporność, nieswoiste choroby zapalne jelit

involves confirmation of persistence of active disease, assessment of patient's adherence to the therapy, exclusion of infection and other contributing factors such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and considering alternative diagnosis. Thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine), methotrexate and biological preparations anti-TNF α are the medicaments of proven efficacy in steroid-refractoriness and steroid-dependency. Surgical treatment is also a therapeutic option.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 46–52

Key words: steroid-dependency, steroid-refractoriness, inflammatory bowel disease

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radwan
Katedra i Klinika
Gastroenterologii UM
ul. Jaczewskiego 8
20–954 Lublin
tel.: 81 724 45 35
faks: 81 724 45 35
e-mail: piotr_radwan@wp.pl

WSTĘP

Glikokortykosteroidy (GKS) pozostają obok preparatów kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), lekami najczęściej stosowanymi

w aktywnych postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), określanymi łącznie mianem nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Wynika to z ich

dużej skuteczności w indukowaniu remisji klinicznej, szybkiego działania zmniejszającego nasilenie objawów, stosunkowo niskiej ceny i bezpieczeństwa — o ile leki te podawane są zgodnie ze wskazaniami i przez możliwie krótki czas. GKS są skuteczne u około 60–80% chorych z aktywną fazą NChZJ [1]. Długotrwała steroidoterapia lub często powtarzane cykle leczenia tymi lekami wiążą się jednak z licznymi objawami niepożądanymi, których należy unikać, ograniczając leczenie GKS do niezbędnego minimum. Celem leczenia NChZJ powinno być osiągnięcie i utrzymanie remisji choroby i odstawienie GKS.

Jak wykazano w badaniu dużej grupy chorych z Mayo Clinic, GKS zastosowane w okresie zaostrzenia, pozwalają na uzyskanie remisji klinicznej u 54% chorych z WZJG i 58% z ChLC, w ciągu 30 dni leczenia. Odpowiedź kliniczna, czyli zmniejszenie nasilenia objawów stwierdzono u 30% pacjentów z WZJG i 26% ChLC. W sumie 84% chorych odniosło korzyść z leczenia. Natomiast u 16% pacjentów nie zaobserwowano żadnej poprawy. Ten brak reakcji na GKS określa się mianem steroidooporności. Oceniając odległe efekty steroidoterapii, okazało się, że po roku od zakończenia leczenia GKS w remisji było nadal 48% chorych WZJG i jedynie 32% chorych z ChLC. W 22% przypadków WZJG i 28% ChLC wkrótce po zakończeniu terapii GKS, lub nawet w trakcie redukcji dawki GKS, wystąpiło pogorszenie i nawrót dolegliwości [2]. Taką sytuację kliniczną nazwano mianem steroidozależności. Steroidozależność i steroidooporność występuje odpowiednio u 20–45% i 20–30% chorych z NChZJ [2, 3]. Dla określenia ram czasowych i ścisłych kryteriów rozpoznania opracowano następujące definicje obu sytuacji klinicznych.

DEFINICJA STERIDOOPORNOŚCI I STERIDOZALEŻNOŚCI

Steroidooporność

Według ostatniego konsensusu Europejskiej Organizacji Choroby Crohna i Colitis (ECCO, *European Crohn's and Colitis Organisation*) z 2012 roku steroidooporność rozpoznaje się, kiedy u chorego utrzymują się objawy aktywnej choroby, pomimo czterotygodniowego stosowania prednizolonu w dawce 0,75 mg/d./kg mc. [4, 5].

Steroidozależność

Istnieje kilka definicji steroidozależności, opublikowanych przez różne gremia gastroenterologiczne. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii (AGA, *American Gastroenterological Association*) uznaje, że steroidozależność należy rozpoznać, gdy nie ma możliwości zmniejszenia dawki GKS poniżej pewnej wartości, bez zaostrzenia objawów [6]. Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii (BSG, *British Society of Gastroenterology*) określa ten stan jako występowanie dwóch, lub więcej zaostrzeń choroby w ciągu roku, wymagających podawania GKS lub nawrót objawów przy obniżeniu dawki poniżej 15 mg/d., albo gdy występuje nawrót w ciągu 6 miesięcy od zakończenia kursu steroidoterapii [7].

Według wspomnianego powyżej konsensusu ECCO steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki GKS poniżej 10 mg/d. prednizolonu (lub równoważnika) bez nawrotu objawów lub gdy kolejne zaostrzenie wystąpiło w ciągu 3 miesięcy od zakończenia cyklu leczenia GKS. Definicja ta dotyczy zarówno WZJG, jak i ChLC [4, 5].

Czynnikami predykcyjnymi steroidooporności i steroidozależności w WZJG, jak stwierdzono w niektórych pracach, były takie parametry, jak: niedokrwistość, utrata masy ciała, trombocytoza, duża rozległość zmian zapalnych [8–10]. Steroidooporność w ChLC częściej obserwuje się u pacjentów ze zwężeniami jelit, po zabiegach resekcyjnych i z zmianami okołoodbytowymi. Natomiast steroidozależność występowała częściej u palaczy tytoniu, przy okężniczej lokalizacji ChLC oraz kiedy początek choroby miał miejsce w okresie dzieciństwa [8, 9]. Zależności te różnią się jednak znacznie w poszczególnych opracowaniach i wydaje się, że nie mogą stanowić podstawy do przewidywania niepowodzenia leczenia GKS w indywidualnych przypadkach chorych [1].

OPCJE TERAPEUTYCZNE W STERIDOOPORNOŚCI I STERIDOZALEŻNOŚCI

Steroidozależność i steroidooporność są wskazaniem do intensyfikacji leczenia i/lub zastosowania innych opcji terapeutycznych. Przedtem jednak konieczna jest weryfikacja dotychczasowego postępowania zarówno ze strony lekarza, jak i pacjenta. Przede wszystkim

kim należy potwierdzić aktywność procesu zapalnego w przebiegu NChZJ, za pomocą biomarkerów (CRP, kalprotektyna) i/lub badania endoskopowego, ponieważ objawy, takie jak bóle brzucha czy biegunka, nie muszą dowodzić utrzymywania się zapalenia, a jedynie zaburzeń czynnościowych, które niejednokrotnie występują u chorych z NChZJ nawet w okresie remisji [11]. Niezbędne jest sprawdzenie przestrzegania zaleceń przez chorego (adherence), wykluczenie infekcji (*Clostridium difficile*, *Cytomegalowirus*), a także innych czynników mogących przyczyniać się do podtrzymywania procesu zapalnego, takich jak przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) czy palenie tytoniu w ChLC. Wreszcie, w przypadku wątpliwości należy rozważyć rozpoznania alternatywne, jak na przykład zespół jelita nadwrażliwego, niedobór laktazy, nowotwór, rozrost flory bakteryjnej [1, 12].

Steroidoterapia dożylna

U części chorych, przy braku odpowiedzi na leczenie preparatami doustnymi GKS można uzyskać poprawę przy zastosowaniu dożylniej terapii (300–400 mg hydrokortyzonu/d. lub 60–80 mg metyloprednizolonu/d.), przelamując w ten sposób steroidooporność. Może to wynikać prawdopodobnie z obniżonej biodostępności doustnie podawanych GKS u chorych z nasiloną biegunką [3, 13].

Preparaty 5-ASA i antybiotyki

Pojedyncze doniesienia wskazują na skuteczność dużych dawek preparatów 5-ASA oraz niektórych antybiotyków w zmniejszeniu zapotrzebowania na GKS, a nawet osiągnięciu remisji wolnej od GKS w steroidozależnym WZJG [14, 15]. Brakuje jednak dowodów, opartych na kontrolowanych placebo badaniach z randomizacją, na skuteczność tych leków w omawianych stanach klinicznych NChZJ i nie są one polecane w rekomendacjach [3].

Leki immunosupresyjne i biologiczne

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tiopuryny — Azatiopryna (AZA) i 6-Merkaptopuryna (MP)

Azatiopryna w steroidozależnym WZJG jest bardziej skuteczna niż 5-ASA w indukowaniu

wolnej klinicznej i endoskopowej remisji wolnej od GKS, co stwierdzono w pracy Ardizzone i wsp. Odsetek chorych leczonych AZA w remisji po 6 miesiącach wynosił 53% (19/36) i był znamienne wyższy w porównaniu do osób leczonych 5-ASA, u których remisję uzyskano tylko w 21% (7/36) przypadków [16]. Metaanaliza wykazała skuteczność tiopuryn w 66% (95% CI, 59–77%) przypadków steroidoopornego i 71% (95% CI, 66–77%) steroidozależnego WZJG [17]. Konsensus ECCO z 2012 roku (ustalenie 5F), jak również polskie wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii rekomendują podawanie AZA/MP u pacjentów ze steroidozależnym i steroidoopornym WZJG [5, 18]. Należy jednak pamiętać o tym, że skuteczne działanie tiopuryn można spodziewać się dopiero po około 3 miesiącach leczenia. Dlatego w przypadkach steroidooporności konieczne jest równoczesne zastosowanie leku wykazującego szybkie działanie, cyklosporyny (CyA) lub preparatu biologicznego anty-TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), do czasu uzyskania pełnego efektu terapeutycznego tiopuryn [19]. W steroidozależności trzeba rozważyć możliwość dalszego kontynuowania leczenia GKS, z próbą stopniowej redukcji dawki i odstawienia, po upływie okresu niezbędnego dla osiągnięcia działania AZA/MP. W przypadku braku możliwości dalszego podawania GKS (np. z powodu nasilonych objawów niepożądanych) wskazane jest zastosowanie CyA lub preparatu anty-TNF α [20].

Podawanie AZA/MP wiąże się z koniecznością monitorowania morfologii krwi, testów wątrobowych, dla odpowiednio wczesnego wykrycia objawów niepożądanych i ewentualnego obniżenia dawki lub odstawienia leku. Oznaczenie aktywności enzymu metabolizującego tiopuryny — metylotransferazy tiopurynowej (TMPT) jest nadal trudno dostępne i nie wykonuje się go rutynowo, chociaż stanowi optymalną metodę wykrycia osób podatnych na objawy uboczne AZA/MP, u których takie leczenie powinno być bardzo ograniczone lub całkowicie przeciwwskazane [19]. Optymalizację leczenia tiopurynami zapewnia natomiast odpowiednie dawkowanie leku (2–2,5 mg/kg mc. w przypadku AZA i 1–1,5 mg/kg mc. — MP) oraz oznaczenie poziomu aktywnego metabolitu 6-tioguaniny we krwi, co umożliwi odpowiednie dostosowanie dawki [21].

Cyklosporyna A (CyA)

Rola CyA w steroidoopornym i steroidozależnym umiarkowanym WZJG jest znacznie mniej udokumentowana niż w ostrym ciężkim rzucie choroby. Są doniesienia wskazujące na możliwość zastosowania CyA, zarówno dożylnie, jak i doustnie, jako leku umożliwiającego zmniejszenie dawki lub odstawienie GKS [12, 22]. Stosuje się ją zwykle jako tak zwaną terapię „pomostową” (*bridge therapy*) w oczekiwaniu na efekt wolniej działających, ale mających zastosowanie w leczeniu podtrzymującym tiopuryn.

Metotreksat (MTX)

Ze względu na brak przekonujących dowodów na skuteczność MTX, nie rekomenduje się podawania tego leku ani w steroidoopornym, ani w steroidozależnym WZJG [5, 18].

Preparaty anty-TNF- α

Kluczowe randomizowane próby kliniczne z zastosowaniem infliksymabu (IFX) — „ACT1” i adalimumambu (ADA) — „ULTRA1” w leczeniu WZJG wykazały jednoznacznie skuteczność tych leków w indukowaniu remisji z całkowitym odstawieniem GKS, przy czym tylko część badanych chorych spełniała kryteria steroidozależności, większość natomiast była steroidooporna [23, 24]. W analizie tych podgrup stwierdzono, że w przypadku IFX w 54. tygodniu 25,7% chorych było w okresie remisji bez GKS, w porównaniu z 8,9% otrzymującymi placebo ($p < 0,006$) [23]. W przypadku ADA w 52. tygodniu odsetki te wynosiły odpowiednio 13,5% v. 5,7% ($p < 0,035$) [24]. Skuteczność obu tych preparatów w uzyskaniu remisji WZJG z odstawieniem GKS potwierdziła ostatnio opublikowana metaanaliza, obejmująca 698 chorych z WZJG (2 badania z IFX i jedno z ADA). Różnica między preparatami anty-TNF- α a placebo była wysoce znamienna statystycznie (RR = 2,97; 95%CI, 1,77–4,96; $p < 0,0001$) [25].

Badania obserwacyjne dotyczące już wyłącznie pacjentów ze steroidozależnym WZJG dostarczyły jeszcze lepszych rezultatów. U około połowy leczonych IFX i u około 40% otrzymujących ADA po roku utrzymywała się remisja bez GKS [26, 27]. W niektórych doniesieniach odsetki te po roku leczenia IFX i ADA wynosiły odpowiednio 77,8% i 70% [28]. Wykazano przy tym, że najlepsze efekty osiągnęto u chorych dotychczas nieleczonych tiopurynami, stosując równoczesne podawanie IFX

z AZA, czyli tak zwaną terapię łączoną [27]. Większą skuteczność terapii łączonej (IFX+AZA) w uzyskaniu remisji WZJG bez GKS potwierdza także badanie „UC SUCCESS” [29].

Ustalenie 5G Konsensusu ECCO z 2012 roku stwierdza, że pacjenci z umiarkowaną, aktywną steroidooporną postacią WZJG powinni być leczeni preparatami anty-TNF- α , chociaż należy także rozważyć zabieg operacyjny lub hospitalizację w celu steroidoterapii dożylniej [30].

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tiopuryny (AZA/MP)

Tiopuryny mają udowodnione działanie, umożliwiające uzyskanie remisji i odstawienia GKS w przy steroidooporności i steroidozależności w ChLC. Metaanaliza 8 badań z randomizacją wykazała znamienne skutecznosc tych leków w omawianych postaciach choroby (OR, 3,69, 95%CI, 2,12–6,42). Liczba chorych, którzy muszą być leczeni dla uzyskania jednej remisji wolnej od GKS (NNT, *number needed to treat*) wynosiła 3, co jest bardzo dobrym wskaźnikiem w tego typu analizach [31]. Tiopuryny powinny zatem być lekami pierwszego rzutu u chorych na ChLC, ze steroidoopornością lub steroidozależnością. Ze względu na opóźnione działanie tiopuryn, podobnie jak w WZJG, pacjenci z ChLC ze steroidozależnością, w oczekiwaniu na efekt immunosupresyjny AZA/MP powinni nadal przyjmować GKS, dla kontrolowania zapalenia [13]. Przy nietolerancji GKS należy zastosować szybko działające preparaty biologiczne anty-TNF α [19]. Leczenie tiopurynami, jak już wspomniano powyżej, powinno być monitorowane badaniami krwi w celu oceny ewentualnych objawów niepożądanych, a oznaczanie poziomu aktywnego metabolitu tiopuryn, 6-tioguaniny pozwala na optymalizację dawkowania [21].

Metotreksat (MTX)

Wykazano, że MTX w ChLC, podawany domięśniowo (25 mg 1/tydz.) umożliwia odstawienie lub przynajmniej istotne obniżenie dawki GKS. Po 16 tygodniach leczenia znamienne więcej chorych z ChLC leczonych MTX mogło mieć całkowicie zakończone leczenie GKS w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 39% v. 19%, $p = 0,03$) [32]. Również w leczeniu podtrzymującym (15 mg i.m./tydz.)

znamiennie mniej chorych otrzymujących MTX miało zaostrzenia, wymagające steroidoterapii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 28% v. 58%, $p = 0,01$) [33]. Metotreksat jest szczególnie wskazany u pacjentów nietolerujących AZA/MP lub nieodpowiadających na leczenie tiopurynami. Należy pamiętać o konieczności monitorowania morfologii krwi i testów wątrobowych, dla odpowiedniego wczesnego wykrycia objawów niepożądanych (m.in. uszkodzenie szpiku, hepatotoksyczność) i ewentualnego odstawienia leku. Wskazana jest także suplementacja kwasem foliowym [19]. Ze względu na potencjalne działanie teratogenne MTX jest zdecydowanie przeciwwskazany u kobiet w ciąży, a stosowanie u kobiet w okresie rozrodczym powinno być poprzedzone odpowiednią edukacją w zakresie zapobiegania ciąży.

Cyklosporyna A (CyA)

Dotychczasowe próby kliniczne nie wykazały skuteczności CyA w leczeniu steroidoopornych i steroidozależnych postaciach ChLC [34].

Leki biologiczne

Analiza wyników badań klinicznych skuteczności IFX („ACCENT1”) i ADA („CHARM”) w leczeniu ChLC wykazała skuteczność preparatów anty-TNF- α w indukowaniu remisji, wolnej od GKS [35, 36].

W „ACCENT1” w 54. tygodniu 24% chorych leczonych IFX znajdowało się w remisji klinicznej i było możliwe u nich całkowite odstawienie GKS. Dla porównania stan ten osiągnęło jedynie 9% badanych otrzymujących placebo ($p = 0,031$) [35]. W badaniach „CHARM” w 56. tygodniu w grupie leczonych ADA odsetek chorych w remisji bez GKS wynosił 29%, natomiast w grupie otrzymującej placebo tylko 6% ($p < 0,001$) [36]. W pracy Lemanna i wsp. badaniami objęci byli już wyłącznie pacjenci z ChLC i steroidozależnością. 75% chorych otrzymujących IFX w połączeniu z AZA/MP w 12. tygodniu osiągnęło remisję kliniczną, bez GKS w porównaniu z 38% otrzymującymi jedynie AZA/MP ($p < 0,001$). Odsetki te w 52. tygodniu obserwacji wynosiły odpowiednio 40% v. 22% ($p < 0,04$) [37]. Terapia skojarzona, polegająca na jednoczesnym stosowaniu leku biologicznego z tiopurynami okazała się zatem skuteczniejsza niż podawanie każdego z tych leków pojedynczo. O większej skuteczności terapii skojarzonej (IFX+AZA) w indukowaniu remisji wolnej od GKS świadczy także badanie

o akronimie SONIC [38]. Te i inne badania kliniczne oraz opinie ekspertów były podstawą sformułowania rekomendacji ECCO dotyczących postępowania w ChLC (ustalenie 6D), które brzmi: „Pacjenci ze steroidozależnością powinni być leczeni tiopurynami lub metotreksatem z lub bez leków anty-TNF- α , chociaż należy również rozważyć i przedyskutować leczenie operacyjne” [39].

Również polskie wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zawierają podobne zalecenia. Punkt 11 wytycznych mówi: „W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF- α w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużanie leczenia steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne” [40].

Leczenie operacyjne

Zarówno w zaleceniach ECCO, jak i w polskich wytycznych podkreśla się rolę leczenia chirurgicznego, które należy rozważyć u chorych niereagujących na leczenie, słabo odpowiadających na stosowane postępowanie farmakologiczne lub u których występują objawy niepożądane czy obawiających się tych objawów w przyszłości. Wielu pacjentów domaga się przedłużania terapii GKS, odczuwając przy ich stosowaniu wyraźną ulgę w dolegliwościach, odwołując się natomiast do decyzji o operacji. Konieczna jest wówczas odpowiednia edukacja pacjenta, przedstawienie potencjalnych zagrożeń wynikających z długotrwałej steroidoterapii i przedstawienie potencjalnych korzyści leczenia operacyjnego ale również możliwych niekorzystnych następstw i powikłań [41].

Piśmiennictwo

1. Irving P.M., Geary R.B., Sparrow M.P., Gibson P.R. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 313–329.
2. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S. i wsp. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–260.
3. Bianchi Porro G., Cassinotti A., Ferrara E. i wsp. The management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 26: 779–794.
4. Van Assche G., Dignass A., Panes J. i wsp. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 7–27.

5. Dignass A., Eliakim R., Magro F. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part1: Definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 965–990.
6. Lichtenstein G.R., Abreu M.T., Cohen R., Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–987.
7. Mowat C., Cole A., Windsor A. i wsp. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.
8. Ho G.T., Chiam P., Drummond H. i wsp. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 319–330.
9. Chow D.K.L., Sung J.J.Y., Tsoi K.K.F. i wsp. Predictors of corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory inflammatory bowel disease: analysis of a Chinese cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 843–854.
10. Li J., Zhang H.J., Sheng J.Q. i wsp. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: clinical response and predictors *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 3005–3015.
11. Jelsness-Jorgensen L.P., Bernkley T., Moum B. Coexisting irritable bowel-like symptoms in inflammatory bowel disease in remission is associated with impaired social functioning and increased bodily pain. *Gastroenterol. Nurs.* 2014; 37: 280–287.
12. Mehta S.J., Silver A.R., Lindsay J.O. Review article: strategies for the management of chronic unremitting ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 77–97.
13. Panaccione R., Rutgeerts P., Sandborn W.J. i wsp. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 674–688.
14. Kashkooli S.B., Rouhani M., Saibil F. Ultra-high dose of mesalamine to treat steroid-dependent ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis* 2014; 8: 1745–1746.
15. Kato K., Ohkusa T., Terao S. i wsp. Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or dependent ulcerative colitis: an open-label multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 949–956.
16. Ardizzone S., Maconi G., Russo A. i wsp. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47–53.
17. Gisbert J.P., Linares P.M., McNicholl A.G. i wsp. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 126–137.
18. Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Przegl. Gastroenterol.* 2013; 8: 1–20.
19. Renna A., Cottone M., Orlando A. Optimization of the treatment with suppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 9675–9690.
20. Manz M., Michetti P., Seibold F. i wsp. Treatment algorithm, for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Med. Wkly.* 2011; 141: w13235.
21. Gilissen L.P., Wong D.R., Engels L.G. i wsp. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 698–707.
22. Message L., Bourreille A., Laharie D. i wsp. Efficacy of intravenous cyclosporine in moderately severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005; 29: 231–237.
23. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2462–2476.
24. Reinisch W., Sandborn W.J., Hommes D.W. i wsp. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780–787.
25. Lv R., Qiao W., Wu Z. i wsp. Tumor Necrosis Factor Alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e86692.
26. Armuzzi Z., Biancone L., Daperno M. i wsp. Adalimumab in active ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45: 738–743.
27. Armuzzi A., Pugliese D., Danese S. i wsp. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 1065–1072.
28. Gies N., Kroeker I., Wong K., Fedorak R.N. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 522–528.
29. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. i wsp. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
30. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
31. Prefontaine E., MacDonald J.K., Sutherland L.R. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010: CD000545.
32. Feagan B.G., Rochon J., Fedorak R.N. i wsp. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 292–297.
33. Feagan B.G., Fedorak R.N., Irvine E.J. i wsp. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1627–1632.
34. Plevy S.E. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1607–1617.
35. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT1 randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
36. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P. i wsp. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
37. Lemann M., Mary J.Y., Duclos B. i wsp. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: A randomized placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054–1061.
38. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W.J. i wsp. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1383–1395.
39. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. i wsp. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis

- and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
40. Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Przegl. Gastroenterol.* 2012; 7: 317–338.
41. Azathioprine or ileocolic resection for steroid-dependent terminal ileal Crohn's disease? A Markov analysis. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47: 2120–2130.