

Zjawiska oporności i zależności kortykosteroidowej u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Corticosteroid dependence and corticosteroid resistance in Crohn's disease

Zbigniew Śliwiński

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (6): 288–292

Słowa kluczowe: kortykosteroidy, kortykosteroidooporność, kortykosteroidozależność, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Key words: corticosteroids, corticosteroid-resistance, corticosteroid-dependence, Crohn's disease.

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Śliwiński, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. 605 595 529, e-mail: zbigniewsliwinski@gmail.com

Streszczenie

Od ok. 50 lat kortykosteroidy (KS) są lekami stosowanymi w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Część chorych nie odpowiada na terapię, a inni, którzy odpowiadają na nią, stają się zależni od tego leku. W artykule omówiono pokrótce mechanizmy działania KS oraz możliwe podstawy molekularne występowania zjawiska oporności i zależności od KS. Przedstawiono także aktualne możliwości leczenia chorych kortykosteroidoopornych i kortykosteroidozależnych.

Abstract

Corticosteroids (CS) have been used over 50 years to treat patients with inflammatory bowel disease. Fraction of patients do not respond to CS, and others responding to treatment come to dependence on this drug. In this paper the mechanisms of CS action were briefly discussed and possible molecular causes of CS-resistance and CS-dependence proposed.

Wstęp

Kortykosteroidy (KS) są starą grupą leków, których wielokierunkowe działania przeciwzapalne i immunosupresyjne warunkują szerokie zastosowanie w medycynie. Pierwsze próby leczenia hormonami kory nadnerczy przeprowadzono w 1896 r., kiedy Osler zastosował je u chorego na niewydolność nadnerczy, uzyskując ewidentną poprawę kliniczną [1]. Kolejnym ważnym krokiem w historii steroidoterapii były prace reumatologa Hencka, który dowiódł znakomych efektów klinicznych hydrokortyzonu i kortyzonu w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [2]. Wreszcie w 1955 r. Truelove i Witts, stosując KS, uzyskali remisję u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) [3]. W kolejnych latach KS zastosowano w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

Definicje

Właściwie stosowane KS są wysoce skutecznymi, tanimi i generalnie bezpiecznymi lekami u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ). Chorych leczonych KS można podzielić na trzy grupy, tj. odpowiadających (kortykosteroidowrażliwość) i nieodpowiadających (kortykosteroidooporność – KSO) na leczenie KS oraz uzależnionych od ich stosowania (kortykosteroidozależność – KSZ).

Pozytywną odpowiedź na KS definiuje się jako uzyskanie wymiernej poprawy klinicznej w ciągu 30 dni stosowania prednizonu w dawce dobowej 40–60 mg lub jego odpowiednika albo poprawa kliniczna w ciężkich postaciach NChZJ podczas stosowania dużych dawek KS podawanych dożylnie przez 7–10 dni. Chorych słabo reagujących lub niereagujących na powyższą terapię kwalifikuje się do grupy KSO. Z kolei chorych, którzy pozytywnie zareagowali na KS w okresie redukcji dawek leku lub krótko po jego odstawieniu wymagali powrotu do KS w celu utrzymania stanu bez objawów choroby, określa się jako KSZ [4, 5]. Inną, prostszą definicję KSO proponują eksperci ECCO. Do tej grupy kwalifikują osoby, które mają aktywną chorobę – mimo stosowania prednizonu w dawce 0,75 mg/kg m.c./dobę przez 4 tyg. [6]. Rozpoznanie KSZ wymaga spełnienia dwóch warunków, tj. niemożności redukcji dawki dobowej KS poniżej ekwiwalentnej dawki 10 mg

prednizolonu lub budezonidu poniżej 3 mg w ciągu 3 mies. od początku steroidoterapii bez uniknięcia nawrotu aktywnej choroby lub nawrotu choroby w czasie 3 mies. od zaprzestania steroidoterapii.

Zjawiska KSO i KSZ występują nie tylko u osób z NChZ, ale także cierpiących na astmę oskrzelową, toczeń rumieniowaty, zapalenie naczyń i naczyń, z reakcją ostrego odrzucania przeszczepów lub w przypadku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.

Okolo 50% pacjentów z ChLC należy do grupy KSO lub KSZ w ciągu roku od momentu wdrożenia leczenia KS [7]. Z tego powodu, a także ze względu na nieskuteczność w podtrzymywaniu remisji, liczne objawy niepożądane czy też częsty brak gojenia zmian śluzówkowych, decydująca rola KS w ChLC, są przez niektórych kwestionowane.

Stosując KS, należy pamiętać o ograniczeniach klinicznych. Ich podawanie jest niemożliwe u chorych z ropniem w jamie brzusznej. Problematyczne jest także podawanie tego leku osobom z przetokami jelitowymi. Dłuższa terapia w takich sytuacjach może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem leczenia chirurgicznego [8].

Obecnie nie są znane czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi terapeutycznej na KS. Można jednak zauważyć, że zjawisko KSO występuje częściej u chorych z wcześniej wykonaną resekcją jelita, aktywnymi zmianami okołoodbytniczymi i dużym stężeniem surowiczym białka C-reaktywnego [9].

Zjawisko KSZ pojawia się z kolei częściej u palaczy, u osób z lokalizacją ChLC w obrębie jelita grubego, bez obecności zwężeń, oraz u osób, u których pierwsze objawy choroby pojawiły się w młodym wieku [10]. Chorzy, u których w ostatnich 3 latach kilkakrotnie zachodziła potrzeba stosowania KS z powodu nawrotów choroby, stają się często KSZ [11]. Z powyższych powodów obecnie głoszony jest pogląd ograniczenia terapii KS. Uważa się, że w przypadku konieczności ich stosowania częściej niż raz w roku należy rozważyć terapię alternatywną bez udziału KS [12].

Mechanizmy kortykosteroidooporności i kortykosteroidozależności

W celu wyjaśnienia przyczyn KSO i KSZ niezbędne jest poznanie mechanizmów działania KS na poziomie molekularnym. Przejrzyście mechanizmy te opisali Rhen i Cidlowski na łamach czasopisma *New England Journal of Medicine* [13]. Ujmując temat skrótowo, można wyróżnić trzy podstawowe mechanizmy działania KS, z których dwa wymagają udziału genomu, trzeci natomiast ma miejsce na poziomie błony komórkowej.

W pierwszym wypadku kortyzol wiąże się silnie z receptorem KS (KSR) znajdującym się w cytoplazmie w stanie nieaktywnym. Pozostając w kompleksie

z dwoma białkami szoku cieplnego – Hsp90 i Hsp56, KSR nie ma możliwości przedostania się do jądra komórkowego. W momencie powstania kompleksu KS-KSR zostają uwolnione białka HSP, a kompleks ulega dimeryzacji i przemieszczeniu do jądra komórkowego, gdzie wiąże się z odpowiednim regionem regulatorowym DNA. W tym momencie mamy do czynienia z dwoma mechanizmami – pozytywnym (nasilenie transkrypcji) i negatywnym (hamowanie transkrypcji) [14]. Dotychczas nie wyjaśniono, kiedy występuje efekt pozytywny, a kiedy negatywny. W przypadku regulacji pozytywnej dochodzi do zwiększenia syntezy lipokortyny 1, hamującej fosfolipazę A2 [15], oraz endonukleaz nasilających apoptozę komórek zapalnych (limfocytów, eozynofili, mastocytów). Regulacja negatywna prowadzi z kolei do zahamowania syntezy niektórych mediatorów zapalenia, syntazy tlenu azotu i endoteliny [16]. Kolejny mechanizm działania KS polega na interakcji między kompleksem KS-KSR oraz fragmentem łańcucha DNA kodującym NF- κ B. Zahamowanie transkrypcji NF- κ B doprowadza do represji białek prozapalnych. Wydaje się, że ta druga droga jest uruchamiana w przypadku mniejszego stężenia KS. Ważniejszym mechanizmem hamowania cytokin prozapalnych jest jednak proces inaktywacji cytokin przez KS w mechanizmie pozagenetycznym. Kompleks KS-KSR ma bowiem wpływ na wiele etapów syntezy cytokin prozapalnych. Synteza cytokin prozapalnych pozostaje pod kontrolą czynników transkrypcyjnych, takich jak AP-1 (białko aktywujące 1), NF- κ B, CREB (białko wiążące element odpowiedzi na cAMP). Kompleks KS-KSR inaktywuje wyżej wymienione czynniki transkrypcyjne, co uniemożliwia ich łączenie się z odpowiednim fragmentem DNA odpowiedzialnym za syntezę cytokin [17]. W ten sposób dochodzi do hamowania cytokin kontrolowanych przez NF- κ B, czyli IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, ICAM-1, e-selektyny, VCAM oraz cyklooksygenazy 2 [17]. Inaktywacja AP-1 może z kolei prowadzić do zmniejszenia syntezy IL-2. Jeszcze innym mechanizmem działania przeciwzapalnego KS jest destabilizacja mRNA cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-8 czy INF- γ [18, 19].

Zjawiska KSO i KSZ mają prawdopodobnie charakter wieloczynnikowy. Jednym z nich jest brak możliwości lub osłabienie zdolności wiązania się KS z receptorami. Innym zjawiskiem może być genetycznie uwarunkowana oporność na leki, wynikająca z obecności na powierzchni błony komórkowej komórek nabłonkowych pompy P-glikoproteinowej 170. Pompa ta, będąc produktem genu *MDR-1*, aktywnie transportuje różne związki z wnętrza komórki na zewnątrz, zmniejszając tym samym ich stężenie wewnątrzkomórkowe [20]. Substratami tej pompy, jak stwierdzono w badaniach *in vitro*, są cyklosporyna [21], metotreksat [22] i KS [23, 24]. Odno-

towano również, że pacjenci z ChLC i WZJG, którzy nie reagowali na farmakoterapię, w tym na KS, i wymagali interwencji chirurgicznej, odznaczali się wyższą ekspresją pompy P-glikoproteinowej 170 [25].

Kortykosteroidooporność może być również pochodną zmian w powinowactwie receptorowym. Ekstremalnym przykładem takiej sytuacji jest rodzinnie uwarunkowana oporność na KS, która jest rzadkim schorzeniem, charakteryzującym się dużym stężeniem kortyzolu przy braku objawów zespołu Cushinga. Ta sytuacja kliniczna jest wynikiem mutacji genu kodującego receptor dla KS [26–28].

Kolejny mechanizm, który należy wziąć pod uwagę, to zaburzenia w metabolizmie KS. Dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 2 przekształca kortyzol do nieaktywnego metabolitu. Modulacja działania tego enzymu, obecnego w nabłonku jelitowym, może wpływać na efekty biologiczne KS. Wykazano, że TNF- α – kluczowa cytokina w etiopatogenezie NChZJ – pobudza aktywność powyższego enzymu [29].

Ważnym elementem warunkującym odpowiedź na KS może być także udział różnych izoform KSR. Stosunkowo dobrze jest poznana rola izoform α i β , w mniejszym natomiast stopniu niedawno wykrytej izoformy γ [30]. Dominującym i fizjologicznie aktywnym receptorem jest KSR- α , w przeciwieństwie do izoformy β niewiążącej KS [31, 32]. Większe stężenia mRNA izoformy KSR- β wykryto u 83% chorych na WZJG wykazujących KSO w porównaniu z 9% u chorych odpowiadających na KS [33]. Z jednej strony, obserwacja ta może sugerować, że obecność izoformy β jest powiązana z KSO, z drugiej natomiast, izoforma β jest obecna w bardzo małych ilościach (< 0,2%), dlatego może być bardziej markerem niż przyczyną KSO. Innym potencjalnym mechanizmem tłumaczącym KSO mogą być nieprawidłowości w wiązaniu kompleksu KS-KSR z DNA [34]. Istnieją wreszcie prace wskazujące na istotny udział IL-2 w rozwoju KSO [35, 36].

Postępowanie w kortykosteroidooporności i kortykosteroidozależności

Powszechnie stosowanym lekiem, mającym jednak umiarkowane (WZJG) lub wątpliwe (ChLC) znaczenie w terapii ciężkich zaostrzeń NChZJ, jest mesalazyna. Nasuwa się pytanie, czy zastosowanie znacznie większych niż tradycyjnie dawek tego leku może zastąpić KS. Takie postępowanie przyniosło dobre efekty u chorych na WZJG [37, 38], nie ma natomiast dowodów, aby było ono skuteczne w ChLC.

Kolejnym lekiem, który należałoby wziąć pod uwagę, jest cyklosporyna. W badaniu wykonanym w 1989 r. potwierdzono jej skuteczność w porównaniu z placebo u osób z ChLC wykazujących KSO lub nietolerujących

KS. Skuteczność ta wyrażała się istotnym zmniejszeniem punktacji CDAI u 59% chorych otrzymujących cyklosporynę w porównaniu z 32% chorych stosujących placebo [39]. Niestety, w kolejnym badaniu zdolność cyklosporyny do podtrzymania remisji ChLC była mniejsza niż placebo [40]. Z tego też powodu oraz ze względu na objawy niepożądane cyklosporyna nie znalazła miejsca w leczeniu pacjentów KSO z ChLC.

Lekami, które mogą zastąpić KS, są analogi purynowe – azatiopryna i 6-merkaptopuryna. Negatywną ich cechą jest to, że osiągają one pełną aktywność farmakologiczną po ok. 3 mies. od początku stosowania. Fakt ten nie pozwala na ich stosowanie w leczeniu ciężkich postaci NChZJ. W analizie Cochrane stwierdzono, że jednorazowa rezygnacja z podania KS u chorych leczonych azatiopryną jest możliwa w co 3. przypadku. Z kolei tylko raz na 19 terapii analogami purynowymi występowały objawy niepożądane zmuszające do odstawienia leku.

Lekiem użytecznym u osób z ChLC wykazujących KSO lub KSZ jest metotreksat (MTX). Lek ten w dawkach 25 mg i 15 mg/tydz. przynosi dobre efekty kliniczne. U pacjentów z ChLC niereagujących na prednizolon stosowany przez 3 mies. uzyskano po 16 tyg. domięśniowej podaży MTX w dawce 25 mg/tydz. remisję w 39,4% przypadków (19,1% w grupie placebo). Podczas przewlekłego podawania MTX w dawce podtrzymującej 15 mg/tydz. remisja utrzymywała się przez 40 tyg. u 65% chorych (39,1% w grupie placebo) [41, 42]. Wydaje się, że MTX jest w Polsce zbyt rzadko stosowany u chorych z KSO, zwłaszcza w ChLC.

Rola przeciwciał przeciwko TNF- α w kortykosteroidooporności

Lekami, które mogą wyeliminować potrzebę stosowania KS, zwłaszcza u chorych z KSO i KSZ, są tzw. leki biologiczne, do których zalicza się peptydy rekombinowane, terapię genową, przeciwciała monoklonalne, izolaty tkankowe i krwiopochodne. Obecnie największe nadzieje wiąże się z przeciwciałami przeciw TNF- α i cząsteczkom adhezyjnym. W tym roku uptynęło 10 lat od wprowadzenia do kliniki przeciwciał przeciwko TNF- α (infliksymb). Pozycja infliksymbu, adalimumabu i w mniejszym stopniu certolizumabu w leczeniu ChLC jest obecnie silnie ugruntowana zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Lek ten stosuje się powszechnie u chorych z przetokami jelitowymi i u pacjentów opornych na tradycyjne leczenie KS.

Dotychczas stosowano koncepcję leczenia *step-up*, w której na szczycie piramidy terapeutycznej umieszczono interwencję chirurgiczną, tuż poniżej znajdowała się terapia biologiczna stosowana w przypadku niewydolności tradycyjnych metod farmakologicznych [43]. Ostatnio jednak zaczyna zwyciężać koncepcja *top-*

-down, która prezentuje pogląd, że lepsze jest rozpoczęcie terapii od infliksymabu niż traktowanie terapii biologicznej jako ostatecznej deski ratunku [46]. Wyższość *top-down* (od początku infliksymab + azatiopryna) nad *step-up* (kolejne wprowadzanie KS, azatiopryny i infliksymabu) sugeruje badanie kliniczne z randomizacją (bez podwójnego zaślepienia), w którym w grupie chorych leczonych *step-up* remisja po 6 i 12 mies. stosowania infliksymabu wynosiła odpowiednio 48 i 64%. W grupie chorych leczonych *top-down* remisja w tych samych punktach czasowych wynosiła 75 i 77% [44]. Badanie to wskazuje, że KS w ChLC mogą być wyeliminowane, a infliksymab (prawdopodobnie też inne leki działające w podobny sposób) jest w stanie zmienić naturalną historię choroby.

W Polsce terapia biologiczna powoli toruje sobie drogę jako leczenie z wyboru u chorych z KSO i KSZ. W Wielkiej Brytanii od 2002 r. infliksymab zaleca się chorym wykazującym KSO i obecnie jest najskuteczniejszą metodą postępowania w tej grupie osób.

Piśmiennictwo

1. Farmakoterapia chorób alergicznych. Chyrek-Borowska S, Wiśniewski K (red.). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1989; 67-8.
2. Orłowski W. Nauka o chorobach wewnętrznych. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1989; 178-213.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041-8.
4. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. GUT 1994; 35: 360-2.
5. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974; 1: 1067-70.
6. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006; 55 (Suppl 1): i1-15.
7. Irving PM, Geary MP, Sparrow RB, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 313-29.
8. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut 2006; 55 (Suppl. 1): 136-58.
9. Gelbmann CM, Rogler G, Gross V, et al. Prior bowel resections, perianal disease and high disease activity index are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1438-45.
10. Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 821-5.
11. Brignola C, De Simone G, Belloli C, et al. Steroid treatment in active Crohn's disease a comparison between two regimen of different duration. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8: 465-8.
12. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006; 55 (Suppl 1): i16-35.
13. Rhen T, Cidlowski J. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353: 1711-23.
14. Luisi BF, Xiu WX, Otwinowski Z, et al. Crystallographic analysis of the interactions of the glucocorticoid receptor with DNA. Nature 1991; 352: 497-505.
15. Ambrose MP, Hunningake GW. Corticosteroids increase lipocortin 1 in alveolar epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 1990; 3: 349-53.
16. Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. QJM 1995; 88: 455-68.
17. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. Eur Resp J 1998; 12: 221-34.
18. Zitnik RJ, Whiting N, Elias JA. Glucocorticoid inhibition of interleukin-1 induced interleukin 6 production by human lung fibroblasts evidence for transcriptional and post-transcriptional regulatory mechanisms. Am J Respir Cell Mol Biol 1994; 10: 643-50.
19. Peppel K, Vinci JM, Baglioni C. The AU-rich sequences in the 3 untranslated region mediate the increased turnover of interferon mRNA induced by glucocorticoids. J Exp Med 1991; 173: 349-55.
20. Endicott JA, Ling V. The biochemistry of P-glycoprotein mediated multidrug resistance. Annu Rev Biochem 1989; 58: 137-71.
21. Chaudhary PM, Mechetner EB, Roninson IB, et al. Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. Blood 1992; 80: 2735-9.
22. Norris MD, De Graaf D, Haber M, et al. Involvement of MDR-1 P-glycoprotein in multifactorial resistance to methotrexate. Int J Cancer 1996; 65: 613-9.
23. Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol aldosterone and dexamethasone, but not progesterone. J Biol Chem 1992; 267: 24248-52.
24. Bourgeois S, Gruol DJ, Newby RF, Rajah FM. Expression of an mdr gene is associated with new form of resistance to dexamethasone induced apoptosis. Mol Endocrinol 1993; 7: 840-51.
25. Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. Gastroenterology 2000; 118: 279-88.
26. Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. J Clin Invest 1991; 87: 680-6.
27. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, et al. Familial glucocorticoid resistance cause by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 683-9.
28. Malchoff DM, Brufski A, Reardon GI, et al. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. J Clin Invest 1993; 91: 1918-25.
29. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, et al. Modulation of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. J Bone Miner Res 2001; 16: 1037-44.

30. Hori T, Watanabe K, Mizaoka M, et al. Expression of mRNA for glucocorticoid receptors in peripheral blood mononuclear cells of patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1070-7.
31. Schlaghecke R, Kornely E, Wollenhaupt J, Specker C. Glucocorticoid receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 740-4.
32. Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 559-65.
33. Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *Gastroenterology* 2000; 119: 1178-9.
34. Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, et al. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid resistant asthma. *J Immunol* 1995; 154: 3500-5.
35. Kam JC, Szefer SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151: 3460-6.
36. Goleva E, Kisich KO, Leung DY. A role of STAT5 in the pathogenesis of IL-2 induced glucocorticoid resistance. *J Immunol* 2002; 169: 5934-40.
37. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed release oral mesalamine AT 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
38. Marakhuski Y, Fixa B, Holomán J, et al. A double blind dose escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 133-40.
39. Brynskow J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo controlled double blind randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-50.
40. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-51.
41. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. North American Crohn's Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
42. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al.; North American Crohn's Study Group. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
43. Panaccione R, Rutgeerts P, Sanborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-88.
44. Haens GR, Baert F, van Assche G, et al. Better outcomes with potent top-down induction therapy in recent onset Crohn's disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl 7): A17.