

Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology

Piotr Eder¹, Michał Łodyga², Liliana Łykowska-Szuber¹, Witold Bartnik³, Marek Durlik⁴, Maciej Gonciarz⁵, Maria Kłopocka⁶, Krzysztof Linke¹, Ewa Małecka-Panas⁷, Piotr Radwan⁸, Grażyna Rydzewska²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

⁵Oddział Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Barbary w Sosnowcu

⁶Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Centrum Endoskopii Zabiegowej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁷Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁸Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Prz Gastroenterol 2013; 8 (1): 1–20
DOI: 10.5114/pg.2013.34176

Słowa kluczowe: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, endoskopia, mesalazyna, tiopuryny, leki anti-TNF.

Key words: ulcerative colitis, endoscopy, mesalazine, thiopurines, anti-TNF.

Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Eder, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 13 43, faks: +48 61 869 16 86, e-mail: piotr.eder@op.pl

Streszczenie

Przedstawione opracowanie zawiera 38 zaleceń dotyczących diagnostyki, rozpoznawania i leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych. Każde zalecenie zostało poddane głosowaniu członków Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poszczególne wytyczne oceniano w pięciopunktowej skali, gdzie A oznacza pełną akceptację treści danego zalecenia, B – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz E – odrzucenie w całości. Wyniki głosowania wraz z komentarzem zostały umieszczone przy każdym zaleceniu.

Abstract

This paper discusses 38 statements on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis in adults. Treatment statements report recommendations on medical treatment and surgery. The members of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology voted on the statements using a 5-grade score, where A meant total approval, B approval with any exception, C approval with serious exception, D disapproval with any exception and E total disapproval. Results of the voting are presented with a brief comment on each statement.

Wstęp

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Uważa się, że w etiopatogenezie WZJG istotną rolę odgrywają zaburzenia immunologiczne u osób predysponowanych genetycznie, narażonych na wpływ czynników środowiskowych, niemniej jednak szczegóły tych zjawisk nie są dobrze poznane [1]. Choroba ta dotyczy zazwyczaj ludzi młodych – szczyt zachorowań przypada między 20. a 40. rokiem życia. Zapadalność na WZJG w Europie wynosi około 10 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie. Wiele danych epidemiologicznych pokazuje, że częstość występowania tego schorzenia w ostatnich latach wzrasta [1–3].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłym i rozlanym procesem zapalnym dotyczącym błony śluzowej jelita grubego. Charakterystyczną cechą jest ciągłość zmian zapalnych rozpoczynających się od odbytnicy. Mogą więc one dotyczyć odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy. Choroba jest nieuleczalna, w jej przebiegu występują naprzemiennie okresy zaostrzeń i remisji [1, 3]. Najczęstszym objawem WZJG jest biegunka z domieszką świeżej krwi. W ciężkim rzucie choroby liczba wypróżnień może wynosić kilkadziesiąt na dobę. Mogą temu towarzyszyć bóle brzucha, gorączka, odwodnienie, niedożywienie i objawy niedokrwistości. U części pacjentów występują ponadto tzw. objawy i powikłania pozajelitowe, obejmujące najczęściej zmiany stawowe oraz skórne. Rzadkim, ale źle rokującym powikłaniem pozajelitowym WZJG jest pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC). U pacjentów z WZJG zwiększone jest także ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Leczenie przyczynowe WZJG nie jest znane. Oprócz farmakoterapii, bardzo ważną rolę w terapii WZJG odgrywa leczenie chirurgiczne [1, 3, 4].

Niniejsze opracowanie stanowi kontynuację zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych w NChZJ powstałych z inicjatywy i pod patronatem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Podobnie jak opublikowane

w 6. zeszycie *Przeglądu Gastroenterologicznego* w 2012 roku zalecenia dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), niniejszy dokument ma na celu uaktualnienie i upowszechnienie wiedzy na temat nowoczesnych zasad diagnozowania, leczenia i nadzoru nad chorymi z WZJG [5]. Wytyczne uwzględniają także zalecenia *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), w zmodyfikowanej i dostosowanej do polskich realiów wersji [6–8].

Metodologia

Niniejsze opracowanie zawiera 38 stwierdzeń dotyczących objawów, kryteriów rozpoznania oraz postępowania terapeutycznego w WZJG. Są one oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych oraz zaleceniach ekspertów. Stopień akceptacji przedstawionych stwierdzeń oceniono na podstawie głosowania Grupy Roboczej powołanej przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poziom poparcia dla każdego stwierdzenia wyrażono w pięciostopniowej skali przedstawionej w tabeli I.

Definicje

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych: zapalenie odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronną WZJG (E2 – zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać z zajęciem całego jelita grubego (E3 – zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego) [6, 9].

Ocena aktywności WZJG powinna się opierać zarówno na kryteriach klinicznych, jak i endoskopowych. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji i skal zmodyfikowana skala Mayo uwzględniła oba wymienione powyżej elementy i jest coraz powszechniej używana do oceny aktywności WZJG (tab. II) [6, 10, 11].

Według kryteriów ECCO ciężki rzut WZJG jest zdefiniowany jako obecność 6 lub więcej luźnych wypróżnień z krwią na dobę (kryterium obowiązkowe) **oraz** tachykardii (> 90/min) lub podwyższonej temperatury ciała (> 37,8°C), lub niedokrwistości (stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl), lub podwyższonego odczynu Biernackiego – OB > 30 mm/godzinę.

Wczesny nawrót to nawrót dolegliwości, który nastąpił w ciągu 3 miesięcy od momentu osiągnięcia remisji WZJG [6].

Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon [6, 12].

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na predni-

Tabela I. Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami
Table I. Score used for voting on the statements

Kategoria	Poziom poparcia
A	akceptacja w całości
B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
E	odrzućcie w całości

Tabela II. Zmodyfikowana skala Mayo służąca do oceny aktywności WZJG (www.gastrojournal.org) [10, 11]
Table II. The modified Mayo score in the assessment of the activity of ulcerative colitis (www.gastrojournal.org) [10, 11]

Punktacja	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	prawidłowa	1–2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3–4 wypróżnienia na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	5 i więcej wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta
Krwawienie z jelita grubego	brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krwawienie w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie krwią
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	brak siatki naczyniowej, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarska (ocena subiektywna – uwzględnia głównie obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie chorego, wynik badania przedmiotowego)	stan prawidłowy	łagodne nasilenie objawów	choroba o średniej aktywności	ciężka postać choroby
Interpretacja: a) 0 – remisja choroby b) 1–4 – łagodna postać choroby c) 5–8 – choroba o średniej aktywności d) 9–12 – ciężki rzut WZJG				

zolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów [6, 12].

Oporność na leczenie immunosupresyjne oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę) [6].

Diagnostyka

**1. Rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) opiera się na obrazie klinicznym, wynikach badań endoskopowych (kolonoskopii, a u pacjentów z ciężkim rzutem choroby rektoskopii) oraz obrazie histologicznym.
A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%**

Nie istnieje złoty standard w diagnostyce WZJG. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków. W okresie zaostrzeń stwierdza się biegunki (najczęściej z obecnością krwi), bóle brzucha, spadek masy ciała. Mogą także występować objawy pozajelitowe: stawowe,

skórne, oczne, wątrobowe i naczyniowe. W rzucie ciężkim pojawia się zazwyczaj gorączka lub stan podgorączkowy, tachykardia, wzdęcia i bolesność jamy brzusznej w badaniu palpacyjnym [13, 14].

Kolejnym ważnym elementem w diagnostyce WZJG są badania endoskopowe. W rzucie ciężkim choroby zaleca się badanie rektoskopowe. Kolonoskopia w tym przypadku nie powinna być wykonywana ze względu na duże ryzyko perforacji. Najbardziej typową cechą endoskopową WZJG jest ciągłość zmian zapalnych jelita, które rozpoczynają się od odbytnicy i postępują w kierunku proksymalnym, z wyraźnie zaznaczoną granicą pomiędzy zmienioną zapalnie i zdrową błoną śluzową. W fazie zaostrzenia WZJG w obrazie endoskopowym stwierdza się zaczerwienienie błony śluzowej i granulowanie z zatartym rysunkiem naczyniowym, możliwe jest krwawienie kontaktowe, samoistne, a także nadżerki. U osób z ciężkim rzutem choroby występują ponadto owrzodzenia, krew, śluz i ropna wydzielina w świetle jelita. W fazie gojenia mogą być obecne polipy zapalne, wygładzenie haustracji i zanik siatki naczyniowej. W okresie remisji błona śluzowa jelita może wyglądać prawidłowo [15–19].

Podczas badań endoskopowych zaleca się pobranie wycinków do badania histopatologicznego. Ocena histopatologiczna jest konieczna do postawienia wstępnej diagnozy, oceny aktywności choroby oraz oceny wewnątrznowotworowego nowotworzenia (dysplazji) w nadzorze onkologicznym.

2. Naciek plazmocytarny w okolicy dna krypt jelitowych, zaburzenie architektoniki krypt i ropnie kryptowe należą do cech mikroskopowych sugerujących rozpoznanie WZJG. Nie są to jednak cechy patognomoniczne dla WZJG, a ich brak nie wyklucza tego rozpoznania.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W celu ustalenia rozpoznania WZJG należy pobrać wycinki z pięciu części jelita grubego, w tym z odbytnicy. Do każdej próbki konieczne jest dołączenie rzetelnych informacji o wieku pacjenta, przebiegu choroby, obrazie endoskopowym oraz sposobie dotychczasowego leczenia.

Naciek plazmocytarny w okolicy dna krypt stwierdza się wcześniej w przebiegu choroby u 38–100% pacjentów i może on być pomocny w różnicowaniu WZJG z zapaleniami infekcyjnymi jelita. Naciek ten jest największy w odbytnicy i zmniejsza się w kierunku proksymalnym [20].

Zaburzenia architektoniki krypt występują u 83–93% pacjentów z WZJG [21, 22]. Niemniej jednak są one rzadko obecne u pacjentów z wczesnym stadium choroby [20]. Na podstawie analizy badań klinicznych uważa się, że powstają one średnio nie wcześniej niż w 16–30 dni od początków zaostrzenia. W fazie remisji zaburzenia architektoniki mogą się cofnąć lub pozostać na trwałe [23, 24].

Opisane powyżej cechy typowe dla WZJG nie są stwierdzane u wszystkich pacjentów z tą jednostką chorobową. Do grup, w których one nie występują, należą osoby, u których wykonuje się badania w bardzo krótkim czasie od pojawienia się objawów, osoby z nietypową odpowiedzią immunologiczną (dzieci poniżej 12 lat lub pacjenci z PSC), a także osoby leczone.

Obecność ropni kryptowych jest cechą typową dla WZJG, jednak naciek neutrofilowy w kryptach stwierdza się także w infekcyjnych chorobach jelita oraz innych typach zapaleń jelita grubego. Ropni kryptowych nie obserwuje się w okresie remisji WZJG [25].

3. U każdego chorego, u którego podejrzewa się WZJG, należy przeprowadzić diagnostykę eliminacyjną innych chorób o podobnym przebiegu klinicznym (głównie wybranych chorób infekcyjnych, chorób rozrostowych).

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W przypadku podejrzenia WZJG konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej. W pierwszej kolejności powinno się wykluczyć wybrane choroby infekcyjne przewodu pokarmowego.

Należy przede wszystkim pamiętać o możliwości zakażenia toksynotwórczym szczepem *Clostridium diffi-*

cile. W diagnostyce tej infekcji rekomendowane jest w pierwszej kolejności wykonanie przesiewowego badania dehydrogenazy glutaminianowej (GDH), a następnie, w przypadku dodatniego wyniku, oznaczenie obecności toksyn A i B w stolcu. W razie uzyskania ujemnego wyniku toksyn i dodatniego wyniku GDH zaleca się wykonanie posiewu kału [26].

W ramach diagnostyki różnicowej należy także wykonać posiewy stolca w kierunku *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* 0157:H7, *Salmonella/Shigella*. Wskazane jest przeprowadzenie oceny mikroskopowej świeżej próbki stolca w kierunku amebiazy (*Entamoeba histolytica*) [6].

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę również popromienne i niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, zmiany polekowe, a także raka jelita grubego. W tych przypadkach istotne znaczenie ma wywiad lekarski oraz badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej [6].

4. Badania laboratoryjne, takie jak: stężenie białka C-reaktywnego w surowicy (C-reactive protein – CRP) i/lub kalprotektyny w kale, elektrolitów, morfologia krwi obwodowej, parametry oceniające gospodarkę żelazem i parametry cholestazy, powinny być wykonane na początku u każdego pacjenta z podejrzeniem WZJG.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W diagnostyce WZJG rekomenduje się oznaczenie morfologii krwi obwodowej, stężenia CRP, elektrolitów (Na, K), parametrów gospodarki żelazem (Fe, TIBC, ferrytyny) oraz parametrów funkcji wątroby i cholestazy (ALT, AST, GGTP, fosfatazy zasadowej, bilirubiny) [14].

W ostatnich latach pojawiły się także możliwości oceny aktywności stanu zapalnego w obrębie śluzówki jelita poprzez badania stolca. Najlepiej zbadanym markerem w tym zakresie jest kalprotektyna. Stanowi ona nie tylko doskonały nieinwazyjny parametr w ocenie aktywności zapalenia w obrębie jelita grubego, lecz także może służyć do oceny odpowiedzi na leczenie oraz ograniczyć stosowanie inwazyjnych metod endoskopowych [27].

Parametry stanu zapalnego oceniane we krwi mogą pozostawać prawidłowe w przypadku łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby o lokalizacji w dystalnym odcinku jelita.

5. Badania mikrobiologiczne stolca powinny być wykonane u każdego chorego z ciężkim rzutem WZJG i/lub opornym na leczenie przebiegiem choroby.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

U pacjentów z ciężkim rzutem WZJG i/lub opornym na leczenie przebiegiem choroby powinny być wykonane badania mikrobiologiczne w kierunku infekcji toksynotwórczym szczepem *C. difficile* oraz wirusem cytomegalii (*cytomegalovirus* – CMV) [6].

Nie zaleca się badania w kierunku *C. difficile* u wszystkich pacjentów z WZJG. Częstość występowania infekcji *C. difficile* zwiększa się u pacjentów hospitalizowanych, szczególnie takich, którzy są poddani antybiotykoterapii. Wiąże się to z gorszą odpowiedzią na leczenie oraz większą śmiertelnością. Zwłaszcza więc w tej grupie chorych powinno być rozważone wykonanie badań w kierunku zakażenia *C. difficile* [26].

Infekcję CMV należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów z ciężkim i opornym rzutem choroby, którzy są lub byli leczeni immunosupresyjnie. Nie ma ustalonej optymalnej metody identyfikacji tej infekcji u pacjentów z WZJG. Wydaje się, że najlepsza jest jednak identyfikacja CMV DNA za pomocą metod molekularnych (*polymerase chain reaction* – PCR) [28].

6. Kolonoskopia wirtualna (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) nie jest zalecana w diagnostyce WZJG.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Dysponujemy niewielką liczbą badań na temat przydatności tej metody w diagnostyce WZJG. Dane wynikające z dotychczas przeprowadzonych obserwacji wskazują na brak przydatności kolonoskopii wirtualnej w ocenie takich zmian, jak nadżerki oraz płaskie polipy. Ze względu na te ograniczenia nie jest ona zalecana w diagnostyce WZJG [29, 30].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie WZJG obejmuje farmakoterapię oraz leczenie chirurgiczne. Istotna z praktycznego punktu widzenia jest indywidualizacja terapii, czyli dostosowanie formy i stopnia agresywności leczenia do danego chorego. Duże znaczenie ma ocena aktywności choroby z uwzględnieniem zarówno danych klinicznych (badanie podmiotowe i przedmiotowe), jak i obrazu endoskopowego. Dla formy stosowanej terapii ważne jest też ustalenie zasięgu zmian zapalnych w jelicie grubym. Leczenie zaostrzeń WZJG o aktywności małej do średniej może się odbywać w warunkach ambulatoryjnych pod ścisłym nadzorem lekarskim. Chorzy z ciężkim rzutem WZJG powinni być hospitalizowani. W przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu nie należy zwlekać z podjęciem leczenia operacyjnego [7].

Kolejnym ważnym elementem, który należy uwzględnić podczas planowania strategii terapeutycznej u danego chorego, jest obecność czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, takich jak częste zaostrzenia, ciężkość

zaostrzeń WZJG w przeszłości, konieczność stosowania steroidów w celu osiągnięcia remisji, młody wiek w momencie rozpoznania choroby czy duży zasięg zmian chorobowych [7, 31, 32].

Czynniki, które mogą wpływać na ryzyko zaostrzenia WZJG u chorych w remisji klinicznej, nie są całkowicie poznane. Są dane sugerujące, że stres środowiskowy, a także niektóre leki (głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki) mogą zwiększać to ryzyko. Wykazano ponadto, że ryzyko zaostrzenia WZJG może wzrastać nawet pięciokrotnie u chorych nieprzestrzegających zaleceń lekarskich i stosujących przepisane leki nieregularnie [7, 33–35].

7. Celem leczenia jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Pomocnym badaniem w monitorowaniu skuteczności leczenia jest ocena stężenia kalprotektyny w stolcu.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W świetle aktualnej wiedzy definicja remisji WZJG powinna obejmować zarówno brak objawów chorobowych, jak i wygojenie się zmian zapalnych. Czas trwania remisji u pacjentów, u których stwierdza się osiągnięcie obu wymienionych wyżej celów terapeutycznych, jest istotnie dłuższy [7, 36]. Brakuje jednak obecnie jednoznacznych kryteriów mogących służyć ocenie tak rozumianej remisji. Według opinii Grupy Roboczej najbardziej przydatna w omawianym zakresie może być zaproponowana zmodyfikowana skala Mayo (tab. II) [10, 11].

Jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane [7]. Nie zaleca się wielokrotnego powtarzania steroidoterapii oraz przewlekłego stosowania nawet małych dawek steroidów. Badaniem przydatnym w monitorowaniu skuteczności leczenia WZJG jest ocena stężenia kalprotektyny w stolcu, które dobrze odzwierciedla nasilenie zmian zapalnych w jelicie grubym [6, 37]. Ocena stężenia kalprotektyny w stolcu jest pomocna zwłaszcza u chorych z rozpoznaniem WZJG, u których badanie to wykonywano wcześniej w fazie zaostrzenia i następnie po osiągnięciu remisji.

8. Zapalenie odbytnicy.

W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy stosowane doodbytniczo.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W przypadku zmian zapalnych ograniczonych do odbytnicy należy maksymalnie wykorzystać możliwość stosowania leków o działaniu miejscowym w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna w dawce co najmniej 1 g/dobę w WZJG o aktywności od małej do średniej. W razie jej nieskuteczności lub w przypadku cięższego przebiegu choroby należy obok terapii miejscowej mesalazyną zastosować preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) także w postaci doustnej. Jeśli taka terapia nie jest skuteczna, lekami alternatywnymi są steroidy stosowane doodbytniczo (czopki, pianki doodbytnicze) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA [7, 38].

9. Postać lewostronna.

W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewek lub pianek doodbytniczych.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W postaci WZJG o lewostronnej lokalizacji zmian chorobowych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest zastosowanie mesalazyny w formie wlewek doodbytniczych (względnie pianek doodbytniczych) w dawce co najmniej 1 g/dobę oraz doustnych preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce dobowej co najmniej 2 g (terapia łączona). Udowodniono, że takie postępowanie jest skuteczniejsze niż terapia wyłącznie preparatem doustnym lub doodbytniczym. Lekiem alternatywnym dla doodbytniczych preparatów mesalazyny w wybranych przypadkach mogą być steroidy doodbytnicze w postaci wlewek lub pianki (hydrokortyzon, budezonid) [7, 38–41].

W przypadku nieskuteczności takiego postępowania należy zastosować steroidy o działaniu układowym w połączeniu z preparatami 5-ASA.

10. Postać z zajęciem całego jelita grubego.

W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (*pancolitis*) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę.

A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Lekami pierwszego wyboru w tej postaci WZJG są sulfasalazyna bądź mesalazyna w dawce dobowej co najmniej 3 g. Niezwykle ważnym zagadnieniem w odniesieniu do stosowania dużych dawek mesalazyny doustnie jest optymalizacja terapii w celu poprawy przestrzegania przez chorych zaleconych dawek leku (tzw. *compliance*). Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach wynika (badanie PODIUM, MOTUS), że przyjmowanie mesalazyny w jednej lub dwóch dawkach dobowo (zamiast w czterech dawkach) może zwiększać *compliance*, a także prowadzić do porównywalnych lub lepszych efektów terapeutycznych (poprawa gojenia śluzówkowego, krótszy czas do osiągnięcia remisji) [42, 43].

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie preparatami 5-ASA u chorych z zajęciem całego jelita grubego postępowaniem z wyboru jest zastosowanie steroidów o działaniu układowym w połączeniu z preparatami 5-ASA.

11. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

12. W przypadku wystąpienia zjawiska steroido-oporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.).

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Każdy pacjent po osiągnięciu remisji z zastosowaniem preparatów 5-ASA i/lub steroidów powinien być leczony podtrzymująco. Lekami pierwszego wyboru są sulfasalazyna lub mesalazyna (doustnie i/lub doodbytniczo). Standardowa dobową dawką podtrzymującą wynosi 2 g. Także w tym przypadku można rozważyć stosowanie preparatów mesalazyny w pojedynczej dobowej dawce w celu zwiększenia *compliance* [7, 44, 45]. Lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności sulfasalazyny lub mesalazyny są tiopuryny (azatiopryna w dawce dobowej 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce dobowej 1–1,5 mg/kg m.c.) [7, 46, 47]. Skuteczność metotreksatu (MTX) jako leku podtrzymującego remisję w WZJG jest nadal przedmiotem badań; dane w tym zakresie są niejednoznaczne. Z uwagi na brak przekonujących dowodów obecnie stosowanie MTX w WZJG nie jest zalecane [7, 48].

W przypadku steroidozależności lekami z wyboru są tiopuryny. Wykazano, że takie postępowanie daje szansę na uzyskanie remisji klinicznej i endoskopowej bez konieczności stosowania steroidów. Zastosowanie MTX nie jest wskazane z powodu braku wystarczającej liczby badań w tym zakresie [7, 49].

U pacjentów niereagujących na terapeutyczne dawki steroidów (steroidooporność) należy w pierwszej kolejności wykluczyć współistnienie zakażenia CMV i toksynotwórczym szczepem *C. difficile*. Konieczne jest także wykluczenie raka jelita grubego. Jeśli zaostwienie WZJG ma aktywność małą do średniej, trzeba następnie zastosować leki z grupy tiopuryn. W przypadkach steroidooporności u chorych o ciężkim przebiegu WZJG postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków anti-TNF lub inhibitorów kalcyneuryny. Należy także rozważyć leczenie operacyjne (patrz zalecenia 14, 15) [7].

13. W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF.
A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

U chorych, u których nie udaje się uzyskać remisji wolnej od steroidów, pomimo zastosowania terapeutycznych dawek tiopuryn, a także u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane, trzeba rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF. Przed wdrożeniem takiego leczenia wskazane jest dokonanie pełnej oceny aktywności choroby, łącznie z badaniem endoskopowym jelita grubego, jeśli nie jest to przeciwwskazane, oraz mikroskopową oceną pobranych endoskopowo wycinków. Takie postępowanie ma na celu potwierdzenie aktywności choroby, a także wykluczenie powikłań (np. infekcyjnych, nowotworowych) mogących być przyczyną nieskuteczności steroidoterapii oraz leczenia immunosupresyjnego. Należy także w każdym przypadku przedyskutować z chorym możliwość podjęcia leczenia operacyjnego [7, 50].

Najwięcej danych na temat skuteczności terapeutycznej w omawianej sytuacji klinicznej dotyczy infliksymabu (IFX). Lek ten powinien być stosowany w dawce 5–10 mg/kg m.c. dożylnie w trzech dawkach indukcyjnych w tygodniach 0.–2.–6. W przypadku odpowiedzi na leczenie terapię IFX kontynuuje się podtrzymującymi wlewami leku co 8 tygodni [7, 50, 51]. Należy także podkreślić, że mamy coraz więcej danych dotyczących przydatności adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. Adalimumab stosuje się w iniekcjach podskórnych w dawce 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie [7, 52, 53].

Leczenie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

14. Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równoległe w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych.
A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Każdy chory z ciężkim rzutem WZJG powinien być leczony w warunkach szpitalnych. Na początku konieczne należy wykluczyć powikłania choroby wymagające pilnego leczenia chirurgicznego (toksyczne rozdęcie okrężnicy, perforacja jelita grubego) [6]. Trzeba także wykluczyć współistniejące zakażenia przewodu pokarmowego (głównie toksynotwórczym szczepem *C. difficile*, infekcją CMV) [54]. Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy stosowane dożylnie w dawce nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon) [7, 55]. Stosowanie większych dawek steroidów nie znajduje uzasadnienia, dawki mniejsze mogą być mniej skuteczne [56]. Jednocześnie należy wyrównywać ewentualne niedobory wodno-elektrolitowe (głównie leczenie odwodnienia, hipokaliemii). Częstą praktyką jest także podawanie parenteralnie antybiotyków (najczęściej ciprofloksacyna i metronidazol). Trzeba także zastosować profilaktyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej podawanej podskórnie, ponieważ powikłania zakrzepowo-zatorowe są jedną z głównych przyczyn śmiertelności w tej grupie chorych. Ważna dla dalszego rokowania chorego jest także ocena stanu odżywienia i wczesne wdrożenie leczenia żywieniowego (enteralnego i/lub parenteralnego). Kolejnym istotnym aspektem jest leczenie niedokrwistości polegające na podawaniu preparatów żelaza parenteralnie i/lub przetoczeniach koncentratu krwinek czerwonych [7].

15. W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.
A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Skuteczność wysokodawkowej steroidoterapii dożylniej można wstępnie ocenić już w 3.–4. dobie. U chorych z częściową odpowiedzią kliniczną można kontynuować takie leczenie, jednak nie dłużej niż 7–10 dni. Powyżej tego okresu uzyskanie remisji klinicznej jest mało prawdopodobne, a zwiększa się istotnie liczba powikłań. Wzrasta także śmiertelność okołoperacyjna chorych poddanych wówczas kolektomii [7, 56, 57].

W przypadku nieskuteczności klinicznej steroidoterapii (ocenianej w 3.–4. dobie) należy rozważyć tzw. terapię ratunkową. Polega ona na zastosowaniu IFX dożylnie w pojedynczej dawce 5–10 mg/kg m.c. lub cyklosporyny dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c. przez 4–7 dni (wyjątkowo innego inhibitora kalcyneuryny – takrolimusu) [7, 58–61]. Przedmiotem dyskusji pozostaje wybór leku w ramach omawianej terapii ratunkowej. Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę IFX czy cyklosporyny. Wydaje się, że skuteczność obu leków jest zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (IFX – głównie powikłania infekcyjne; cyklosporyna – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, infekcje oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą IFX jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Eksperci ECCO wskazują również na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem IFX w NChZJ, wynikającego z powszechności leczenia anty-TNF w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania IFX może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie i leczenie ewentualnych działań niepożądanych po IFX w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia cyklosporyną [7, 62, 63].

Niezależnie od tego, jaki lek został zastosowany w ramach terapii ratunkowej, brak poprawy klinicznej po kolejnych 4–7 dniach jest wskazaniem do kolektomii. Leczenie chirurgiczne powinno być również indywidualnie rozważone i przedyskutowane z pacjentem przed wdrożeniem terapii ratunkowej i należy je uważać za postępowanie alternatywne dla farmakoterapii [7]. Nie są dobrze zdefiniowane czynniki ryzyka nieskuteczności postępowania zachowawczego w leczeniu ciężkiego rzutu WZJG. Dotychczas przeprowadzone badania pokazują m.in., że duże wartości OB i temperatura powyżej 38°C w dniu przyjęcia, a także powyżej 8 wypróżnień na dobę lub duże stężenie CRP (> 45 mg/l) i 3–8 wypróżnień na dobę w 3. dniu steroidoterapii wiążą się z dużym prawdopodobieństwem konieczności leczenia chirurgicznego na kolejnym etapie terapii [7, 64, 65]. Odraczenie leczenia operacyjnego pomimo nieskuteczności farmakoterapii jest częstym błędem w leczeniu chorych z ciężkim rzutem WZJG. W wybranych przypadkach, szczególnie u chorych niewyrażających zgody na leczenie operacyjne, można rozważyć terapię cyklosporyną w razie braku poprawy po anty-TNF i odwrotnie.

**16. W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.
A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%**

U chorych z ciężkim rzutem WZJG, u których skutecznie zastosowano terapię ratunkową, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące remisję. Lekami pierwszego wyboru są tiopuryny [7].

U chorych leczonych skutecznie cyklosporyną dożylnie w 7. dniu terapii dokonuje się konwersji do cyklosporyny stosowanej doustnie w dawce 5–8 mg/kg m.c. (zalecane stężenie cyklosporyny we krwi 150–250 ng/ml). Kontynuuje się także podawanie steroidów doustnie w zmniejszających się dawkach. W chwili osiągnięcia dawki steroidów równoważnej 20 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon należy dołączyć azatioprynę w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Potrójne leczenie immunosupresyjne (steroid w zmniejszających się dawkach, azatiopryna i cyklosporyna) trwa następnie około 12 tygodni, do czasu osiągnięcia pełnej efektywności terapeutycznej tiopuryn. W tym czasie trzeba rozważyć wdrożenie chemoprewencji kotrimoksazolem zakażenia *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*), ponieważ zapalenie płuc wywołane tym patogenem było rejestrowane u chorych leczonych cyklosporyną i wiązało się z dużą śmiertelnością. Po około 12 tygodniach tak prowadzonej terapii odstawia się ostatecznie steroidy oraz cyklosporynę i stosuje się azatioprynę w monoterapii [66]. W przypadku nietolerancji tiopuryn lub ich nieskuteczności w leczeniu podtrzymującym remisję można stosować cyklosporynę doustnie.

U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie IFX, należy rozważyć, oprócz leczenia tiopurynami, kontynuację terapii IFX. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że zastosowanie terapii łączonej IFX i tiopurynami daje lepsze rezultaty niż monoterapia IFX lub azatiopryną/6-merkaptopuryną. W przypadku stwierdzonej wcześniej nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazane jest leczenie podtrzymujące IFX w monoterapii [7, 51, 67–69].

Leczenie chirurgiczne

**17. Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym przypadku ciężkiego rzutu WZJG. Wskazaniami do pilnego leczenia operacyjnego są ponadto: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie z przewodu pokarmowego. Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz rak jelita grubego są wskazaniami do planowego leczenia chirurgicznego.
A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%**

Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u pacjentów niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby. Rozwój technik operacyjnych pozwala na zwiększenie komfortu i jakości życia osób wymagających takiego postępowania. Mimo to powszechny jest brak akceptacji leczenia operacyjnego przez pacjentów, nawet wobec ewidentnych wskazań medycznych. W wielu przypadkach wybierają oni brak remisji i średnio nasilone objawy choroby (mimo wiadomych, poważnych konsekwencji) w obawie przed koniecznością wytworzenia stomii. Dlatego decyzja o leczeniu operacyjnym jest jedną z najtrudniejszych w leczeniu WZJG [7].

W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych. Ryzyko wystąpienia powikłań oraz śmiertelność wzrastają wraz z czasem trwania ciężkiego zaostrzenia, dlatego bardzo ważny jest wybór właściwego momentu operacji. W przypadku stwierdzenia poważnych powikłań, takich jak perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, leczenie operacyjne powinno być podjęte bezzwłocznie. W pozostałych przypadkach o leczeniu operacyjnym decyduje odpowiedź na leczenie farmakologiczne i stan ogólny chorego. Brak poprawy po 3 dniach stosowania dożylnych steroidów jest wskazaniem do rozważenia zasadności terapii ratunkowej cyklosporyną lub IFX [70]. Pogarszający się stan chorego powinien skłonić do skierowania pacjenta na leczenie operacyjne na tym etapie terapii.

Innym, niebudzącym wątpliwości wskazaniem do leczenia operacyjnego jest stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita grubego. W takim przypadku obwiązującą techniką jest proktokolektomia [7].

Najwięcej kontrowersji budzi leczenie operacyjne postaci o średnim nasileniu, niereagującej na leczenie farmakologiczne. Ważnym argumentem za podjęciem leczenia operacyjnego jest jego terapeutyczny charakter, chociaż należy pamiętać, że niekiedy konieczna jest weryfikacja rozpoznania WZJG na ChLC już po wykonaniu proktokolektomii. Steroidooporność lub steroidozależność pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub ewentualnie leków anty-TNF jest również wskazaniem do leczenia operacyjnego. Odwlekanie decyzji o operacji niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych utrzymującego się stanu zapalnego, farmakoterapii oraz rozwoju raka. Komfort życia pacjentów po leczeniu operacyjnym, nawet jeśli skutkuje ono wytworzeniem stomii, jest zazwyczaj wyższy niż pacjentów ze stale utrzymującymi się objawami aktywnej choroby.

18. Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego jest metodą z wyboru u chorych poddawanych kolektomii w przebiegu WZJG. Operacje tego typu powinny być wykonywane w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w zakresie tej techniki operacyjnej.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Techniką operacyjną z wyboru jest proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego [7]. W przypadku wskazań pilnych oraz u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym procedurę tę powinno się wykonywać dwuetapowo: najpierw subtotalna kolektomia z pozostawieniem odbytnicy i wyłonieniem ileostomii, a w drugim etapie usunięcie odbytnicy i wytworzenie zbiornika jelitowego z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego [71–73]. W pozostałych przypadkach dopuszczalna jest operacja jednoetapowa, chociaż ostateczny schemat postępowania (liczba etapów leczenia operacyjnego) zależy w dużej mierze od doświadczenia i praktyki w danym ośrodku chirurgicznym [74]. Technika laparoskopowa jest równie skuteczna i bezpieczna jak operacje klasyczne. Ze względu na specyfikę techniki operacyjnej oraz konieczność specjalistycznej opieki okołoperacyjnej leczenie operacyjne WZJG powinno być wykonywane, poza wskazaniami pilnymi, w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie. Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego wiąże się ze zmniejszeniem płodności kobiet w wieku rozrodczym [75]. Dlatego w tej grupie pacjentek dopuszczalna jest kolektomia z zespoleniem jelitowo-odbytniczym (niepowodująca zmniejszenia płodności) jako rozwiązanie tymczasowe.

Ze względu na ryzyko rozwoju raka zaleca się pozostawienie nie więcej niż 2-centymetrowego odcinka odbytnicy pomiędzy linią zębatą a zespoleniem. Nie stwierdzono natomiast, aby wybór techniki operacyjnej (zespolenie ręczne vs stapler) wpływało na ryzyko rozwoju raka w przyszłości.

W leczeniu WZJG nie zaleca się stosowania częściowych resekcji jelita, w tym hemikolektomii.

19. Steroidy stosowane przewlekłe (powyżej 20 mg/dobę przez co najmniej 6 tygodni w przeliczeniu na prednizolon) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. Tiopuryny nie zwiększają ryzyka rozwoju powikłań okołoperacyjnych. Dane dotyczące terapii anty-TNF są niepełne i niejednoznaczne.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Udowodniono zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych u pacjentów przyjmujących przewlekle sterydy [76, 77]. Dlatego też, jeżeli leczenie operacyjne nie jest wykonywane ze wskazań pilnych, powinno być odroczone do czasu redukcji dawki steroidów. Nie udowodniono niekorzystnego wpływu tiopuryn i cyklosporyny na ryzyko wystąpienia powikłań leczenia operacyjnego [78]. Po wykonaniu operacji leczenie immunosupresyjne tymi lekami może zostać przerwane.

Istnieją badania wskazujące na zwiększone ryzyko rozwoju powikłań, zarówno infekcyjnych, jak i chirurgicznych, związanych ze stosowaniem leków anti-TNF przed leczeniem operacyjnym [79]. W innych badaniach natomiast wykazano jedynie zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych [80, 81]. Istnieją jednak dane przeczące także i takiej zależności. Brakuje wiarygodnych badań prospektywnych, które pozwoliłyby na podanie jednoznacznych zaleceń. Dlatego jeśli jest to możliwe, trzeba odroczyć leczenie operacyjne po terapii anti-TNF.

Inne

Zapalenie zbiornika jelitowego

20. Zapalenie zbiornika jelitowego charakteryzuje się obecnością licznych luźnych wypróżnień, którym może towarzyszyć nietrzymanie stolca, uczucie dyskomfortu albo rzadziej ból w miednicy mniejszej. Rozpoznanie zapalenia zbiornika jelitowego powinno być potwierdzone endoskopowo i histopatologicznie.

A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W ciągu ostatnich lat standardem w leczeniu chirurgicznym WZJG stała się proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego. Pozwala ona na uniknięcie stomii przy akceptowalnej dla pacjenta liczbie wypróżnień. Zazwyczaj pacjenci ze zbiornikiem jelitowym oddają 4–8 średnio uformowanych lub płynnych stolców na dobę. Dobowa objętość stolca jest 3–4 razy większa niż u osób zdrowych. Zapalenie zbiornika jelitowego (*pouchitis*) jest najczęstszym powikłaniem, dotyczącym według niektórych badań do 50% pacjentów w ciągu 10 lat od wytworzenia zbiornika [82, 83]. U około 10% pacjentów występuje postać ciężka, przewlekła, która wymaga usunięcia zbiornika. Częstość występowania zapalenia zbiornika jest największa w pierwszych latach po operacji. Obraz kliniczny obejmuje: zwiększenie ilości i objętości stolca, nietrzymanie stolca, uczucie dyskomfortu i bóle w miednicy mniejszej. Obecność krwi w stolcu nie jest cechą charakterystyczną dla *pouchitis* (wiąże

się zazwyczaj z zapaleniem pozostawionego odcinka błony śluzowej jelita grubego – *cuffitis*).

Rozpoznanie zapalenia zbiornika jelitowego ustala się na podstawie objawów klinicznych, badania endoskopowego i badań histopatologicznych. W endoskopii przeważa obraz niespecyficznego zapalenia: zaczerwienienie, obrzęk i kruchość błony śluzowej z krwawieniem samolistnym lub kontaktowym, a także nadżerki i owrzodzenia. W obrazie histopatologicznym również dominuje obraz niespecyficznego nacieku zapalnego z naciekami z leukocytów wielojądrowych, ropniami krypt i owrzodzeniami.

W diagnostyce różnicowej *pouchitis* należy wziąć pod uwagę: ChLC, niedokrwienie, zakażenie toksynotwórczym szczepem *C. difficile*, zakażenie CMV, zwężenie zespolenia, zapalenie kolagenowe oraz zakażenie okolicznych tkanek miednicy mniejszej [7, 8].

21. Leczenie ostrego zapalenia zbiornika jelitowego obejmuje przede wszystkim stosowanie antybiotyków (ciprofloksacyna, metronidazol, rifaksymina).

A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Dotychczas zgromadzone dane na temat leczenia *pouchitis* pochodzą z badań na niewielkich grupach pacjentów, natomiast brakuje wiarygodnych badań z randomizacją. Podstawowymi lekami w leczeniu ostrego zapalenia zbiornika jelitowego są antybiotyki. Lekiem pierwszego wyboru jest ciprofloksacyna (doustnie w dawce 1 g/dobę). Podobną skuteczność wykazuje metronidazol (doustnie w dawce 20 mg/kg m.c./dobę), jednak ze względu na duży odsetek działań niepożądanych powinien być traktowany jako lek alternatywny. W razie nieskuteczności monoterapii skuteczne może się okazać leczenie skojarzone (ciprofloksacyna lub metronidazol w połączeniu z rifaksyminą). W przypadku dolegliwości o średnim nasileniu udowodniono skuteczność probiotyków (VSL#3 – mieszanka 8 szczepów probiotycznych) [7, 8].

22. Preparatami o udowodnionej skuteczności w podtrzymywaniu remisji oraz w profilaktyce zapalenia zbiornika jelitowego są szczepy probiotyczne VSL#3.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Udowodniono skuteczność szczepów probiotycznych VSL#3 w podtrzymywaniu remisji oraz zapobieganiu zapaleniu zbiornika jelitowego. Preparaty VSL#3 nie są jednak dostępne w Polsce [84, 85]. Nie udowodniono skuteczności innych szczepów probiotycznych w zapobieganiu i leczeniu *pouchitis*.

23. W przypadku przewlekłego zapalenia oraz częstych nawrotów ostrego zapalenia zbiornika jelitowego postępowaniem alternatywnym do powtarzanych kursów antybiotykoterapii może być zastosowanie steroidów o działaniu miejscowym (budezonid) lub infliksymabu.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W leczeniu przewlekłego zapalenia zbiornika jelitowego, w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię ciprofloksacyną lub metronidazolem, leczeniem alternatywnym jest skojarzona terapia dwoma antybiotykami (dołączenie rifaksyminy) lub leczenie budezonidem (doustnie w dawce 9 mg/dobę).

Wśród innych metod terapii udowodniono skuteczność steroidów stosowanych miejscowo (budezonid) oraz IFX [86, 87]. Wydaje się, że leczenie immunosupresyjne tiopurynami jest użyteczne jako terapia uzupełniająca. Należy jeszcze raz podkreślić, że przedstawione dane pochodzą z badań z udziałem niewielkich grup pacjentów.

Rak jelita grubego w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

24. U chorych na WZJG obserwuje się zwiększenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego. Do czynników ryzyka rozwoju tego powikłania należą: długi czas trwania choroby, zajęcie całego jelita grubego oraz lewostronna postać choroby, długotrwały brak pełnej remisji endoskopowej, współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC), wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego i obecność pseudopolipów zapalnych.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Długoletni wywiad WZJG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego. Stopień tego ryzyka jest jednak ciągle przedmiotem dyskusji [88, 89]. Przyjmuje się, że podstawowym czynnikiem ryzyka jest długotrwały aktywny proces zapalny w znacznej części okrężnicy. Dlatego też w ocenie ryzyka rozwoju raka i planowaniu badań przesiewowych u poszczególnych pacjentów ważniejszy niż czas od chwili wystąpienia objawów jest rzeczywisty czas trwania aktywnego zapalenia jelita. Dokładne oszacowanie tego czasu w odniesieniu do ryzyka nowotworzenia nie jest jednak możliwe. Wykładnikami znacznego nasilenia procesu zapalnego, obok objawów klinicznych, są aktywne zmiany endoskopowe. Obecność pseudopolipów zapalnych jest z kolei dowodem aktywnego procesu zapalnego o znacznym nasileniu w przeszłości,

natomiast same pseudopolipy nie są bezpośrednim podłożem przemiany nowotworowej. Do uznanych czynników ryzyka należą także współistnienie PSC i wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego [90].

25. Pierwsze przesiewowe badanie kolonoskopowe powinno być wykonane nie później niż 6–8 lat od chwili ustalenia rozpoznania WZJG u chorych z *pancolitis*, w przypadku zmian lewostronnych – nie później niż 15 lat od diagnozy, a w przypadku PSC od razu. U pacjentów ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy nadzór onkologiczny nie jest wymagany.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Przy planowaniu badań przesiewowych należy zawsze wziąć pod uwagę czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego, w szczególności czas trwania remisji i choroby aktywnej. U pacjentów z długotrwałymi zmianami aktywnymi i krótkimi okresami remisji badanie przesiewowe powinno być wykonane wcześniej.

W razie rozpoznania PSC konieczne jest wykonanie kolonoskopii przesiewowej niezależnie od czasu trwania WZJG oraz powtarzanie badań co roku [8].

Dalszy program nadzoru endoskopowego jest przedmiotem wielu dyskusji. W najnowszych wytycznych ECCO podzielono pacjentów z WZJG na dwie grupy: z dużym ryzykiem rozwoju raka (występowanie co najmniej 3 z wymienionych czynników ryzyka: *pancolitis*, aktywna postać choroby w endoskopii i/lub badaniu histopatologicznym, obecność pseudopolipów, obciążony wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego), u których kolejne badania przesiewowe należy wykonywać co 1–2 lata, oraz z niskim ryzykiem rozwoju raka (obecność 1–2 czynników ryzyka), u których kolejne badania należy wykonywać co 3–4 lata. Według członków Grupy Roboczej zasadne jest stosowanie następującego, uproszczonego schematu: kolejne badania przesiewowe należy wykonywać co 2 lata, a od 15. roku od początku objawów choroby – corocznie [8].

26. Kolonoskopię przesiewową w WZJG powinno się wykonywać w okresie remisji choroby. Zastosowanie technik chromoendoskopowych może zwiększyć czułość nadzoru onkologicznego. Postępowaniem alternatywnym jest pobieranie licznych wycinków z jelita grubego do badania histopatologicznego – z czterech kwadrantów co 10 cm jelita grubego w przypadku prawidłowego obrazu endoskopowego oraz z każdej zmiany nieprawidłowej endoskopowo.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

27. Dalsze postępowanie terapeutyczne w przypadku wykrycia zmian przedrakowych zależy od ich cech makro- i mikroskopowych. Kolektomia jest zalecana u chorych z obecnością neoplazji śródnabłonkowej (dysplazji dużego stopnia) w obrębie zmian płaskich (*flat high-grade dysplasia*), a także u chorych ze zmianami widocznymi endoskopowo (zmiany wypukłe, uniesienia błony śluzowej), które nie mają cech makroskopowych typowych dla sporadycznych polipów gruczolowych (*non-adenoma-like raised lesions with dysplasia*), niezależnie od stopnia dysplazji.
A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Ze względu na cechy makroskopowe w ostatnim konsensusie ECCO wyodrębniono zmiany wyniosłe i płaskie. Zmiany wyniosłe z kolei podzielono na mające cechy makroskopowe typowe dla sporadycznych polipów gruczolowych (*adenoma-like raised lesions*) oraz niemające takich cech (*non-adenoma-like raised lesions*), określane wcześniej jako DALM (*dysplasia associated lesion or mass*). Ze względu na cechy mikroskopowe wyodrębniono dysplazję małego stopnia oraz dużego stopnia (równoznaczną z neoplazją śródnabłonkową). Zmiany podobne do polipów gruczolowych mogą być usuwane za pomocą technik endoskopowych z dalszą histopatologiczną oceną doszczętności zabiegu. Zmiany o wyglądzie nieprzypominającym polipów gruczolowych wiążą się natomiast z dużym ryzykiem rozwoju raka, zarówno w obrębie zmian, jak i w innych odcinkach okrężnicy, i dlatego są wskazaniem do kolektomii niezależnie od stopnia dysplazji. Zmiany płaskie z dysplazją dużego stopnia są wskazaniem do kolektomii. Najwięcej kontrowersji budzi postępowanie ze zmianami płaskimi z dysplazją małego stopnia. Samo stwierdzenie takiej zmiany jest wskazaniem do dalszego nadzoru endoskopowego, z wyjątkiem pacjentów z obecnością czynników ryzyka, u których należy rozważyć kolektomię [8].

28. Stosowanie preparatów mesalazyny lub sulfasalazyny stanowi podstawę chemoprewencji raka jelita grubego. U chorych ze współistniejącym PSC należy również zastosować preparaty kwasu ursodeoksycholowego.
A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Skuteczność preparatów 5-ASA w chemoprewencji raka jelita grubego (zapobieganiu, opóźnianiu lub odwróceniu procesu onkogenezy) udowodniono na podstawie badań retrospektywnych i populacyjnych [91, 92]. Zaleca

się stosowanie minimum 2 g mesalazyny lub sulfasalazyny u każdego pacjenta od chwili rozpoznania, z wyjątkiem osób ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy.

Wpływ leków immunomodulujących z grupy tiopuryn i anty-TNF na onkogenezę nie został jednoznacznie określony. Na podstawie badań populacyjnych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka u pacjentów z WZJG leczonych tymi preparatami.

Ciąża

29. W okresie remisji nie ma ograniczenia płodności u chorych na WZJG. W fazie aktywnej WZJG płodność, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, może być zmniejszona. Także przebyte operacje brzuszne, zwłaszcza proktokolektomia odtwórcza, mogą skutkować zmniejszeniem płodności u kobiet i mężczyzn.

A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

30. Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn chorujących na WZJG może powodować zmniejszenie płodności poprzez odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. Nie ma natomiast dowodów na niekorzystny wpływ mesalazyny, steroidów, azatiopryny i leków anty-TNF na płodność męską oraz na zwiększenie ryzyka rozwoju wad wrodzonych u potomstwa.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn płodność nie jest zmniejszona w okresie remisji choroby [93–95], natomiast w fazie zaostrzenia może być ograniczona. Również w efekcie przebytych zabiegów chirurgicznych w obrębie miednicy mniejszej, zwłaszcza u chorych po proktokolektomii odtwórczej, płodność może być zmniejszona [93, 96]. Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn może prowadzić do odwracalnego zmniejszenia liczby oraz ruchliwości plemników, a także zmian morfologicznych męskich komórek rozrodczych. Może to skutkować czasową bezpłodnością. Jakość nasienia powraca do normy po około 2 miesiącach od zaprzestania stosowania sulfasalazyny [93, 97, 98].

Wydaje się, że większość leków stosowanych w terapii WZJG nie wpływa na ryzyko wystąpienia wad u potomstwa [93, 99]. Aminosalicylany są uważane za leki bezpieczne w ciąży. U chorych przyjmujących sulfasalazynę konieczna jest suplementacja kwasem foliowym (w dawce co najmniej 2 mg/dobę), ponieważ lek ten hamuje reduktazę dihydrofolianową, która uczestniczy w syntezie kwasu foliowego [93, 100]. Mesalazyna jest

lekiem bezpiecznym w ciąży i nie wpływa na syntezę kwasu foliowego. Zwraca się jedynie uwagę na fakt, że niektóre preparaty mesalazyny (np. Asacol) zawierają w osłonce ftalan dibutyli – związek, który może powodować wady męskiego układu moczowo-płciowego. Należy więc stosować w czasie ciąży inne preparaty mesalazyny [101, 102].

Zarówno metronidazol, jak i ciprofloksacyna są zakwalifikowane jako leki prawdopodobnie bezpieczne w ciąży [93, 95, 103–105]. Stosowanie obu tych leków jest jednak dopuszczalne jedynie przy obecności jednoznacznych wskazań (np. zapalenie zbiornika jelitowego). Terapia taka powinna być możliwie jak najkrótsza, nie zaleca się także stosowania obu leków w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku powikłań WZJG wymagających zastosowania antybiotykoterapii zalecanym lekiem pierwszego wyboru jest amoksycylina z kwasem klawulanowym [93].

Steroidy uznano za leki bezpieczne w ciąży [93, 95, 106–108]. Związkami preferowanymi są prednizon lub prednizolon, dlatego że w dużej mierze ulegają one inaktywacji przez łożyskową 11α -hydroksydehydrogenazę, co w istotny sposób zmniejsza narażenie płodu na działanie steroidów. Wydaje się, że stosowanie budezonidu w ciąży jest bezpieczne, jednak wciąż nie ma zbyt wielu danych z piśmiennictwa w tym zakresie [93].

Także tiopuryny oraz cyklosporyna uważane są za leki bezpieczne w ciąży. Wieloletnie doświadczenia ze stosowaniem azatiopryny czy 6-merkaptopuryny u osób z NChZJ oraz u chorych po przeszczepach narządowych nie potwierdzają teratogenicznego wpływu leków z tej grupy [93, 109–112]. Mniej doświadczeń przeprowadzono ze stosowaniem cyklosporyny w ciąży, jednak dotychczas zebrane dane nie wskazują na negatywny wpływ leku na płód.

Zarówno IFX, jak i ADA uznawane są za leki bezpieczne w ciąży. Poczynione dotychczas obserwacje kliniczne nie wskazują, aby którykolwiek z inhibitorów TNF zwiększał ryzyko rozwoju wad u płodu lub niekorzystnego przebiegu ciąży [107]. Powszechnie akceptowany jest jedynie pogląd, że leki z tej grupy nie powinny być stosowane w trzecim trymestrze ciąży. Wynika to z faktu, że przeciwciała monoklonalne anti-TNF, należące do klasy IgG1, mogą wówczas przenikać przez łożysko w mechanizmie aktywnego transportu [108, 113–117]. Lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym w ciąży jest MTX, chociaż należy w tym miejscu podkreślić, że obecnie nie jest on powszechnie stosowany w terapii WZJG z uwagi na zbyt małą liczbę badań w tym zakresie. Stosowanie MTX powinno być zaprzestane 3–6 miesięcy przed zapłodnieniem [118, 119]. W przypadku wykrycia ciąży u osoby otrzymującej MTX lek ten należy niezwłocznie odstawić i zastosować doustną suplementację kwasem foliowym.

31. W przypadku ciąży u kobiety z WZJG w remisji klinicznej powinno się kontynuować dotychczasowe leczenie (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

32. W razie rozpoznania lub zaostrzenia WZJG w czasie ciąży lekami z wyboru są steroidy o działaniu układowym.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Ciąża u kobiety cierpiącej na WZJG powinna być zaplanowana. W przypadku zaostrzenia WZJG lub niekorzystnego przebiegu choroby z obecnością ciągłej aktywności klinicznej należy odradzać planowanie ciąży [93]. U chorych pozostających w remisji i przyjmujących tiopuryny i/lub mesalazynę zaleca się kontynuowanie dotychczasowego leczenia. Nie ma także medycznych wskazań do zaprzestania stosowania preparatów anti-TNF w pierwszych dwóch trymestrach ciąży [93].

W przypadku zaostrzenia WZJG w czasie ciąży lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym (w tym stosowane dożylnie). Preferuje się prednizon i prednizolon. Dopuszczalne jest także włączenie leków anti-TNF, ale należy pamiętać o przezłożyskowym transporcie przeciwciał klasy IgG od 20.–22. tygodnia ciąży [107]. W przypadku konieczności zastosowania antybiotykoterapii użycie tej grupy leków jest dozwolone. Lekiem pierwszego wyboru, jeśli jest to możliwe, powinna być amoksycylina z kwasem klawulanowym [93, 104, 105]. W ostatnich tygodniach ciąży należy rozważyć wcześniejsze rozwiązanie poprzez wykonanie cięcia cesarskiego [93].

Przyjmowanie większości ze stosowanych leków może być kontynuowane także po porodzie, w czasie laktacji [93, 119]. Metabolity steroidów i tiopuryn przenikają do mleka kobiecego w niewielkim stopniu i mogą być stosowane w czasie laktacji. W celu zminimalizowania narażenia dziecka na te potencjalnie szkodliwe substancje część autorów zaleca 4-godzinne odstępy od przyjęcia leku z grupy tiopuryn czy steroidu do kolejnego karmienia [93, 120]. Ponieważ większość przeciwciał przenikających do kobiecego mleka należy do klasy IgA, wydaje się, że leki anti-TNF przyjmowane przez matki karmiące piersią nie stanowią zagrożenia dla dziecka [93, 107]. Nie zaleca się natomiast stosowania metronidazolu oraz fluorochinolonów, a także MTX w czasie laktacji [93].

33. Decyzja o sposobie rozwiązania ciąży powinna być podejmowana indywidualnie. Cięcie cesarskie należy rozważyć w przypadku obecności aktywnych zmian zapalnych w odbytnicy oraz szczególnie u chorych po proktokolektomii odtwórczej.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Kobiety z WZJG o łagodnym przebiegu, pozostające w remisji, mogą rodzić drogami i siłami natury [7]. Także w przypadku ileostomii nie ma wskazań do porodu metodą cięcia cesarskiego [7, 93]. W przypadku zmian okołoodbytowych, występujących stosunkowo rzadko w WZJG, przy obecności aktywnego zapalenia w odbytnicy, a także u kobiet po zabiegu proktokolektomii odtwórczej preferuje się poród poprzez cięcie cesarskie [7]. Epizjotomia (nacięcie krocza) jest dopuszczalna ze wskazań położniczych, należy jednak dążyć do ograniczenia stosowania tej procedury położniczej do niezbędnego minimum [121].

Osteoporoza i osteopenia

34. Pacjenci z osteopenią oraz leczeni steroidami o działaniu układowym powinni otrzymywać preparaty wapnia oraz witaminy D. Złamania patologiczne są wskazaniem do leczenia bisfosfonianami.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Zapalne tło WZJG, niedobory mikro- i makroelementów, niedożywienie, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, a przede wszystkim leki (głównie steroidy) mogą się przyczyniać do zmniejszenia gęstości mineralnej kości [122]. Badaniem z wyboru w diagnozie tych zaburzeń jest densytometria kości – szyjki kości udowej i/lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA) [8]. U chorych długotrwale narażonych na działanie steroidów oraz u osób z osteopenią należy zastosować preparaty wapnia w dawce 500–1000 mg/dobę oraz witaminę D w dawce 400–800 IU/dobę [8, 122]. Wszystkich chorych powinno się zachęcać do aktywności fizycznej, natomiast palenie tytoniu jest przeciwwskazane. W przypadku patologicznych złamań u osób z osteoporozą należy rozpocząć terapię bisfosfonianami [8]. Stosowanie tych leków w celu profilaktyki złamań kości u osób ze zmniejszoną gęstością kości nie jest zalecane. Ryzyko rozwoju powikłań osteoporozy u pacjentów ze

zmniejszoną gęstością mineralną kości powinno być oszacowane indywidualnie, a sposób leczenia – dostosowany do tego ryzyka.

Zmiany skórne

35. Zmiany skórne o typie piodermii zgorzelinowej lub rumienia guzowatego wymagają w pierwszej kolejności zastosowania steroidów o działaniu układowym. W razie ich nieskuteczności należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny lub preparatów anti-TNF.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Do najczęstszych zmian skórnych mogących towarzyszyć WZJG zalicza się rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową [8]. Rozpoznanie tych pozajelitowych manifestacji WZJG powinno się opierać głównie na obrazie klinicznym. W przypadkach wątpliwych, o nietypowym przebiegu, należy dążyć do oceny histopatologicznej biopatów zmian skórnych.

Rumień guzowaty to bolesne guzy lub guzki tkanki podskórnej o średnicy 1–5 cm, zazwyczaj barwy czerwono-fioletowej, pojawiające się najczęściej na wyprostnych częściach podudzi [123]. Rumień guzowaty koreluje ściśle z aktywnością kliniczną WZJG, dlatego też leczenie w tym przypadku powinno obejmować intensyfikację terapii WZJG [8, 124]. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym, przy braku efektów terapeutycznych lub w zmianach nawracających należy wdrożyć leczenie immunosupresyjne. Skutecznymi lekami są również przeciwciała anti-TNF [8, 125].

Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć skóry każdej okolicy ciała. Najczęściej jednak spotyka się ją w obrębie goleni, a także w sąsiedztwie otworu stomijnego u chorych z wyłonią stomią jelitową [8]. Początkowo piodermia zgorzelinowa ma postać pojedynczych zapalnych guzków przypominających czyraki, krosty, następnie dochodzi do rozwoju martwicy skóry prowadzącej do powstania bolesnego owrzodzenia, nierzadko pokrytego nekrotycznym strupem [126]. Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć również pacjentów będących w klinicznej remisji WZJG [8]. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu tej manifestacji skórnej WZJG są steroidy o działaniu układowym. W przypadku braku szybkiej odpowiedzi na terapię lekiem z wyboru jest infliksymab [8, 127, 128]. Lekami alternatywnymi są inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) [8]. W zmianach skórnych o typie piodermii zgorzelinowej w okolicy otworu stomijnego należy rozważyć, jeśli jest to możliwe, likwidację stomii [129].

Artropatia towarzysząca wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego

36. Duże znaczenie ma intensyfikacja leczenia WZJG.

W przypadku zmian w stawach obwodowych pomocne może być dodatkowe leczenie preparatami 5-ASA (preparatem z wyboru jest sulfasalazyna), krótkotrwałe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), steroidami o działaniu miejscowym oraz fizjoterapia. W przypadku zmian osiowych poza fizjoterapią należy rozważyć leczenie preparatem anty-TNF.

A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

Wyróżnia się dwie postaci artropatii towarzyszące WZJG – typ obwodowy i osiowy [8]. W przypadku typu obwodowego zajęte są głównie stawy duże (podtyp 1) [130]. Charakterystyczną cechą tego podtypu jest asymetryczność zmian chorobowych. Ten podtyp artropatii ma zazwyczaj ostry przebieg i koreluje z aktywnością WZJG. Rzadziej spotykany podtyp 2 obwodowej artropatii dotyczy stawów drobnych rąk i nie zależy od aktywności WZJG. W obu przypadkach rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym (ból stawów) i badaniu przedmiotowym (bolesny obrzęk okolic stawów) [131]. Leczenie artropatii obwodowej powinno obejmować intensyfikację terapii WZJG (steroidy, immunosupresja, leki anty-TNF). Dopuszczalne jest krótkotrwałe stosowanie NLPZ, preferowane są leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy-2 (koksyby). W wybranych przypadkach zaleca się również miejscowe iniekcje ze steroidu, a także fizjoterapię. Sulfasalazyna może być stosowana, zwłaszcza w podtypie 1 obwodowego zapalenia stawów [8, 132, 133].

Osiowa artropatia obejmuje zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie stawów kręgosłupa [8, 134]. W diagnostyce największą wartość ma badanie układu kostno-stawowego metodą rezonansu magnetycznego [8]. Osiowa artropatia w przebiegu WZJG może być leczona lekami z grupy NLPZ; istotną rolę odgrywa także fizjoterapia. Takie leki, jak tiopuryny, sulfasalazyna, MTX czy steroidy, nie wykazują zadowalającej skuteczności [8]. Lekami alternatywnymi o udokumentowanej skuteczności są preparaty anty-TNF [8, 135].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

37. Podstawowym badaniem przy podejrzeniu PSC u chorych na WZJG jest cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP). W przypadku rozpoznania PSC lekiem z wyboru jest kwas ursodeoksycholowy.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

U każdego chorego na WZJG, u którego stwierdza się nieprawidłowości w zakresie prób wątrobowych, zwłaszcza zwiększone stężenia markerów cholestazy (GGTP, fosfatazy zasadowej), należy przeprowadzić diagnostykę różnicową chorób wątroby (uwzględniając głównie choroby zakaźne, uszkodzenie polekowe, niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby, alkoholową chorobę wątroby, kamicę żółciową, autoimmunologiczne zapalenie wątroby) [8]. W przypadku podejrzenia PSC, po wykluczeniu innych chorób wątroby, badaniem diagnostycznym z wyboru jest MRCP. Charakterystyczny dla PSC jest obraz naprzemiennych przewężeń i poszerzeń w obrębie wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W przypadkach wątpliwych wskazane jest wykonanie biopsji histologicznej wątroby (zwłaszcza przy zajęciu drobnych dróg żółciowych). W diagnostyce PSC wykorzystuje się także endoskopową cholangiopancreatografię wsteczną (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography* – ERCP), jednak z uwagi na inwazyjność tego badania nie jest to metoda pierwszego wyboru [8, 136, 137].

Lekiem z wyboru w PSC jest kwas ursodeoksycholowy stosowany w dawkach 10–20 mg/kg m.c., chociaż uważa się obecnie, że lek ten najprawdopodobniej poprawia jedynie nieprawidłowości laboratoryjne u chorych na PSC, a nie wpływa istotnie na przebieg schorzenia [8, 138, 139]. Techniki endoskopowe znajdują natomiast zastosowanie u pacjentów z krytycznymi zwężeniami w odcinkach dróg żółciowych dostępnymi do badania endoskopowemu (poszerzanie zwężeń, protezowanie). W zaawansowanych zmianach w wątrobie chorzy powinni być kwalifikowani do przeszczepu narządu. Warto jednak zaznaczyć, że nawrót PSC w wątrobie przeszczepionej może dotyczyć nawet 20% pacjentów [8, 140].

Szczepienia

38. U każdego chorego z nowo rozpoznany WZJG należy dążyć do przeprowadzenia lub uzupełnienia pełnego cyklu szczepień ochronnych.

A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%

W momencie ustalenia rozpoznania WZJG należy zebrać dokładny wywiad dotyczący przebytych chorób zakaźnych i szczepień ochronnych. Zarówno leki stosowane w WZJG, jak i niekiedy sama choroba mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wielu chorób zakaźnych. Innym problemem wśród osób z WZJG w stanie immunosupresji może być nietypowy przebieg choroby zakaźnej i jej oporność na leczenie [115, 141]. Za osoby w stanie obniżenia odporności uważa się chorych leczonych steroidami w dawce dobowej większej niż 20 mg w przeliczeniu na prednizon przez ponad 2 tygodnie oraz

pacjentów leczonych skutecznymi dawkami tiopuryn, MTX, lekami biologicznymi, a także osoby niedożywione [115, 142]. W takich przypadkach szczepionki żywe można zastosować nie później niż 3 tygodnie przed rozpoczęciem powyższych terapii oraz nie wcześniej niż 3 miesiące po ich zakończeniu. Do szczepionek żywych zalicza się: szczepionkę przeciw gruźlicy (BCG), szczepionkę przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, doustną szczepionkę przeciwko polio, szczepionkę przeciw żółtej gorączce, doustną szczepionkę przeciwko rotawirusom. Szczepionki martwe można stosować bezpiecznie u chorych w stanie obniżonej odporności, jednak skuteczność uodpornienia może być mniejsza niż u osób zdrowych [115, 117]. U każdej osoby dorosłej należy rozważyć wykonanie następujących szczepień uzupełniających:

- przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
- przeciwko ospie wietrznej,
- przeciwko grypie sezonowej,
- przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (główną grupą docelową są dziewczynki w wieku 11–12 lat, przed inicjacją seksualną),
- przeciwko pneumokokom [115, 141].

Piśmiennictwo

1. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 3: 1606-19.
2. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-8.
3. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Prz Gastroenterol* 2007; 2: 215-29.
4. Danese S, Focchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-25.
5. 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. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 317-38.
6. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-90.
7. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
8. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1-33.
9. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.
10. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
11. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
12. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. 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.
13. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
14. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: *Inflammatory bowel diseases*. Satsangi J, Sutherland LR (eds.). Churchill Livingstone 2003; 169-81.
15. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11-4.
16. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92: 181-5.
17. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61: 535-42.
18. Cooney RM, Warren BF, Altman DG, et al. Outcome measurement in clinical trials for ulcerative colitis towards standardisation. *Trials* 2007; 8: 17.
19. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619-35.
20. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 318-32.
21. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991; 32: 1514-20.
22. Cook MG, Dixon MF. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1973; 14: 255-62.
23. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 869-75.
24. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 983-9.
25. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950; 255: 663-6.
26. Fenner L, Widmer A, Goy G, et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 328-30.
27. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 642-7.
28. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 754-60.

29. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005; 54: 257-63.
30. Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P, et al. MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2006; 31: 302-7.
31. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
32. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, et al. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989; 44: 217-21.
33. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2203-8.
34. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 775-81.
35. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990; 31: 179-83.
36. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-201.
37. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-8.
38. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 1: CD004115.
39. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601-16.
40. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
41. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.
42. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, et al. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 476-82.
43. Flourle B, Hagege H, Tucát G, et al. Once-daily versus twice-daily mesalazine for active ulcerative colitis: efficacy results from MOTUS, a multicentre, controlled, randomised, investigator-blinded study. 7th Congress of ECCO, Barcelona, Spain, February 16-18, 2012, abstract No 183. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (Suppl 1): S82.
44. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1111-9.
45. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalazine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762-9.
46. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-7.
47. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
48. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
49. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
50. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
51. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005112.
52. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
53. Reinisch W, Sandborn WJ, Kumar A, et al. 52-week clinical efficacy with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 10.
54. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 130-3.
55. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40-1.
56. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-10.
57. Randall JSB, Warren BF, Travis SP, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404-9.
58. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-9.
59. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
60. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
61. Lees CW, Heys D, Ho GT, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411-9.
62. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 18: 212-8.

63. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
64. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 461-6.
65. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
66. Loftus CG, Loftus EV, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 172-3.
67. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 219-25.
68. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
69. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-54.
70. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in severe ulcerative colitis (UC). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
71. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 379-85.
72. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 70-3.
73. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis* 2001; 3: 223-6.
74. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005; 241: 262-8.
75. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136: 795-803.
76. Lake JP, Firoozmand E, Kang JC, et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 547-51.
77. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-81.
78. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311-6.
79. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 486-92.
80. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud JC, et al. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc* 2010; 24: 1866-71.
81. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, et al. Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1435-44.
82. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120-7.
83. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994; 107: 1856-60.
84. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
85. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-14.
86. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 759-64.
87. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
88. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 106: 319-28.
89. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1088-95.
90. Claessen MM, Vlegaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158-64.
91. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-8.
92. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 367-71.
93. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811-23.
94. Andrews JM, Mountfield RE, Van Lengenbergh DR, et al. Unprompted issues in inflammatory bowel disease: opportunities to optimize care. *Intern Med J* 2010; 40: 173-82.
95. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 720-5.
96. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136: 795-803.
97. Toovey S, Hudson S, Hendry WF, et al. Sulphasalazine and male fertility: reversibility and possible mechanisms. *Gut* 1981; 22: 445-51.
98. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31: 538-40.

99. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-61.
100. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defect. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
101. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-5.
102. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 185-9.
103. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazol treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 322-7.
104. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525-9.
105. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336-9.
106. Park-Wylie JD. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
107. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-23.
108. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382-90.
109. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-54.
110. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 684-8.
111. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73-81.
112. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
113. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-41.
114. Mahadevan U, Kane S. Use of infliximab in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 219-20.
115. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
116. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603-5.
117. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1815-27.
118. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000; 27: 1872-5.
119. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 400-6.
120. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-13.
121. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perianal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918-22.
122. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 202-7.
123. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-5.
124. Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-25.
125. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 823-4.
126. Torzecka JD, Kondras K, Dzionkowska-Bartkowiak B, et al. Piodermia zgorzelinowa – interdyscyplinarny problem diagnostyczny. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24: 34-7.
127. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333: 181-4.
128. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-9.
129. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, et al. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 311-5.
130. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
131. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 399-403.
132. Bonner GF, Fakhri A, Vennamanen SR. A long-term cohort study of non-steroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 751-7.
133. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized multicenter, double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.
134. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-5.
135. Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of active ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.

136. Vitellas KM, Enns RA, Keogan MT, et al. Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 327-34.
137. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, et al. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45.
138. Mitchell SA, Bansl DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900-7.
139. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.
140. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1050-6.
141. Stawczyk-Eder K, Eder P, Łykowska-Szuber L i wsp. Strategia szczepień w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol Prakt* 2010; 3: 64-8.
142. Tourner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-36.