

Sairaalahoitoa vaativan ulseratiivisen koliitin ennuste

Akusti Hautala

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Maaliskuu 2016

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

AKUSTI HAUTALA: SAIRAALAHOITOA VAATIVAN ULSERATIIVISEN KOLIITIN ENNUSTE

Kirjallinen työ, 11s.

Ohjaaja: Airi Jussila LT, Pia Oksanen, LT

Maaliskuu 2016

Avainsanat: tulehduksellinen suolistosairaus, ibd, kolektomia, kortisoni, 5-ASA, tiopuriini, siklosporiini

Johdanto: Ulseratiivinen koliitti kuuluu tulehduksellisiin suolistosairauksiin. Uusia tapauksia Suomessa ilmaantuu 25 kpl/ 100 000 vuodessa. Tauti on yleistymässä maailmanlaajuisesti. Hoidossa käytetään 5-ASA-valmisteita, tiopuriinia ja biologisia lääkkeitä. Tauti on luonteeltaan aaltomainen. Pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään kortisonia. Vaikeimmat tapaukset vaativat sairaalahoitoa.

Aineisto: Aineistona tässä tutkimuksessa oli 50 potilasta, jotka olivat osastohoidossa TAYS:n gastroenterologisilla osastoilla vuosina 2005 - 2010. Tiedot kerättiin retrospektiivisesti. Erityisesti kiinnitettiin huomiota lääkitykseen 6 kuukauden ja leikkaukseen sairaalahoidon aikana sekä koko seuranta-aikana joutuneiden määrään. Seuranta loppui, jos potilas leikattiin tai tietoa ei ollut enää saatavilla.

Tulokset: 60 % potilaista oli miehiä. Laaja tauti oli 66 % potilaista. Sairaalassa 88 % sai kortisonia hoitona. 38 % potilaista joutui leikkaukseen seurannan aikana. 8 % (4) näistä joutui päivystyskolektomiaan. 57 % potilaista joutui uudelleen käyttämään kortisonia seurannan aikana ja tiopuriinihoitoa sai 52 % potilaista.

Johtopäätökset: Kolektomian riskinä oli miessukupuoli ja laaja tauti. Kolektomiaan joutui useampi potilas kuin aiemmissa tutkimuksissa. Erityisesti siklosporiinin teho näytti olevan heikko verrattuna muihin tutkimuksiin. Tiopuriinihoitoa saaneista 42 % joutui leikkaukseen myöhemmin.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti.

Sisällysluettelo

Johdanto	1
Aineisto ja menetelmät	3
Tulokset	3
Pohdinta	6
Johtopäätökset	9
Lähteet	10

Johdanto

Ulseratiivinen koliitti eli haavainen paksusuolen tulehdus kuuluu tulehduksillisiin suolistosairauksiin. Muut tulehdukselliset suolistosairaudet ovat Crohnin tauti ja välimuotoinen koliitti. Suomessa uusia haavaisia paksusuolen tulehduksia vuodessa ilmaantuu noin 25 kappaletta/ 100 000 ihmistä. Taudin syntymekanismi on yhä epäselvä, sen epäillään syntyvän suolistobakteerien sekä ympäristö- että ravintotekijöiden laukaisemana geneettisesti alttiille henkilölle. Lähisukulaisen tauti lisää riskiä sairastumiseen. Taudin tyypillinen oire on ripuli ja yli 90 %:lla ulosteen joukossa on verta ja uloste voi olla limamaista. Vatsakipua saattaa esiintyä. Oireet ovat usein kestäneet viikkoja tai kuukausia. Tautiin voi liittyä liitännäissairauksia, joita ovat mm. artriitti, uveitti, primaari sklerosoiva kolangiitti ja erythema nodosum. (1)

Taudin diagnostiikassa tärkein tutkimus on paksusuolen tähystys eli kolonoskopia. Tähystyksessä on tärkeää ottaa koepalat myös terveen näköiseltä limakalvolta. Verikokeista tärkeimmät ovat PVK, La, CRP ja ulosteen kalprotektiini. Kliinisen kuvan perusteella tauti voidaan luokitella lievään, keskivaikeaan tai vaikeaan. Haavaisen koliitin endoskooppinen vaikeus luokitellaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Osalla tauti voi rauhoittua spontaanisti, mutta osalla se on jatkuvasti aktiivinen lääkityksestä huolimatta. (1)

Lieväoireisessa taudissa hoidoksi riittää yleensä 5-ASA- valmisteet suun kautta tai peräsuoleen tai kortisonipitoiset peräsuoleen laitettavat lääkkeet, jos tauti on rajoittunut tälle alueelle. Keskivaikeassa taudissa lisätään hoitoon kortisoni, jos 5-ASA-valmisteet eivät enää auta. Ylläpitohoitona lievässä ja keskivaikeassa taudissa riittävät yleensä 5-ASA-valmisteet. Jos kortisonia ei päästä purkamaan, tai tarvitaan yli kaksi kortisonikuuria vuodessa, aloitetaan ylläpitolääkkeeksi atsatiopriini tai merkaptopuriini. Vaikeimmissa tapauksissa tarvitaan sairaalahoitoa ja silloin yleensä suonensisäistä kortisonihoitoa. Jos suonensisäinen kortisonihoito ei muutamassa päivässä auta voidaan käyttää suonensisäistä siklosporiinia

tai biologista hoitoa infliksimabilla. Vaihtoehto on leikkaushoito eli kolektomia. Jos lääkkeet eivät auta tulee kyseeseen leikkaushoito. (1)

Länsimaissa haavaisen paksusuolentulehdus on yleistynyt selvästi. Tauti on miehillä yleisempää ainakin suomalaisen aineiston mukaan. (2,3) Maailmanlaajuisesti tauti on yleisin Pohjois-Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa, mutta se on yleistymässä maailmanlaajuisesti. (4)

Norjalaisilla potilailla tehdyn 10 vuoden seurannan mukaan taudin ennuste on melko hyvä. Kolektomiaan oli joutunut noin 10 % potilaista. Taudin laajuus lisäsi tätä riskiä. Yli 50 vuoden ikä puolestaan vaikutti olevan suojaava tekijä. Lähes kaikilla potilailla tauti relapsoitui, mutta lähes puolet potilaista olivat remissiossa 5 viimeisen vuoden ajan. Viidesosalla potilaista tauti eteni koko suolen taudiksi.(5)

Tauti olisi hyvä saada hyvään hoitotasapainoon, sillä kolektomia näyttää olevan riskitekijä tromboembolisille komplikaatioille. Riski on erityisesti päivystyskolektomia potilailla. Riskiin ei näytä vaikuttavan profylaktinen hepariini. Toisaalta yksikään taudin hoitoon käytetyistä lääkkeistä ei lisännyt riskiä tromboembolioille. Myös aktiiviin suolitautiin liittyy lisääntynyt tromboemboliariski. (6) Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyy lisääntynyt paksusuolisyöpäriski, jonka vuoksi kontrollitähystykset ovat tarpeen, vaikkei oireita olisikaan (1).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää sairaalahoitoa vaativan haavaisen paksusuolen tulehduksen ennustetta ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Päätetapahtumina olivat kortikosteroidivapaa remissio 6kk ja 12kk, ja leikkaus sairaalahoidon aikana sekä koko seuranta-aikana. Toissijaisina muuttujina olivat biologisten hoitojen aloittaminen, kortikosteroidien käyttö puolen vuoden ja vuoden kuluessa sairaalajaksosta.

Aineisto ja menetelmät

Aineistona tutkimuksessa oli 50 potilasta, jotka olivat olleet osastohoidossa hoidossa TAYS:n gastroenterologian osastolla vuosina 2005 - 2010. Seuranta alkoi ensimmäisestä sairaalahoitajaksosta. Seuranta jatkettiin kevääseen 2015 saakka. Seuranta loppui jos potilas kuoli, leikattiin tai tietoja ei enää ollut saatavilla. Tietoja kerättiin sairaalaan joutumisen syystä, lääkityksestä ennen sairaalahoitoa ja sairaalahoidon aikana. Taudin laajuus luokiteltiin Montrealin luokituksen mukaan. Se luokittelee taudin laajuuden kolmeen eri ryhmään. E1 tarkoittaa proktiittia, E2 tarkoittaa vasemman puolen koliittia, jossa tulehdusmuutos ulottuu korkeintaan pernan mutkaan saakka. E3 tarkoittaa laajaa, koko suolen tautia. Seurannasta kerättiin tieto lääkityksestä 6 kuukauden ja 12 kuukauden kohdalla.

Tutkittavien pienestä määrästä johtuen tuloksia ei analysoitu tilastollisella ohjelmalla. Sen sijaan päädyttiin vertailemaan ainestoa muihin tutkimuksiin.

Tulokset

Tutkimukseen kuuluvien potilaiden kliinisiä on esitetty Taulukossa 1. Tutkimuspotilaita oli 50 ja heistä 60 % oli miehiä. (Taulukko 1). Koko suolen tauti oli 33 potilaalla (66 %). (Taulukko 1)

Ennen sairaalaan joutumista 18 %:lla potilaista ei ollut lääkitystä. Suun kautta otettavaa kortisonia oli 29 potilaalla (58 %) ja tiopuriinilääkitys oli käytössä 26 %:lla potilaista (Taulukko 1).

Tärkein sairaalaan joutumisen syy oli suun kautta otettavalle kortisonille reagoimaton tauti (Taulukko 1). 18 % joutui sairaalaan akuutin tuoreen koliitin takia (Taulukko 1).

Sairaalassa kaikkiaan 44 potilasta (88 %) sai kortisonia hoitona (Taulukko 1) Siklosporiinia annettiin 5 (10 %) potilaalle (Taulukko 1). 5-ASA-valmisteita sai 14 potilasta. 9 potilasta sai atsatiopriiniä ja 1 potilas metotreksaattia. Lisäksi 10 potilasta sai antibioottihoitoa. Antibioottina oli metronidatsoli ja siprofloksasiini.

Kaikkiaan potilaista 19 (38 %) joutui seurannan aikana leikkaukseen. Näistä 4 (8 %) joutui päivystyskolektomiaan ensimmäisen osastohoitojakson aikana. (Taulukot 1 ja 2) Myöhemmin leikattiin 15 potilasta. Näistä kaikilla syynä leikkaukseen oli lääkehoitoon reagoimaton tauti. Taulukossa 2 on vertailtu leikattujen ja leikkaamattomien potilaiden kliinisiä tietoja. Huomattava yksityisyyttä on se, että kaikki päivystyskolektomiaan joutuneet olivat miehiä ja myöhemmin leikatuistakin jopa 73 %. Siklosporiinia sai 3 (75 %) potilasta päivystyskolektomiaan joutuneista. Laaja-alainen tauti oli 79 % leikatuista. (Taulukko 2)

Seurannan aikana steroidihoito jouduttiin aloittamaan uudelleen 26/46 (57 %) potilaista. Steroidihoito oli käytössä kuuden kuukauden kuluttua hoidosta 26 % (12/46) potilaista. Biologinen hoito infliksimabilla aloitettiin seurannan aikana 3 potilaalle. Näistä jokainen joutui kuitenkin myöhemmin leikkaukseen. Tiopuriinihoitoa sai seurannan aikana 52 % potilaista (Taulukko 2).

Taulukko 1 Sairaalahoidossa olleiden koliittipotilaiden kliinisiä tietoja	
Miessukupuoli (%)	30 (60%)
Ikä v (mediaani)	35,5 (17-73)
Sairastumisikä v (mediaani)	33 (7-73)
Sairastamisaika sairaalan tullessa v (mediaani)	1 (0-21)
Dg Haavainen paksusuolitulehdus Määrittelemätön koliitti	49 1
Taudinlaajuus E1 (%) E2 (%) E3 (%)	7 (14) 10 (20) 33 (66)
Sairaalaanjoutumisen syy (%) Diagnosoimaton koliitti (%) Suun kauttasteroidi ei tehoa (%) Aktivoitunut koliitti, ei steroidia (%) Muu syy (%)	9 (18) 29 (58) 9 (18) 6 (12)
Lääkitys ennen sairaalahoitoa Ei lääkitystä (%) Suun kautta steroidi (%) 5-ASA (%) Tiopuriini (%) Metotreksaatti (%) Paikallishoito steroidi (%)	9 (18) 29 (58) 30 (60) 13 (26) 1 (2) 3 (6)
Lääkitys sairaalassa Suun kautta steroidi (%) Suonen sisäinen steroidi (%) Siklosporiinin (%)	5 (10) 39 (78) 5 (10)
Päivystys kolektomia	4 (8%)

Taulukko 2 Leikkattujen ja leikkaamattomien koliittipotilaiden kliinisiä tietoja			
	Päivystys kolektomia	Leikkaus myöhemmin	Ei leikatut
Potilasmäärä (%)	4 (8)	15 (30)	31 (62)
Miessukupuoli	4 (100)	11 (73)	15 (48)
Sairastumisikä v (mediaani)	34(17-34)	34 (15-52)	33 (7-73)
Sairastamisaika leikkaushetkellä (mediaani)	1 (0-11)	7 (2-19)	
Ikä leikkaushetkellä (mediaani)	37	40 (18-71)	
Dg Haavainen paksusuolitulehdus Määrittelemätön koliitti	4 (100)	14 (93) 1 (7)	31 (100)
Taudinlaajuus E1 (%) E2 (%) E3 (%)	4 (100)	3 (20) 1 (7) 11 (73)	4 (13) 9 (29) 18 (58)
Siklosporiinilääkitys ensimmäisen sairaalahoidon aikana (%)	3 (75)	0	2 (6)
Tiopuriinilääkitys jossain vaiheessa (%)	0	11 (73)	15 (48)
Infliksimabilääkitys jossain vaiheessa (%)	0	3 (20)	0

Pohdinta

Tässä aineistossa 38 % potilaista joutui leikkaukseen. Tämä on selvästi enemmän kuin aikaisemmissa tutkimuksissa. Näissä kyseiset luvut ovat olleet 10 % luokkaa (7, 8, 9, 10, 11, 12). Seuranta-ajan pidentyessä riski joutua kolektomiaan kasvaa (10). Anti-TNF-valmisteita ja siklosporiinia tutkittaessa kolektomiaan joutui

noin 30 % potilaista (13, 14). Kyseisessä tutkimuksessa potilasmateriaali oli siis jo lähtökohtaisesti haastavampaa kuin tässä tutkimuksessa.

Omassa tutkimuksessamme näyttää siltä, että lähes kaikki leikkaukseen joutuvista ovat miehiä. Toisaalta aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että miehillä riski joutua leikkaukseen on selvästi suurempi (10). Tällä perusteella näyttää siltä, että tuloksemme ovat linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa (10). Taudilta suojaavia tekijöitä ovat naissukupuoli ja tupakointi (15). Tupakointia ei kuitenkaan ole syytä suositella potilaille sen muiden haittojen takia. Omassa tutkimuksessamme emme saaneet kerättyä tietoa potilaiden tupakoinnista.

Päivystyskolektomiaan joutuneista potilaista kaikilla oli laaja tauti. Myöhemmin leikatuistakin peräti 73 % tauti oli koko suolen alueella. Tämä näyttää sopivan aiempiin tutkimuksiin, joissa kolektomian riskitekijänä on pidetty laajaa tautia (12, 15). Leikkausriskiä näyttää nostavan myös aikainen kortisonin tarve diagnosoinnista (8). Sairastumisiällä ei näytä tämän tutkimuksen perusteella näytä olevan vaikutusta leikkaukseen joutumiseen. Leikkausriskiä siis nostavat muut tekijät. Toisaalta näyttää siltä, että riski joutua päivytyisleikkaukseen on suuri diagnoosin alkuvaiheen aikana. Meidän tutkimuksessamme päivytyisleikkaukseen joutuneiden sairastamisaika oli 1 v. Toisaalta päivytyiskolektomiaan joutuvilla on melko todennäköisesti vaikea tauti jo toteamisvaiheessa. Päivytyiskolektomiaan joutuneiden potilaiden määrä on kuitenkin niin pieni, että johtopäätösten tekeminen tämän tutkimuksen perusteella on vaikeaa.

Siklosporiini on tärkeä lääke sairaalahoidossa, kun suonensisäinen kortisoni ei auta. Tässä tutkimuksessa sen teho kolektomian estossa oli kuitenkin vain 40 % (2/5). Aiemmissä tutkimuksissa sen teho on ollut yli 60 % (16). Tämä ero kuitenkin johtunee oman tutkimuksemme pienestä potilasmäärästä. Siklosporiinia käytetään kuitenkin vain siltahoitona atsatiopriinihoidon tehoa odotellessa. Atsatiopriinihoidon teho tulee

vasta 3-4 kuukauden kuluttua (16). Infliksimabi näyttää olevan yhtä tehokas akuutin vaikean taudin hoidossa kuin siklosporiini (17). Omassa tutkimuksessamme kukaan ei kuitenkaan saanut infliksimabia.

78 % potilaista sai sairaalassa hoitona suonensisäistä kortisonia. Tämä näyttää nostavan riskiä kortisoniriippuvuudelle (7). 57 % potilaista joutui uudelleen käyttämään kortisonia seurannan aikana. Tämä tulos on samaa tasoa aiempien tutkimusten kanssa (9). 6 kuukauden kohdalla kortisoni oli käytössä 26 % potilaistamme eli puolen vuoden kohdalla neljäsosa potilaista oli kortisoniriippuvaisia.

Atsatiopriini on tärkeä osa taudin hoitoa, kun 5-ASA-valmisteet eivät enää riitä. Tässä tutkimuksessa sitä sai jossain vaiheessa 52 % (26/50). Tästä huolimatta 42 % (11/26) atsatiopriinia saaneista joutui leikkaukseen hoidon aikana. Leikkaukseen joutuneiden suuri määrä johtunee vaikeasta taudista, joka myöhemmin leikkaukseen ajautuneilla suurimmalla osalla oli. Tiopuriinien käyttö on vaihtelevaa aiemmissä tutkimuksissa. Niissä käyttö vaihtelee 10 % - 40 % välillä (9, 12). Tiopuriinit kuitenkin näyttävät suojaavan kolektomialta (9).

Infliksimabia sai myöhemmin 3 potilasta tutkimuksessamme. Näistä jokainen kuitenkin joutui myöhemmin leikkaukseen. Infliksimabi näyttää kuitenkin olevan tehokas ja puolet saavuttaa sen avulla pitkäaikaisen remission (14). Kolektomiariski on kuitenkin melko korkea näitä käytettäessä (14). Omat tuloksemme johtuvat todennäköisesti sattumasta. Tauti on yleensä jo melko vaikeassa tilassa, kun infliksimabiin joudutaan siirtymään. Tästä johtuen riski leikkaukseen on jo lähtökohtaisesti suuri tätä hoitoa käytettäessä.

Omat tuloksemme näyttävät melko samanlaisilta kuin muissa tutkimuksissa. Aiempien tutkimusten kanssa yhtenevää oli se, että lähes puolet potilaistamme joutui käyttämään uudelleen kortisonia seurannan aikana. Kolektomiaan seurannassa potilaistamme joutui vajaa 40 %, joka on selvästi enemmän kuin muissa

tutkimuksissa (7, 8, 9, 10, 11, 12). Omassa tutkimuksessamme potilaiden määrä oli melko pieni, joten tämä voi hieman häiritä tulkintaa.

Mielenkiintoista tuloksissa on se, että yli puolella leikkaamattomissa potilaista on laaja tauti. Lisäksi vain alle puolet tarvitsee tiopuriinihoitoa. Tämä kuvastaa taudin aaltomaista luonnetta. Joillakin potilailla tauti pysyy hallinnassa pienemmälläkin lääkityksellä. Tosin mukana on melko varmasti muitakin tekijöitä esim. ravinto ja elintavat yleensäkin.

Vaikka potilaistamme joutui leikkaukseen suurempi osa kuin muissa tutkimuksissa, heistä suuri osa oli jo aikaisemmissa tutkimuksissa todetuissa riskiryhmissä (miessukupuoli, laaja tauti). Siklosporiini on yleensä tehokas, mutta tässä tutkimuksessa todennäköisesti sattumasta johtuen ei näyttänyt toimivan potilasmäärän ollessa pieni.

Tämän tutkimuksen selviä heikkouksia olivat retrospektiivinen luonne ja pieni tutkimuspopulaatio. Lisäksi kaikka haluttua tietoa ei saatu selville, esim. tupakoinnista ei löytynyt tietoa. Pienen potilasmäärän takia myöskään tilastollista analyysia ei kannattanut tehdä, vaan jouduttiin vain vertailemaan tuloksia muihin tutkimuksiin. Tästä johtuen tuloksien yleistäminen on haastavaa.

Johtopäätökset

Yhteenvedona näyttää siltä, että leikkausriskiä nostaa erityisesti miessukupuoli ja laaja tauti.

Sairastumisiällä ei näytä olevan vaikutusta, mutta sen sijaan sairastamisajalla voi olla merkitystä kolektomiariskin kannalta. Päivystysleikkaukseen näytetään joutuvan lyhyen sairastamisajan jälkeen.

Lähteet

- (1) Haavainen paksusuolentulehdus (Lääkäriin käsikirja. Terveystietä)
- (2) Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Färkkilä MA. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A Nationwide Register Study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:555–61.
- (3) Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Collin P. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1063-7.
- (4) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.
- (5) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.
- (6) Kaplan GG, Lim A, Seow CH, Moran GW, Ghosh S, Leung Y, Debruyne J, Nguyen GC, Hubbard J, Panaccione R. Colectomy is a risk factor for venous thromboembolism in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 28;21(4):1251-60.
- (7) Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Marín L, Mañosa M, Rodríguez-Alonso L, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov 1;8(11):1523-8..
- (8) Khan NH, Almkhatar RM, Cole EB, Abbas AM. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis can predict a more severe long-term course of the disease - a nationwide study of 1035 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Aug;40(4):374-81
- (9) Khan N, Abbas A, Williamson A, Balart L. Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2013 Oct;58(10):2963-9.
- (10) Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1858-66
- (11) Jeon HH, Lee HJ, Jang HW, Yoon JY, Jung YS, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and predictive factors in oral corticosteroid-refractory active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 14;19(2):265-73.
- (12) Margagnoni G, Fasci Spurio F, Feigusch L, Koch M, Papi C, Aratari A. Long term course of ulcerative colitis in the prebiologic era. A retrospective study in a tertiary referral center. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2014 Dec;60(4):275-83.
- (13) Naves JE, Llaó J, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Mañosa M, Lobatón T, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1375-81.

- (14) Subramaniam K, Richardson A, Dodd J, Platten J, Shadbolt B, Pavli P. Early predictors of colectomy and long-term maintenance of remission in ulcerative colitis patients treated using anti-tumour necrosis factor therapy. *Intern Med J.* 2014 May;44(5):464-70.
- (15) Dias CC, Rodrigues PP, Costa-Pereira AD, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):156-63
- (16) Miyake N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hirayama Y, Maeda K, Morise K, Matsushita M, Furukawa K, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):254-61
- (17) Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, Zheng X. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jan 27;9(1):e86692