

# Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

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

Piotr Eder<sup>1</sup>, Michał Łodyga<sup>2</sup>, Magdalena Gawron-Kiszka<sup>3</sup>, Agnieszka Dobrowolska<sup>1</sup>, Maciej Gonciarz<sup>4</sup>, Marek Hartleb<sup>3</sup>, Maria Kłopocka<sup>5</sup>, Ewa Małecka-Wojcieszko<sup>6</sup>, Piotr Radwan<sup>7</sup>, Jarosław Reguła<sup>8,9</sup>, Edyta Zagórowicz<sup>8,9</sup>, Tomasz Banasiewicz<sup>10</sup>, Marek Durlik<sup>11</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>12,13</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>4</sup>Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

<sup>5</sup>Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>6</sup>Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>8</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>9</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>10</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

<sup>11</sup>Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

<sup>12</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapaleń Jelit, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

<sup>13</sup>*Collegium Medicum*, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

**Tłumaczenie artykułu:** Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, Kłopocka M, Małecka-Wojcieszko E, Radwan P, Reguła J, Zagórowicz E, Banasiewicz T, Durlik M, Rydzewska G. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2023; 18 (1): 1–42. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2023.125882>.

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, kolonoskopia, leczenie, wytyczne, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

**Key words:** diagnostics, colonoscopy, treatment, guidelines, ulcerative colitis.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Piotr Eder, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 13 43, e-mail: [piotr.eder@op.pl](mailto:piotr.eder@op.pl), [piotred@ump.edu.pl](mailto:piotred@ump.edu.pl)

## Streszczenie

Przedstawione opracowanie stanowi aktualizację zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku. Zawiera ono 49 zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych. Wytyczne zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. Oceniając jakość dostępnych dowodów naukowych i siłę rekomendacji terapeutycznych, posłużono się metodą nawiązującą do metodyki GRADE. Stopień poparcia ekspertów, dotyczący proponowanego ostatecznego brzmienia zalecenia, oceniono w 6-stopniowej skali Likerta. Wyniki głosowania wraz z komentarzem umieszczono przy każdym zaleceniu.

## Abstract

This paper is an update of the diagnostic and therapeutic recommendations of the National Consultant for Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology from 2013. It contains 49 recommendations for the diagnosis and treatment, both pharmacological and surgical, of ulcerative colitis in adults. The guidelines were developed by a group of experts appointed by the Polish Society of Gastroenterology and the National Consultant in the field of Gastroenterology. The methodology related to the GRADE methodology was used to assess the quality of available evidence and the strength of therapeutic recommendations. The degree of expert support for the proposed statements was assessed on a 6-point Likert scale. Voting results, together with comments, are included with each statement.

## Słowo wstępne

Niniejsze wytyczne stanowią aktualizację zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2013 roku dotyczących postępowania z dorosłym pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) wraz z późniejszymi uzupełnieniami [1]. Aktualizacja została przygotowana przez Grupę Roboczą ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit (NChZJ) PTG-E.

## Cel zaleceń

Celem niniejszego dokumentu jest uzupełnienie dotychczas obowiązujących zaleceń o nowe zagadnienia, w tym dotyczące nowych leków, które od 2013 roku zostały zarejestrowane do stosowania we WZJG oraz upowszechnienie i ujednoczenie zasad postępowania w tej jednostce chorobowej. W konsekwencji nadrzędnym celem wytycznych jest poprawa możliwości prowadzenia nowoczesnej diagnostyki i leczenia WZJG w Polsce zgodnie z aktualnym stanem wiedzy. Jednocześnie dokonano rewizji dotychczasowych ustaleń nie tylko pod względem merytorycznym, lecz także metodologicznym z uwzględnieniem większości aktualnych rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących zasad konstruowania wytycznych [2].

## Problemy zdrowotne poruszone w wytycznych

W zaleceniach omówiono szczegółowo następujące zagadnienia:

- Jaka jest epidemiologia WZJG, z uwzględnieniem dynamiki trendów zachorowalności i chorobowości w ostatnich latach?
- Jakie są objawy i postaci kliniczne WZJG?

- Jak powinna przebiegać diagnostyka w przypadku podejrzenia WZJG (z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej) i jakie są kryteria rozpoznania choroby?
- Jakie są aktualne zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego we WZJG, z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego, chirurgicznego, wsparcia psychologicznego, a także na czym polega opieka koordynowana nad chorym na WZJG?

## Docelowa populacja chorych, do których odnoszą się wytyczne

Zalecenia dotyczą postępowania z pacjentami dorosłymi z podejrzeniem lub rozpoznaniem WZJG, niezależnie od postaci choroby i ciężkości objawów.

## Epidemiologia oraz ogólna charakterystyka WZJG

WZJG to przewlekła, nieuleczalna choroba zapalna jelita grubego o nieznanym przyczynie, w której proces zapalny dotyczy głównie błony śluzowej i lokalizuje się w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy [3]. Najczęstszym objawem klinicznym WZJG jest biegunka z obecnością świeżej krwi w stolcu. Dodatkowo mogą wystąpić ból brzucha, spadek masy ciała, stan podgorączkowy lub gorączka, niekiedy tzw. objawy pozajelitowe. Sporadycznie – u chorych z zajęciem jedynie odbytnicy – może pojawić się zaparcie [3].

WZJG jest chorobą ludzi młodych, zwykle rozpoczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, ale w ostatnich latach obserwuje się tendencję zwiększania się zachorowalności na WZJG u osób starszych, w tym po 60.–65. roku życia. Zapadalność w Europie szacowana jest na około 10 nowych przypadków na 100 000 osób rocznie [3, 4]. Polskie dane wskazują, że w 2018 roku współczynnik zapadalności (liczba nowych rozpoznań)

wystandaryzowany w odniesieniu do wieku populacji europejskiej wynosił 12,3 na 100 000 osób, a częstość występowania (liczba osób chorujących i z nowym rozpoznaniem) to 187,8 na 100 000 osób (w 2020 roku na WZJG chorowało około 74 000 osób) [5].

## Definicje [1, 6, 7]

Choroba aktywna – stwierdza się ją wówczas, gdy pacjent doświadcza objawów klinicznych, którym towarzyszy obecność mierzalnych wykładników nasilenia stanu zapalnego (wykładników biochemicznych, np. podwyższone stężenie kalprotektyny w kale, wykładników endoskopowych i/lub mikroskopowych).

Remisja kliniczna – oznacza brak subiektywnych i obiektywnych objawów aktywnej choroby. Zwykle za remisję kliniczną uważa się występowanie do 3 wypróżnień na dobę bez cech krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Do oceny stanu klinicznego pacjenta z WZJG mogą służyć poszczególne skale (omówiono je w zaleceniu nr 2). Za remisję kliniczną przyjmuje się wartość punktacji w skali PRO-2 (*patient reported outcomes-2*) równą 0 punktów (patrz zalecenie nr 2).

Remisja endoskopowa – brak wykładników aktywności zapalenia w ocenie endoskopowej. Najczęściej używaną skalą oceniającą nasilenie zmian endoskopowych, jest skala Mayo. Wchodzi ona w skład tzw. całkowitej skali Mayo i została przedstawiona w zaleceniu nr 2. Za remisję endoskopową uznaje się wartość 0 punktów w tej czteropunktowej skali.

Odpowiedź kliniczna – oznacza poprawę stanu ogólnego pacjenta, rozumianą jako istotne zmniejszenie nasilenia objawów. Bywa niekiedy definiowana jako zmniejszenie punktacji w skali PRO-2 o co najmniej 50% wartości.

Odpowiedź endoskopowa – oznacza poprawę obrazu endoskopowego w stosunku do wyjściowej oceny. Definiowana jest niekiedy jako zmniejszenie aktywności w endoskopowej skali Mayo o co najmniej 1 punkt.

Nawrót – pojawienie się wykładników aktywnej postaci choroby u pacjenta będącego wcześniej w remisji. Za wczesne zaostrzenie uważa się takie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji.

Postać rozległa WZJG – odnosi się do sytuacji, w której zmiany zapalne obejmują jelito grube proksymalnie do zagięcia śledzionowego (a więc dotyczą co najmniej odbytnicy, esicy, zstępnicy i lewej połowy poprzecznicy). Według klasyfikacji montrealskiej jest to postać E3 WZJG (tab. I).

Cele terapii – leczenie WZJG obejmuje tzw. terapię indukującą remisję, która odnosi się do pacjentów z zaostrzeniem choroby, a także tzw. terapię podtrzymującą, której celem jest podtrzymanie poprawy uzyskanej

**Tabela I.** Klasyfikacja montrealaska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [1, 6, 7]

Postać choroby		
E1	E2	E3
zmiany ograniczone do odbytnicy	zmiany lewostronne, sięgające do zagięcia śledzionowego okrężnicy	postać rozległa, zmiany sięgają proksymalnie w stosunku do zagięcia śledzionowego okrężnicy

w ramach terapii indukcyjnej i zmniejszenie ryzyka ponownego zaostrzenia.

W ujęciu krótkoterminowym celem terapii jest uzyskanie odpowiedzi klinicznej potwierdzonej metodami obiektywnymi (endoskopowymi lub ewentualnie biochemicznymi – głównie poprzez ocenę stężenia kalprotektyny w kale). Głównym celem terapii WZJG jest uzyskanie trwałego ustąpienia wszystkich objawów chorobowych (pełna remisja kliniczna) wraz z normalizacją obrazu endoskopowego (remisja endoskopowa), a poprzez to – przywrócenie pacjentowi szansy na prowadzenie normalnego, niczym nieograniczonego życia osobistego, społecznego, zawodowego.

Steroidooporność – sytuacja kliniczna, w której w czasie zaostrzenia choroby nie udaje się uzyskać remisji pomimo stosowania steroidów w pełnej dawce przez 4 tygodnie. U pacjentów z ciężkim ostrym rzutem WZJG (*acute severe ulcerative colitis* – ASUC) za steroidooporność uważa się brak odpowiedzi po 3 dniach terapii dożylną steroidami.

Steroidozależność – brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej równoważności 10 mg prednizonu lub 3 mg budezonidu na dobę w ciągu 3 miesięcy leczenia lub zaostrzenie w czasie 3 miesięcy od zakończenia leczenia steroidami.

Pierwotny brak skuteczności leczenia – brak poprawy klinicznej po zakończeniu leczenia indukcyjnego. Definicja ta, podobnie jak definicja utraty skuteczności, najczęściej odnosi się do terapii biologicznej.

Utrata skuteczności leczenia – ponowne wystąpienie zaostrzenia w trakcie leczenia podtrzymującego u pacjenta, który wcześniej osiągnął remisję kliniczną. Definicję tę często rozszerza się o pacjentów, u których do utrzymania remisji konieczna była intensyfikacja dawki leku stosowanego w leczeniu podtrzymującym.

## Metodologia tworzenia wytycznych

Wytyczne zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTG-E i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. Grupa ta zainicjowała tworzenie wytycznych poprzez wstępne sformułowanie

**Tabela II.** Kryteria oceny jakości dowodów [8, 9, 12, 14]

Jakość dowodów	
Wysoka	Dostępne jest jedno lub więcej wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną ( <i>randomized controlled trials</i> – RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt
Umiarkowana	Dostępne są badania RCT, ale obciążone ważnymi ograniczeniami, takimi jak stronnicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność, pośrednie wnioskowanie odnoszące się do podobnych (ale nie identycznych) populacji badanych, badania przeprowadzone na bardzo małej liczbie pacjentów lub uwzględniające niewielką liczbę zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji. To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić
Niska	Badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią
Bardzo niska	Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków

**Tabela III.** Kryteria oceny siły zaleceń [14]

Siła zalecenia	
Silne	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub <i>vice versa</i> . Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie sformułowane jako „rekomendujemy” lub „zalecamy”
Słabe	Korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie sformułowane jako „sugerujemy”

ogólnych założeń, listy zagadnień i problemów klinicznych, opartych na dotychczas obowiązujących zaleceniach, które zostały zaktualizowane zgodnie z obecnym stanem wiedzy na podstawie protokołu PICO (*Patients, Intervention, Comparator, Outcome*) [8, 9]. Za główny obszar aktualizacji uznano miejsce nowych leków w algorytmach terapeutycznych WZJG.

Wszystkie etapy merytorycznych opracowań rekomendacji przeprowadzono z wykorzystaniem danych źródłowych wyszukiwanych w elektronicznych bazach danych (*PubMed, Cochrane Library, Embase*), jak również na podstawie wytycznych opublikowanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, ze szczególnym uwzględnieniem dokumentów opartych na metodologii GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) – *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*, *American Gastroenterological Association (AGA)*, *American College of Gastroenterology (ACG)* i *British Society of Gastroenterology (BSG)* [3, 6, 9–13].

Oceniając jakość dowodów naukowych i siłę dostępnych rekomendacji terapeutycznych, posłużono się metodą nawiązującą do metodyki GRADE. Dla każdego zalecenia eksperci określali jakość dowodów (tab. II:

wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska) oraz siłę rekomendacji (tab. III: rekomendacja silna, słaba) [14].

Po sformułowaniu zaleceń, ocenie ich siły, a także jakości dowodów ostateczny kształt każdej rekomendacji został poddany szczegółowej analizie. Stopień poparcia ekspertów dotyczący proponowanego ostatecznego brzmienia zalecenia, oceny jakości dowodów i siły rekomendacji został oszacowany w 6-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznaczało całkowity brak akceptacji lub poparcia, 2 – brak akceptacji lub poparcia, 3 – częściowy brak akceptacji lub poparcia, 4 – częściową akceptację, 5 – akceptację lub poparcie, 6 – całkowite poparcie lub akceptację (tab. IV) [15].

**Tabela IV.** Skala Likerta [15]

Ocena poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta	
1	całkowity brak akceptacji
2	brak akceptacji
3	częściowy brak akceptacji
4	częściowa akceptacja
5	akceptacja
6	całkowite poparcie



Po przeprowadzeniu głosowania dokonywano ewentualnej rewizji rekomendacji. Jeśli > 75% uczestników posiedzenia oceniło poparcie dla danego zalecenia w skali Likerta na 4–6 punktów (stopień zgodności wysoki), uznawano dane zalecenie za ostatecznie zaakceptowane. Jeżeli stopień zgodności wynosił ≤ 75%, uznawano go za niski [15].

W kolejnym etapie oceniano jakość wytycznych za pomocą narzędzia AGREE II, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, które są dostępne na stronie [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl). Ostateczna wersja rekomendacji uwzględniała wszelkie uwagi [2].

## Interpretacja wytycznych

Każde zalecenie terapeutyczne jest opatrzone trzema informacjami:

- jakość dowodów jest określona w dokumencie jako wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska,
- siła zalecenia jest określona w dokumencie jako silna lub słaba,
- stopień zgodności ekspertów (wynik głosowania).

## I. Diagnostyka

**1. Rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opiera się na ocenie klinicznej, uzupełnionej o badanie endoskopowe jelita grubego z pobraniem wycinków do analizy histopatologicznej przy jednoczesnym wykluczeniu innych jednostek chorobowych o podobnej symptomatologii (głównie chorób infekcyjnych). Badania biochemiczne i radiologiczne stanowią istotne uzupełnienie procesu diagnostycznego.**

Zalecenie #1 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Najczęstszym objawem klinicznym WZJG jest biegunka z obecnością świeżej krwi w stolcu [1, 3, 12]. Mogą jej towarzyszyć: ból brzucha, spadek masy ciała, stan podgorączkowy lub gorączka, niekiedy tzw. objawy pozajelitowe. Sporadycznie – u chorych z zajęciem jedynie odbytnicy – może występować zaparcie. Zasadnicze znaczenie dla ustalenia właściwego rozpoznania ma ocena endoskopowa jelita grubego. U chorych w ciężkim stanie klinicznym badaniem z wyboru jest rektosigmoidoskopia, wykonywana bez wcześniejszego przygotowania środkami przeczyszczającymi. W każdym innym przypadku należy dążyć do wykonania ileokolonoskopii z oceną makroskopową i pobraniem co najmniej dwóch wycinków do badania histologicznego

ze wszystkich obejrzanych odcinków jelita [1, 3, 6]. Zmiany zapalne we WZJG mają zwykle charakter ciągły i lokalizują się w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy. Obejmują one najczęściej zatarcie siatki naczyńowej, rumień, granulację, krwawliwość samoistną lub kontaktową błony śluzowej, obecność nadżerek lub płaskich, a niekiedy głębokich owrzodzeń. Charakterystyczna jest wyraźna granica między błoną śluzową zmienioną zapalnie i niezmienioną. Do cech sugerujących, ale niepatognomonicznych dla WZJG w obrazie mikroskopowym należą zaburzenia architektони krypt jelitowych (m.in. obecność nieregularnych, rozgałęzionych krypt lub krypt zanikowych) z towarzyszącym naciekiem zapalnym z dominacją limfoplazmocyto w okolicy błony podstawnej nabłonka oraz blaszki właściwej śluzówki, a także z naciekiem granulocytów w obrębie nabłonka krypt jelitowych (tzw. *cryptitis*) i tzw. ropniami kryptowymi [1, 3, 6].

Niezbędnym uzupełnieniem procesu diagnostycznego jest różnicowanie z innymi przyczynami, powodującymi podobny obraz kliniczny, endoskopowy i histologiczny. W szczególności należy wykluczyć choroby infekcyjne. Zakres koniecznych badań zależy od kontekstu klinicznego. Zwykle należy wykluczyć zakażenie toksynotwórczym szczepem *Clostridioides difficile*, niekiedy konieczna jest ocena m.in. w kierunku *Salmonella/Shigella* lub *Entamoeba histolytica*. W przypadku nietypowego obrazu chorobowego warto wykonać badania w kierunku zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) [1, 3, 6, 12, 16].

Badania biochemiczne i radiologiczne mają znaczenie uzupełniające. Kalprotektyna w kale dobrze odzwierciedla nasilenie zapalenia w jelicie grubym. Uważa się, że wartość > 250 µg/g stolca wskazuje na istotne nasilenie procesu zapalnego, jednak nie wystarcza do postawienia diagnozy i nie zwalnia z konieczności wykonania endoskopii [17, 18]. Spośród badań krwi ważne znaczenie ma ocena parametrów morfologii krwi, gospodarki żelazem oraz stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), jednak brak odchylenia w zakresie tych oznaczeń nie wyklucza WZJG.

Podstawowym badaniem radiologicznym powinna być ultrasonografia (USG) jamy brzusznej z oceną jelit, która w wielu przypadkach pozwala w sposób nieinwazyjny ocenić zasięg zmian chorobowych i ich nasilenie. Badanie dwukontrastowe jelita grubego (z kontrastem pozytywnym, np. barytem, oraz kontrastem negatywnym, czyli powietrzem) wykonywane jest obecnie wyjątkowo. Jest ono przeciwwskazane w przypadku dużej aktywności WZJG.

Ostateczną diagnozę WZJG stawia lekarz klinicysta po przeanalizowaniu dostępnych danych klinicznych i wyników badań dodatkowych [17, 18].

## 2. Podstawowe znaczenie w oszacowaniu aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oprócz oceny klinicznej, ma ocena endoskopowa, a z badań laboratoryjnych – kalprotektyna w kale. Zakres pozostałych zalecanych badań biochemicznych powinien być ustalany indywidualnie.

Zalecenie #2 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			8%	8%	84%

Każdy pacjent z rozpoznaniem WZJG wymaga nadzoru lekarskiego. W ocenie aktywności choroby mogą być pomocne skale, które uwzględniają najważniejsze wykładniki nasilenia zmian chorobowych – kliniczne i endoskopowe. Jedną z najczęściej używanych jest tzw. całkowita skala Mayo (tab. V) [1, 3, 7, 19].

W ostatnich latach szczególną wagę przywiązuje się do oceny objawów zgłaszanych przez chorego – PRO (*Patient Reported Outcomes*), spośród których kluczowe znaczenie mają następujące składowe całkowitej skali Mayo: liczba luźnych stolców powyżej normy na dobę oraz obecność świeżej krwi w stolcu (tzw. skala PRO-2) [7].

Kalprotektyna w kale dobrze odzwierciedla nasilenie stanu zapalnego w jelicie grubym, dlatego też powinna być rutynowo oznaczana w nadzorze nad chorymi w remisji, a także w przypadku podejrzenia zaostrzenia WZJG. Za punkt odcięcia, poniżej którego należy się spodziewać wygojenia zmian endoskopowych, uznaje się zazwyczaj stężenie 150 µg/g stolca [17]. Pozostałe badania laboratoryjne (np. morfologia krwi, parametry gospodarki żelazowej, CRP, albumina) są wartościowym uzupełnieniem

diagnostyki i mają znaczenie pomocnicze. Spośród badań radiologicznych najbardziej przydatna jest ocena aktywności WZJG w badaniu USG jelit [1, 18].

## 3. W przypadku zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczne jest wykluczenie współistnienia infekcyjnego tła objawów.

Zalecenie #3 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Nasilenie się objawów u chorego z rozpoznaniem WZJG może być efektem nałożenia się choroby zakaźnej, co wynika ze zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji u pacjentów z NChZJ [6, 16]. Zakres badań diagnostycznych różnicujących przyczynę pojawienia się biegunki i ewentualnie krwi w kale zależy od sytuacji klinicznej, ale zwykle konieczne jest wykluczenie zakażenia toksynotwórczym szczepem *Clostridioides difficile*. Niekiedy zaleca się wykonanie badań m.in. w kierunku zakażenia *Shigella/Salmonella*, *E. histolytica* lub poszczególnymi typami chorobotwórczymi *Escherichia coli*. W przypadku postaci steroidoopornych należy także rozważyć diagnostykę w kierunku reaktywacji zakażenia cytomegalowirusem (proponowana metoda – ocena ekspresji immunohistochemicznej cytomegalowirusa w bioptatach jelita grubego) [6, 16, 20].

## II. Leczenie

Farmakoterapia WZJG opiera się zwykle na strategii *step-up*, czyli stopniowym wprowadzaniu leków o coraz większym potencjale działania immunosupresyjnego

**Tabela V.** Całkowita skala Mayo (*Total Mayo Score – TMS*), oceniająca aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [1]

Punktacja	0	1	2	3
częstość wypróżnień	prawidłowa	1–2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3–4 wypróżnień 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	krew w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z 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: 0–2 pkt – remisja (pod warunkiem że żadna ze składowych nie została oceniona na 2 pkt); 3–5 pkt – aktywność łagodna; 6–10 pkt – aktywność umiarkowana; > 10 pkt – aktywność ciężka.

\*Częściowa skala Mayo obejmuje ocenę wszystkich składowych, poza endoskopową. Zmodyfikowana skala Mayo obejmuje wszystkie składowe, poza ogólną oceną lekarską [19].



## 5. Zalecamy leczenie podtrzymujące mesalazyną u pacjentów, u których uzyskano remisję przy użyciu tego leku.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #5 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

Jeżeli remisję WZJG w przypadku zaostrzenia o aktywności łagodnej do umiarkowanej uzyskano za pomocą mesalazyny, należy ją stosować także w leczeniu podtrzymującym. W przypadku zasięgu ograniczonego do odbytnicy (*proctitis*) zwykle zaleca się mesalazynę miejscowo (czopki), w postaci lewostronnej – preparaty doustne i miejscowe (czopki, rzadziej wlewki), a w postaci rozległej – preparaty doustne. Najmniejsza zalecana dawka doustna wynosi 2 g/dobę [3, 9, 11, 12, 43–49].

## 6. W przypadku nieuzyskania remisji za pomocą mesalazyny zalecamy zastosowanie steroidów o działaniu miejscowym (budezonid) lub ogólnym (prednizon, metyloprednizolon). Wybór preparatu powinien być uzależniony głównie od nasilenia objawów.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #6 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				34%	66%

Jeżeli pomimo optymalnego zastosowania mesalazyny nie uzyskano remisji, należy rozważyć terapię steroidami o działaniu miejscowym (budezonid) lub ogólnym, podawanymi doustnie (prednizon, metyloprednizolon) [3, 9, 11, 50–54].

Budezonid jest steroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym, charakteryzującym się dużym efektem pierwszego przejścia (ponad 90% leku jest metabolizowane w czasie tzw. pierwszego przejścia w wątrobie), dzięki czemu jego niepożądane działania ogólnoustrojowe są niewielkie. We WZJG stosowany jest budezonid w postaci MMX, zapewniającej uwalnianie leku w jelicie grubym. Lek dostępny jest w postaci doustnej w dawce 9 mg/dobę. Wskazaniem do zastosowania budezonidu jest leczenie indukcyjne postaci łagodnej do umiarkowanej, a skuteczność leku najlepiej została udokumentowana w przypadku lewostronnej lokalizacji zmian zapalnych. Terapia trwa zwykle 8 tygodni. Budezo-

nid nie wymaga stopniowego odstawiania. Leku nie należy stosować w leczeniu podtrzymującym [3, 9, 11, 50–52].

Prednizon (w dawce 0,5–1 mg/kg m.c., zazwyczaj 40 mg/dobę) lub metyloprednizolon są zwykle stosowane w postaciach o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej WZJG. Charakteryzują się bardzo dużym potencjałem przeciwzapalnym, szybkim początkiem działania, mają typowe dla steroidów ogólnoustrojowe działania niepożądane [3, 9, 11–13, 53, 54]. Wykorzystywane są w leczeniu indukcyjnym, trwającym 2–4 tygodni, a następnie stopniowo odstawiane. Cały cykl leczenia powinien trwać nie dłużej niż 8–12 tygodni. Steroidy stosujemy od razu w dawce docelowej – rozpoczęcie leczenia od małej dawki i stopniowe jej zwiększanie w razie braku poprawy jest postępowaniem błędnym [3, 9, 11].

Steroidy powinny być stosowane w leczeniu indukcyjnym, nie są zalecane w leczeniu podtrzymującym [3, 9, 11].

Wybór pomiędzy steroidami o działaniu miejscowym a ogólnym zależy od nasilenia objawów klinicznych. Budezonid jest preferowanym lekiem w przypadkach o mniejszej aktywności, z częściową poprawą po zastosowaniu mesalazyny. Z kolei przy większym nasileniu objawów, przy braku poprawy po zastosowaniu mesalazyny, należy zastosować prednizon lub metyloprednizolon [3, 9, 11–13].

## 7. Zalecamy leczenie podtrzymujące mesalazyną u pacjentów, u których remisję uzyskano za pomocą steroidów i mesalazyny.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #7 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				16%	84%

Jeżeli remisję kliniczną WZJG o aktywności łagodnej do umiarkowanej uzyskano za pomocą steroidów i mesalazyny, w leczeniu podtrzymującym można zastosować mesalazynę w monoterapii. Dotyczy to pierwszego zaostrzenia WZJG oraz kolejnych, pod warunkiem że zaostrzenia występują rzadko oraz nie ma czynników ryzyka rozwoju ciężkiego przebiegu choroby [3, 9, 11, 43–45].

Jeśli do uzyskania remisji wymagane było przedłużone leczenie steroidami lub aktywność choroby była wyjściowo duża lub gdy zaostrzenia występują często albo uprzednio stosowane leczenie podtrzymujące mesalazyną nie zapewniło wystarczającej kontroli choroby, należy rozważyć dodanie tiopuryn do mesalazyny w leczeniu podtrzymującym [3, 9, 11–13].



### 8. W przypadku steroidozależności lub steroidooporności zalecamy leczenie lekami immunosupresyjnymi lub biologicznymi, lub tofacytynibem.

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #8 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				25%	75%

W przypadku steroidooporności – braku skuteczności steroidów w leczeniu indukcyjnym – należy zastosować leki kolejnego rzutu. W przypadku aktywności łagodnej do umiarkowanej i częściowej, niepełnej poprawy po zastosowaniu steroidów, można w wyjątkowych przypadkach rozważyć leczenie tiopurynami. Leki te charakteryzują się jednak długim czasem niezbędnym do osiągnięcia optymalnego efektu terapeutycznego, dlatego nie należy ich stosować, gdy aktywność choroby wymaga uzyskania szybkiej poprawy klinicznej. Jeśli więc stan kliniczny pacjenta nie pozwala na oczekiwanie na efekt terapeutyczny tiopuryn, powinno się rozważyć zastosowanie leków biologicznych lub tofacytynibu [3, 9, 55–58].

W przypadku steroidozależności – kiedy uzyskano remisję za pomocą steroidów (o działaniu miejscowym lub ogólnym), ale dochodzi do zaostrzenia w trakcie redukcji dawki lub w ciągu 3 miesięcy od zakończenia steroidoterapii – u pacjentów z WZJG o aktywności łagodnej do umiarkowanej lekami preferowanymi są tiopuryny, ale w wybranych przypadkach można rozważyć także alternatywnie zastosowanie leków biologicznych lub tofacytynibu [3, 9, 13, 55–58].

Azatioprynę (w dawce 2–2,5 mg/kg m.c.) lub 6-merkaptopurynę (w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) stosuje się doustnie, w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Czas, po którym występuje pełny efekt terapeutyczny tiopuryn, jest dość długi (6–12 tygodni), dlatego w celu kontroli objawów do tego czasu należy utrzymać leczenie steroidami w najmniejszej skutecznej dawce (przez kolejne 4–8 tygodni), a następnie podjąć próbę stopniowego ich odstawiania (leczenie steroidami systemowymi nie powinno jednak trwać dłużej niż 12 tygodni). Nawrót objawów pomimo odpowiednio długiego stosowania optymalnej dawki tiopuryn świadczy o braku ich skuteczności i jest wskazaniem do zastosowania tofacytynibu lub leków biologicznych [3, 9, 11–13].

Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia tiopurynami należy okresowo monitorować parametry laboratoryjne – głównie morfologię krwi, aminotransferazę alaninową (ALT) i kreatyninę – optymalnie co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące

leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące. Z powodu zwiększonego ryzyka występowania nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy wszyscy pacjenci leczeni tiopurynami powinni być pod stałą kontrolą dermatologa, a kobiety uczestniczyć w programie profilaktyki raka szyjki macicy. Ponadto, z uwagi na niewielki wzrost ryzyka zachorowania na agresywnego chłoniaka B-komórkowego, część ekspertów nie zaleca stosowania tiopuryn u pacjentów niezakażonych wcześniej wirusem Epsteina-Barr (EBV). W związku z powyższym przed rozpoczęciem leczenia tiopurynami sugeruje się konieczność ustalenia, czy pacjent przechorował mononukleozę zakaźną lub sprawdzenia statusu serologicznego w kierunku zakażenia EBV. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza młodych mężczyzn (< 35. roku życia) [3, 11–14].

W celu monitorowania leczenia tiopurynami oraz diagnozowania przyczyn słabego efektu terapeutycznego lub wystąpienia działań niepożądanych może być pomocne oznaczenie stężenia 6-tioguaniny (aktywny metabolit) i 6-metylmerkaptopuryny (metabolit odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane) w erytrocytach. Stwierdzenie obniżonego stężenia 6-tioguaniny u pacjenta ze słabym efektem leczniczym może świadczyć o niestosowaniu leku przez chorego lub implikować konieczność optymalizacji dawki tiopuryny. Z kolei prawidłowe (terapeutyczne) stężenie będzie przemawiać za koniecznością zmiany leku na inny, o większym potencjale. Ewentualnie przed włączeniem tiopuryn można również oznaczyć aktywność metylotransferazy tiopurynowej w erytrocytach. Stwierdzenie braku lub niskiej aktywności enzymu jest przeciwwskazaniem do leczenia tiopurynami [3, 14].

### 9. Tiopuryny nie powinny być stosowane w leczeniu indukcyjnym.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #9 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

Ze względu na mechanizm działania tiopuryn (anty-metabolitów zasad purynowych) docelowy efekt terapeutyczny można osiągnąć po 6–12 tygodniach terapii, dlatego nie powinny być one stosowane w leczeniu indukcyjnym [3, 9, 11–13, 56–58].

### 10. Spośród leków ukierunkowanych molekularnie przeciwciała anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru (po nieskuteczności bądź

**w przypadku nietolerancji leków konwencjonalnych), a także w przypadku pierwotnej nieskuteczności lub utraty skuteczności innego preparatu. Wybór preparatu zależy od profilu pacjenta.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #10 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				34%	66%

Do leków ukierunkowanych molekularnie zalicza się leki biologiczne (przeciwciała przeciw czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$  – anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab), a także nowe leki małowładzowe [3, 9].

Leki ukierunkowane molekularnie wykorzystuje się w przypadku braku skuteczności dotychczas zastosowanych leków w leczeniu indukcyjnym (w tym w przypadku steroidooporności) lub kolejnych nawrotów pomimo optymalnego leczenia podtrzymującego (w tym w przypadku steroidozależności), lub w przypadku nietolerancji albo wystąpienia działań niepożądanych wcześniej zastosowanych leków konwencjonalnych (mesalazyna, sterydy, leki immunosupresyjne) [3, 9, 11–13].

Leki ukierunkowane molekularnie można stosować niezależnie od zasięgu zmian zapalnych. Decyzja o ich zastosowaniu zostanie wcześniej podjęta w przypadku postaci rozległej WZJG, ale brak skuteczności leczenia standardowego w przypadku *proctitis* także jest wskazaniem do zastosowania leku z tej grupy [3, 9, 11–13].

Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych każdy spośród leków ukierunkowanych molekularnie może być stosowany w tej postaci choroby jako lek pierwszego wyboru. Wybór preparatu powinien uwzględniać profil pacjenta (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, choroby współistniejące, dotychczasowy przebieg choroby, obecność objawów pozajelitowych). Ważnym aspektem jest droga podania leku i związane z tym preferencje pacjenta. Obecnie dysponujemy lekami ukierunkowanymi molekularnie podawanymi doustnie, podskórnie i dożylnie [3, 9, 11].

W przypadku pierwotnego braku skuteczności któregośkolwiek preparatu należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Utrata skuteczności jest w pierwszej kolejności wskazaniem do intensyfikacji stosowanego leczenia, a w przypadku braku poprawy – do zmiany leku [3, 9, 11].

Do leków anty-TNF (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF- $\alpha$ ) stosowanych we WZJG należą: infliksymab, adalimumab, golimumab. W Polsce ze względów administracyjnych w praktyce zdecydowanie najczęściej stosowany jest infliksymab [3, 9, 11].

Infliksymab to przeciwciało chimeryczne ludzko-mysie w klasie IgG1. Podawany jest w postaci dożylnej w dawce 5 mg/kg m.c. w schemacie 0–2.–6. tydzień w leczeniu indukcyjnym, a następnie co 8 tygodni w leczeniu podtrzymującym. Ostatnio w Europie została dopuszczona także podskórna forma leku (stan na grudzień 2022 roku). Lek ten charakteryzuje się bardzo szybkim i silnym początkiem działania, dobrym profilem bezpieczeństwa, ale także dużą immunogennością. Do najczęstszych działań niepożądanych należą reakcje nadwrażliwości i zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji, sugeruje się także nieznaczny wzrost ryzyka onkologicznego (głównie odnosi się to do ryzyka zachorowania na czerniaka skóry). W niektórych przypadkach może być korzystna intensyfikacja leczenia (do dawki 10 mg/kg m.c. co 8 tygodni lub 5 mg/kg m.c. co 4 tygodnie). Jednoczesne stosowanie tiopuryn zmniejsza ryzyko wytworzenia przeciwciał przeciwko infliksymabowi, co poprawia skuteczność terapii. Efekt ten jest najsilniejszy w pierwszym roku leczenia skojarzonego [3, 9, 11–13, 59, 60].

Adalimumab to przeciwciało ludzkie klasy IgG1 podawane w postaci podskórnej w schemacie 160–80–40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukcyjne trwa 12 tygodni. Charakteryzuje się mniejszą immunogennością niż infliksymab (można rozważyć zastosowanie adalimumabu w przypadku utraty skuteczności infliksymabu), poza tym jego właściwości są podobne [3, 9, 11–13, 61–63].

W celu optymalizacji wyników terapii infliksymabem i adalimumabem część ekspertów zaleca tzw. monitorowanie farmakokinetyczne leczenia, które polega na ocenie stężeń leków w surowicy z ewentualnym oznaczeniem obecności przeciwciał neutralizujących lek. Taka strategia może być przydatna zwłaszcza w przypadku utraty skuteczności terapii i pozwala na zindywidualizowaną zmianę dawkowania leku w zależności od wyników badań [3].

Wedolizumab to ludzkie przeciwciało przeciwko integralnie  $\alpha 4\beta 7$ . Lek podawany jest w leczeniu indukcyjnym w postaci wlewów dożylnych w dawce 300 mg w schemacie 0–2.–6. tydzień, a następnie w leczeniu podtrzymującym w postaci wlewów dożylnych w dawce 300 mg co 8 tygodni. Dawkowanie w ramach terapii podtrzymującej można intensyfikować, podając 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna. W leczeniu podtrzymującym dostępna jest także postać podskórna wedolizumabu. Lek w dawce 108 mg podawanej co 2 tygodnie może być zastosowany u pacjentów, którzy uzyskali remisję za pomocą postaci dożylnej (co najmniej 2 wlewy dożylne, ale zaleca się ewentualną zmianę drogi podawania leku u pacjentów w stabilnej remisji). Wedolizumab charakteryzuje się mniejszą immunogennością niż infliksymab, mniejszym

ryzykiem wystąpienia infekcji oraz większym bezpieczeństwem onkologicznym [3, 9, 11–13, 64–66].

Ustekinumab to przeciwciało przeciwko podjednostce p40 wspólnej dla interleukiny 12 (IL-12) i IL-23. Lek podawany jest w pojedynczej dożylniej dawce, w zależności od masy ciała, a następnie w podskórnych dawkach 90 mg co 8 lub 12 tygodni. Cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i niską immunogennością [3, 9, 11–13, 67].

Tofacytynib jest lekiem małocząsteczkowym, który nioselektywnie hamuje kinazy janusowe. Podawany jest doustnie w dawce początkowej 2 × 10 mg/dobę przez 8 tygodni, a następnie w dawce podtrzymującej 2 × 5 mg. W wybranych przypadkach leczenie indukcyjne w dawce 2 × 10 mg można przedłużyć do 16 tygodni. U chorych ze zmniejszeniem odpowiedzi na dawkę podtrzymującą 2 × 5 mg i z niskim ryzykiem rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej można zwiększyć dawkowanie do 2 × 10 mg/dobę, stosując ten algorytm możliwie jak najkrócej. Tofacytynib charakteryzuje się szybkim początkiem działania i dobrym profilem bezpieczeństwa (zblizonym do infliksymabu), dlatego jest stosowany w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym. Do możliwych działań niepożądanych należą m.in. infekcje (zwłaszcza półpasiec), szczególną ostrożność należy także zachować u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ponieważ jest to lek małocząsteczkowy, nie indukuje produkcji przeciwciał neutralizujących [3, 9, 11–13, 68, 69].

### Aktywność umiarkowana do ciężkiej

#### 11. Zalecamy steroidy ogólnoustrojowe i mesalazynę jako leczenie pierwszego wyboru w indukcji remisji.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #11 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

W przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej w leczeniu indukcyjnym zaleca się stosowanie mesalazyny w dużych dawkach (w postaci doustnej i – jeśli takie leczenie jest tolerowane – miejscowej), w skojarzeniu ze steroidami ogólnoustrojowymi (w standardowej dawce). Terapię steroidami rozpoczynamy od dawki docelowej. Leczenie indukcyjne steroidami trwa 2–4 tygodni, po czym lek z tej grupy należy stopniowo odstawiać, tak aby cały cykl terapii trwał nie dłużej niż 12 tygodni. W niektórych przypadkach o aktywności umiarkowanej bez czyn-

ników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby dopuszczalne jest zastosowanie budezonidu [3, 9, 11–13, 54].

#### 12. Zalecamy leczenie podtrzymujące tiopurynami u wybranych pacjentów, u których remisję osiągnięto za pomocą steroidów. U każdego chorego, jeśli nie ma przeciwwskazań, należy dodatkowo stosować mesalazynę w ramach terapii podtrzymującej.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #12 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Po uzyskaniu remisji klinicznej u pacjenta z WZJG o aktywności umiarkowanej do ciężkiej za pomocą steroidów, w leczeniu podtrzymującym należy stosować tiopuryny oraz mesalazynę. Ponadto powinno się wziąć pod uwagę powolny początek działania tiopuryn i terapię tymi lekami rozpocząć jak najwcześniej [3, 9, 11–13, 56]. W przypadku zaostrzenia u chorych już leczonych tiopurynami, którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują tej grupy leków, wymagających powtarzanych kursów steroidoterapii (nawet przy niespełnieniu kryteriów steroidozależności), a także u pacjentów z czynnikami ryzyka niekorzystnego przebiegu WZJG nie należy zwlekać z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie [3, 9, 11–13, 70]. Według AGA do najważniejszych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu WZJG należą: wiek < 40 lat w momencie diagnozy, duża aktywność endoskopowa (rozumiana zwykle jako obecność głębokich owrzodzeń), konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia WZJG, rozległa lokalizacja zmian chorobowych, podwyższone parametry zapalne (CRP) [70].

Jednym z celów przewlekłego stosowania mesalazyny w leczeniu podtrzymującym jest chemoprewencja raka jelita grubego [3].

#### 13. Zalecamy leczenie lekiem anty-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub z nietolerancją steroidów.

(jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #13 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów u pacjentów z WZJG o aktywności umiarkowanej do ciężkiej należy zastosować leki ukierunkowane molekularnie [3, 9, 11–13]. Jedynie w wybranych przypadkach steroidozależności u chorych o dotychczas łagodnym przebiegu choroby można rozważyć zastosowanie tiopuryn. Jak już wspomniano, obecnie nie można jednoznacznie określić, który z leków ukierunkowanych molekularnie powinien zostać zastosowany jako lek pierwszego wyboru. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie każdego kolejnego leku daje mniejszą szansę na osiągnięcie remisji. Wybór preparatu powinien uwzględniać profil i preferencje pacjenta [3, 9, 11–13].

Na podstawie dostępnych danych nie można też jednoznacznie określić czasu trwania terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie. Należy przyjąć, że w przypadku aktywności umiarkowanej do ciężkiej dobrze tolerowane leczenie powinno się prowadzić przewlekłe [3, 9, 11–13].

### Ciężki ostry rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ASUC)

Ciężki ostry rzut WZJG (*acute severe ulcerative colitis* – ASUC) charakteryzuje się zmianami zapalnymi w jelicie grubym o dużej aktywności z nasilonymi objawami jelitowymi i towarzyszącą reakcją ogólnoustrojową. Wiąże się on nadal z dużym ryzykiem kolektomii, a także ze stosunkowo wysoką śmiertelnością. Z tego powodu stan ten powinien być jak najszybciej rozpoznany, a właściwe leczenie jak najszybciej rozpoczęte. Terapia ASUC powinna odbywać się w warunkach szpitalnych [3, 10–13, 71, 74].

Do rozpoznania ASUC stosuje się kryteria Truelove'a-Wittsa. Na ich podstawie, za pomocą wywiadu, badania przedmiotowego i podstawowych badań laboratoryjnych, można szybko zidentyfikować pacjenta, który wymaga intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie 6 i więcej krwistych stolców na dobę z towarzyszeniem co najmniej jednego z wykładników reakcji ogólnoustrojowej, takich jak hemoglobina (Hb) < 10,5 g/dl, odczyn Biernackiego (OB) > 30 mm/h (ew. CRP > 30 mg/l), temperatura ciała > 37,8°C, tachykardia > 90/min [71–73].

W celu potwierdzenia ASUC zaleca się wykonanie badania endoskopowego – rektosigmoidoskopii bez przygotowania. Wstępna ocena pacjenta z ASUC powinna obejmować także RTG przeglądowe jamy brzusznej (w celu wykluczenia toksycznego rozdęcia okrężnicy), badania mikrobiologiczne w celu wykluczenia infekcyjnego tła zaostrzenia (przede wszystkim badania w kierunku zakażenia toksynotwórczym szczepem *C. difficile*) i badania laboratoryjne (przede wszystkim morfologię krwi obwodowej, stężenie elektrolitów, CRP, kreatyniny). Wykona-

nie innych badań (m.in. USG jamy brzusznej, tomografia komputerowa) zależy od sytuacji klinicznej [1, 3, 10–13].

Szczególnie trudną sytuacją kliniczną jest ASUC jako pierwsza manifestacja WZJG. W takim przypadku należy pamiętać, że rozpoznanie WZJG opiera się na całokształcie obrazu klinicznego i brak wyniku badania histopatologicznego przy zgodności innych danych klinicznych nie może być powodem opóźnienia rozpoczęcia adekwatnego leczenia [1, 3, 10–13].

### 14. Sugerujemy leczenie steroidami dożylnymi w warunkach szpitalnych pacjentów spełniających kryteria ostrego, ciężkiego zaostrzenia według Truelove'a-Wittsa.

(jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #14 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Każdego pacjenta z objawami ciężkiego zaostrzenia WZJG powinno się ocenić pod kątem wystąpienia ASUC za pomocą kryteriów Truelove'a-Wittsa. Dalsze leczenie pacjentów z potwierdzonym ASUC prowadzi się w warunkach szpitalnych. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu ogólnym podawane dożylnie (hydrokortyzon w dawce 300–400 mg/dobę w dawkach podzielonych lub metyloprednizolon w dawce dobowej 40–60 mg) [3, 10–13]. Należy zawsze wykonać przeglądowe RTG jamy brzusznej w celu wykluczenia toksycznego rozdęcia okrężnicy i badania mikrobiologiczne w celu wykluczenia infekcyjnego tła zaostrzenia. Oczekiwanie na wynik badań mikrobiologicznych nie powinno opóźnić rozpoczęcia steroidoterapii. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u każdego pacjenta powinno się zastosować heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. U wybranych pacjentów w leczeniu wspomagającym stosuje się niekiedy także antybiotykoterapię [1, 3, 10–13].

### 15. Zalecamy leczenie infliksymabem pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 3 dniach leczenia steroidami dożylnymi. Alternatywnie do infliksymabu można zastosować cyklosporynę.

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #15 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					34% 66%



Ocena skuteczności leczenia ASUC steroidami dożylnymi powinna nastąpić po 3 dniach terapii. Za brak poprawy uznaje się występowanie powyżej 8 wypróżnień na dobę lub 3–8 wypróżnień z towarzyszącym podwyższonym stężeniem CRP > 45 mg/l (tzw. kryteria oksfordzkie) [1, 3, 73].

W przypadku spełnienia kryteriów braku poprawy należy rozważyć zastosowanie infliksymabu (w dawce standardowej 5 mg/kg m.c.). Jeżeli po kolejnych 3–5 dobach uzyskano poprawę kliniczną, powinno się kontynuować leczenie infliksymabem (kolejne dawki po 2 i 6 tygodniach od pierwszej dawki, a następnie w leczeniu podtrzymującym co 8 tygodni), zamienić steroid podawany dożylnie na podawany doustnie w docelowej dawce (prednizon 0,5–1 mg/kg m.c., zazwyczaj 40 mg/dobę lub metyloprednizolon) i po kolejnych 2–4 tygodniach rozpocząć stopniowe odstawianie steroidu. W wybranych przypadkach (zwłaszcza przy szczególnym ryzyku wystąpienia powikłań wielolekowej terapii immunosupresyjnej) można rozważyć całkowite zaprzestanie nieskutecznej terapii steroidami dożylnymi bez zamiany na formę doustną, ale pod warunkiem ewidentnej poprawy po zastosowaniu infliksymabu. Ponadto należy kontynuować leczenie mesalazyną, kontynuować terapię azatiopryną u pacjentów dotychczas leczonych tym lekiem, rozważyć rozpoczęcie leczenia azatiopryną u pacjentów nieleczonych (większa skuteczność leczenia skojarzonego) [1, 3, 10, 73–79].

Istnieją pojedyncze prace uzasadniające zastosowanie dodatkowej dawki infliksymabu około 7 dni po pierwszej u pacjentów, którzy uzyskali jedynie częściową odpowiedź kliniczną. Obecnie nie można jednak wydać jednoznacznych zaleceń odnośnie do wskazań, czasu i dawkowania takiego wlewu. Podobnie część autorów sugeruje zastosowanie większej dawki infliksymabu w ramach terapii ratunkowej – 10 mg/kg m.c., jednak także w tym przypadku nie dysponujemy wystarczającymi dowodami, by rutynowo rekomendować taki sposób dawkowania leku [3, 10–13, 80–83].

Alternatywnie do infliksymabu u niektórych pacjentów można zastosować cyklosporynę (dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę). Należy jednak wziąć pod uwagę większą niż w przypadku infliksymabu liczbę przeciwwskazań do tego leku, jego gorszą tolerancję oraz konieczność dalszego leczenia podtrzymującego tiopurynami (cyklosporyna nie jest stosowana w leczeniu podtrzymującym i powinna być odstawiona po 3–6 miesiącach leczenia). Cyklosporyna nie powinna być stosowana u pacjentów, u których ASUC wystąpiło w trakcie leczenia podtrzymującego tiopurynami. Terapia cyklosporyną powinna być prowadzona z uwzględnieniem pomiaru stężenia leku w surowicy (docelowe stężenie wynosi 100–200 ng/ml w leczeniu podtrzymującym). Po

3–5 dobach leczenia cyklosporyną dożylnie u pacjentów, u których nastąpiła poprawa kliniczna, należy zmienić drogę podawania leku na doustną (w dawce 4–5 mg/kg m.c. w dwóch dawkach podzielonych), zamienić steroid podawany dożylnie na podawany doustnie w docelowej dawce (prednizon 0,5–1 mg/kg m.c., zazwyczaj 40 mg/dobę lub metyloprednizolon) i po kolejnych 2–4 tygodniach rozpocząć stopniowe odstawianie steroidu. W wybranych przypadkach (zwłaszcza przy szczególnym ryzyku wystąpienia powikłań wielolekowej terapii immunosupresyjnej) można rozważyć całkowite zaprzestanie nieskutecznej terapii steroidami dożylnymi bez zamiany na formę doustną, ale pod warunkiem ewidentnej poprawy po zastosowaniu cyklosporyny. Ponadto należy kontynuować leczenie mesalazyną, rozpocząć leczenie azatiopryną. Łączone leczenie azatiopryną oraz cyklosporyną doustnie trwa zwykle około 8–12 tygodni, do czasu uzyskania pełnego efektu terapeutycznego tiopuryny, po czym należy odstawić cyklosporynę. W trakcie terapii steroidami w malejących dawkach, azatiopryną oraz cyklosporyną doustnie powinno się rozważyć dodatkowo chemioprophylaktykę zakażenia *Pneumocystis jiroveci* w postaci trimetoprimu i sulfametoksazolu [1, 3, 10–13, 78, 84–92].

Dostępne dotychczas wyniki badań klinicznych wykazały podobną skuteczność cyklosporyny i infliksymabu w leczeniu ASUC w obserwacji krótkoterminowej. Ze względu jednak na większą liczbę przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, jej gorszą tolerancję, konieczność monitorowania stężenia leku oraz znaczną redukcję kosztów leczenia infliksymabem po wprowadzeniu leków biopodobnych, a przede wszystkim konieczność odstawienia cyklosporyny po leczeniu indukcyjnym – preferowaną terapią w ASUC jest zastosowanie infliksymabu [1, 3, 10, 89–92].

Dotychczas dostępne dane nie wskazują na zasadność stosowania cyklosporyny w przypadku braku odpowiedzi po zastosowaniu infliksymabu lub odwrotnie, jednak w wyjątkowych przypadkach takie postępowanie jest dopuszczalne, jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na odroczenie ewentualnego zabiegu chirurgicznego. Jednak w takiej sytuacji ryzyko wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych, jeżeli jest konieczna kolektomia, może być szczególnie zwiększone [3, 10–13].

Należy podkreślić, że stan chorego z ASUC leczonego zachowawczo powinien być na bieżąco monitorowany pod kątem zaistnienia nagłych wskazań do leczenia chirurgicznego [3, 10–13].

**16. Sugerujemy leczenie chirurgiczne, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi po kolejnych 5 dniach terapii cyklosporyną lub infliksymabem. Leczenie chirurgiczne należy zawsze rozważyć, jeśli wystąpią**

### objawy toksycznego rozdęcia okrężnicy, masywne krwawienie i/lub objawy wstrząsu.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #16 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Brak odpowiedzi klinicznej po 5 dniach leczenia ratunkowego infliksymabem lub cyklosporyną jest wskazaniem do leczenia operacyjnego – kolektomii. Wskazaniem do wcześniejszego zabiegu chirurgicznego jest wystąpienie toksycznego rozdęcia okrężnicy, masywnego krwawienia, wstrząsu lub perforacji [3, 10–13, 93–98].

W przypadku uzyskania poprawy klinicznej bez pełnej remisji (pod warunkiem ograniczenia ogólnoustrojowej reakcji zapalnej) dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia ratunkowego przez kolejne 5–7 dni lub, w wyjątkowych sytuacjach, zmiana terapii na cyklosporynę, jeżeli wcześniej zastosowano infliksymab, lub odwrotnie. Dane naukowe uzasadniające zmianę leku są jednak sprzeczne i słabej jakości, a przy niepowodzeniu terapii ratunkowej kolejnego rzutu istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia powikłań leczenia chirurgicznego [3, 10–13].

Ponadto w przypadku pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie lekami anty-TNF dysponujemy danymi z nielicznych badań obserwacyjnych (głównie retrospektywnych) sugerującymi możliwość zastosowania wedolizumabu lub ustekinumabu (zamiast tiopuryn) w ramach terapii podtrzymującej u chorych leczonych skutecznie cyklosporyną z powodu ASUC [99, 100].

Dostępne są także coraz liczniejsze opisy kohort pacjentów z wywiadem braku skuteczności leków biologicznych leczonych skutecznie tofacytynibem z powodu ASUC [101, 102]. Należy jednak podkreślić, że w chwili przygotowywania niniejszego dokumentu żadne z towarzystw naukowych nie zalecało stosowania inhibitorów kinaz janusowych w tym scenariuszu klinicznym.

### 17. Zalecamy leczenie podtrzymujące infliksymabem u pacjentów, u których odpowiedź uzyskano za pomocą tego leku.

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #17 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

U pacjentów z ASUC, u których odpowiedź kliniczną uzyskano za pomocą infliksymabu, lek ten należy

stosować według typowego schematu i dawkowania także w leczeniu podtrzymującym [3, 10–13]. U pacjentów, którzy byli dotychczas leczeni tiopurynami, powinno się kontynuować terapię. Udowodniono, że leczenie skojarzone infliksymabem i tiopurynami wiąże się z mniejszym ryzykiem wytworzenia przeciwciał przeciwko lekowi biologicznemu oraz cechuje się większą skutecznością, nawet jeżeli wystąpienie ASUC w trakcie leczenia podtrzymującego może świadczyć o nieskuteczności tiopuryn. Korzystny efekt leczenia skojarzonego zmniejsza się z czasem, narastają z kolei obawy o bezpieczeństwo długotrwałej terapii dwoma lekami. Dlatego u pacjentów, u których uzyskano trwałą remisję, należy rozważyć odstawienie tiopuryn po 1–2 latach leczenia skojarzonego [3, 10–13].

Rozpoczęcie terapii tiopurynami u pacjentów dotychczas nieleczonych budzi więcej wątpliwości, jednak przytoczone powyżej argumenty uzasadniają takie postępowanie.

### 18. Sugerujemy leczenie podtrzymujące tiopurynami u pacjentów, u których odpowiedź uzyskano za pomocą cyklosporyny.

(jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #18 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					8% 92%

Cyklosporyna jest stosowana w leczeniu indukcyjnym ASUC, nie powinna natomiast być stosowana przewlekłe. W leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano za pomocą cyklosporyny, stosuje się tiopuryny. W przypadku pacjentów, u których ASUC wystąpiło w trakcie leczenia podtrzymującego tiopurynami w optymalnej dawce, występuje bardzo duże ryzyko kolejnego zaostrzenia po odstawieniu cyklosporyny. Dlatego też nie rekomenduje się terapii ratunkowej cyklosporyną w takiej sytuacji klinicznej [3, 10–13].

Jak opisano w komentarzu do zalecenia nr 16, dysponujemy pojedynczymi i dotąd słabej jakości dowodami na możliwość zastosowania u chorych leczonych skutecznie cyklosporyną wedolizumabu lub ustekinumabu (zamiast tiopuryn) w ramach terapii podtrzymującej, ale obserwacje te dotyczą głównie chorych z wcześniejszą nieskutecznością leków anty-TNF [99, 100].

### Nowe leki

### 19. Rejestracja nowych leków w terapii *colitis ulcerosa* może znacznie poprawić możliwości leczenia

tej grupy chorych. **Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #19 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Efektem licznych badań klinicznych są nowe leki zarejestrowane do leczenia WZJG. Do ostatnio zarejestrowanych należą nowe selektywne inhibitory kinaz janusowych (selektywne hamowanie etiopatogenetycznie kluczowej dla procesu zapalnego w przebiegu WZJG kinazy JAK1 ma z teoretycznego punktu widzenia zapewnić lepszy profil bezpieczeństwa, przy podobnej skuteczności, w porównaniu z inhibitorem nieselektywnym) oraz ozanimod [103–109].

Ozanimod należy do leków małocząsteczkowych o nowym mechanizmie działania. Jest on modulatorem receptorów sfingozyno-1-fosforanowych. Sfingozyno-1-fosforan jest fosfolipidem, składnikiem błon komórkowych, będącym ligandem dla 5 receptorów. Odgrywa ważną rolę w procesie migracji limfocytów i jest uznawany za istotny element patomechanizmu wielu chorób autoimmunologicznych. Ozanimod poprzez modulowanie działania dwóch izoform receptora sfingozyno-1-fosforanowego ogranicza migrację limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia systemowego. W ten sposób zmniejsza się liczba komórek nacieku zapalnego w tkankach obwodowych, w tym w jelicie grubym.

Ozanimod jest stosowany z powodzeniem w leczeniu stwardnienia rozsianego oraz został zarejestrowany do leczenia WZJG o aktywności umiarkowanej do ciężkiej u pacjentów z nieskutecznością bądź nietolerancją leczenia konwencjonalnego.

Skuteczność ozanimodu w leczeniu WZJG udowodniono m.in. w badaniu *True North* – lek był skuteczny w leczeniu zarówno indukcyjnym, jak i podtrzymującym. Wykazano dobry profil bezpieczeństwa i tolerancję leku. Do najczęstszych działań niepożądanych leczenia nale-

żały infekcje oraz podwyższona aktywność enzymów wątrobowych.

Ozanimod jest przyjmowany doustnie, raz na dobę, w początkowej dawce 0,23 mg przez pierwsze 4 dni, 0,46 mg przez kolejne 3 dni, a następnie 0,92 mg, począwszy od 8. dnia przewlekle.

Ozanimod jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z istotnie obciążonym wywiadem kardiologicznym (w tym u chorych z zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca, niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym), niewydolnością wątroby oraz chorobami nowotworowymi, a także w ciąży [103–105].

Upadacytynib jest selektywnym inhibitorem jednej z kinaz janusowych – JAK1. Skuteczność upadacytynibu w leczeniu WZJG udowodniono m.in. w badaniach U-ACHIEVE oraz U-ACCOMPLISH. Lek był skuteczny zarówno w indukcji remisji, jak i leczeniu podtrzymującym. Upadacytynib charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa (prawdopodobnie zbliżonym do tofacytynibu).

Stosowany jest doustnie w jednorazowej dobowej dawce 45 mg przez 8 tygodni w leczeniu indukcyjnym (terapię można przedłużyć o kolejne 8 tygodni w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie), następnie w dawce 15 mg lub 30 mg w leczeniu podtrzymującym.

Upadacytynib jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z czynnymi infekcjami, zaburzeniami czynności wątroby oraz w ciąży. Do obserwowanych działań niepożądanych należą infekcje, w tym oportunistyczne (zwłaszcza półpasiec), limfopenia, neutropenia i zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych [106–108].

Filgotynib jest kolejnym selektywnym inhibitorem JAK1. Skuteczność filgotynibu w leczeniu aktywnej postaci WZJG została udowodniona m.in. w badaniu *SELECTION*. Lek jest stosowany w pojedynczej dawce dobowej 200 mg zarówno w leczeniu indukcyjnym, które trwa 10 tygodni (indukcja remisji może w uzasadnionych przypadkach być przedłużona o 12 tygodni), jak i leczeniu podtrzymującym. Profil bezpieczeństwa i działania niepożądane są podobne jak w przypadku upadacytynibu [109].

Pozycja nowych inhibitorów kinaz janusowych w algorytmach postępowania u pacjentów z WZJG jest taka sama jak tofacytynibu [108].

## Leczenie chirurgiczne

**20. Wskazania do leczenia chirurgicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być planowe, pilne lub nagłe. Zabiegiem najczęściej wykonywanym jest proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego, która w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu w technikach małoinwa-**

### zyjnych w chirurgii jamy brzusznej może być także przeprowadzona metodą laparoskopową.

**Zalecenie #20** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			7%	7%	86%

Leczenie chirurgiczne WZJG może być rozważone na każdym etapie choroby. Jeśli jest to tylko możliwe, preferuje się techniki małoinwazyjne, laparoskopowe, w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w tych metodach [3, 6, 10, 12, 13].

W przypadku masywnego krwotoku ze skutkami hemodynamicznymi, perforacji jelita czy toksycznego rozdęcia okrężnicy z objawami septycznymi leczenie chirurgiczne powinno być podjęte niezwłocznie, w trybie nagłym. Typowym wskazaniem do operacji w trybie pilnym (w ciągu kilku dni) jest ostry ciężki rzut WZJG (ASUC) nieodpowiadający na tzw. terapię ratunkową (zwykle obejmującą leczenie steroidami parenteralnie i infliksymabem lub cyklosporyną). Do wskazań planowych można zaliczyć m.in. brak pełnej skuteczności i/lub działania niepożądane dotychczas stosowanej farmakoterapii u chorego z ciężkim lub umiarkowanie ciężkim przebiegiem WZJG (ale niespełniającym kryteriów ASUC), obecność zmian przedrakowych lub raka jelita grubego lub obecność przewlekłego zwężenia jelita grubego (zwłaszcza objawowego) o niejasnym i trudnym do określenia charakterze (zwężenie zapalne, nowotworowe?) [3, 10, 12].

Najczęściej wykonywaną operacją jest proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego (*ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA), czyli z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego. Operacja ta powinna być wykonywana w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w tego typu zabiegach i zwykle obejmuje kilkietapowe leczenie chirurgiczne. Przed podjęciem decyzji o przeprowadzeniu IPAA należy poinformować chorego o ryzyku wczesnych i późnych powikłań. Według różnych analiz powikłania wczesne, pojawiające się do 30 dni od daty zabiegu, występują z częstością 9–65%, natomiast późne – 3–55%. Do najczęstszych powikłań należą: zapalenie zbiornika jelitowego, zakażenie rany pooperacyjnej, niedrożność lub podniedrożność [3, 10].

W przypadkach nagłych preferowaną operacją powinna być kolektomia sposobem Hartmanna, zwłaszcza u pacjentów wyniszczonych, długotrwale eksponowanych na wpływ steroidów [3, 10].

W wyjątkowych sytuacjach dopuszczalne jest wykonanie kolektomii z pozostawieniem odbytnicy i zespoleniem ileorektalnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów

z minimalnie nasilonymi zmianami zapalnymi w odbytnicy lub np. kobiet planujących w przyszłości ciążę. Dysponujemy danymi sugerującymi, że tego typu zabieg wiąże się z lepszymi wynikami czynnościowymi w porównaniu z IPAA, rozumianymi jako liczba wypróżnień w ciągu doby czy liczba nocnych wypróżnień. Należy jednak podkreślić, że pozostawienie odbytnicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań onkologicznych (zmiany przedrakowe, rak odbytnicy), dlatego konieczny jest ścisły nadzór endoskopowy po tego typu zabiegu (zasady takiego nadzoru nie zostały jednoznacznie zdefiniowane) [3, 6, 10].

Zabiegiem obciążonym mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych niż IPAA jest proktokolektomia z wytonieniem stomii końcowej na jelicie krętym. Tego typu zabieg może stanowić alternatywę dla IPAA i każdorazowo przed podjęciem decyzji o zakresie leczenia chirurgicznego pacjent powinien być poinformowany o dostępnych opcjach terapii zabiegowej, ich zaletach i wadach [3, 6, 10].

### 21. Ryzyko wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych jest zwiększone u pacjentów przewlekle leczonych steroidami oraz niedożywionych. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego i tiopuryny nie wpływają na to ryzyko, natomiast dane dotyczące inhibitorów TNF są niejednoznaczne. Nie mamy dowodów na niekorzystny wpływ pozostałych przeciwciał monoklonalnych (wedolizumab, ustekinumab), a w przypadku leków małocząsteczkowych (inhibitory kinaz janusowych, ozanimod) ryzyko to nie zostało dotąd jednoznacznie określone.

**Zalecenie #21** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				25%	75%

Niezależnie od rodzaju zabiegu chirurgicznego bardzo ważne znaczenie dla wyników leczenia ma odpowiednie przygotowanie pacjenta. W szerszym ujęciu konieczne jest wdrożenie zasad prehabilitacji chorego, rozumianej jako poprawa jego stanu metabolicznego, fizycznego i psychicznego [3, 6, 10, 14, 110].

Głównymi elementami, które należy wziąć pod uwagę u chorego, u którego planuje się interwencję chirurgiczną, są: profilaktyka i/lub terapia niedożywienia, optymalizacja dotychczasowego leczenia immunosupresyjnego, terapia niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [10, 110].

Niedożywienie, będące bardzo częstym zjawiskiem we WZJG, zwiększa nawet kilkakrotnie ryzyko wystąpie-



nia powikłań śród- i pooperacyjnych. Ocena stanu odżywienia jest obowiązkowa u każdego pacjenta z WZJG przygotowywanego do leczenia operacyjnego. Istnieją dowody, głównie w postaci badań obserwacyjnych, że wdrożenie przedoperacyjnego żywienia dojelitowego i/lub pozajelitowego u chorych z deficytami żywieniowymi poprawia bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego [3, 6, 10, 11, 14, 110].

Zasady interwencji żywieniowej powinny być dostosowane do sytuacji klinicznej. U dorosłych osób preferowane może być uzupełnianie zbilansowanej doustnej diety gotowymi, farmaceutycznymi formułami suplementującymi (uzupełniające żywienie dojelitowe). Jeśli zachodzi taka konieczność kliniczna, dopuszczalne jest także częściowe i całkowite żywienie dojelitowe, a jeżeli nie ma innej możliwości – żywienie parenteralne [3, 14, 111]. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) zaleca, aby taka interwencja żywieniowa trwała około 7–14 dni, a w przypadku szczególnie ciężkiego niedożywienia – dłużej. Także anemia ( $Hb < 13$  g/dl u mężczyzn i  $Hb < 12$  g/dl u kobiet) pogarsza wyniki leczenia chirurgicznego. Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza powinno przede wszystkim być prowadzone poprzez dożylną podaż żelaza [3, 14, 111].

Grupą leków w największym stopniu determinującą wyniki leczenia operacyjnego są steroidy, których stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, a także nieszczelności zespołów. Istnieją dowody, które jednoznacznie wskazują, że ryzyko to wzrasta co najmniej dwukrotnie [3, 6, 10, 14, 112]. Nie jest dobrze zdefiniowana tzw. bezpieczna dawka steroidów. Dlatego też, jeśli jest to możliwe, leczenie chirurgiczne we WZJG powinno być odroczone do czasu maksymalnej redukcji dawki lub całkowitego odstawienia steroidu – dotyczy to szczególnie zabiegu IPAA [6, 10]. Nie ma przekonujących i jednoznacznych dowodów na to, że u chorych otrzymujących te leki i poddawanych operacji konieczne jest podawanie dodatkowej dawki (tzw. stresowej) steroidów okołoperacyjnie. Natomiast w przypadku przewlekłego stosowania steroidów (> 4 tygodni) i braku możliwości zaprzestania terapii przed operacją leczenie należy kontynuować po zabiegu (zwykle dożylnie okołoperacyjnie, jeśli chory pozostaje na czczo, a potem doustnie) ze stałą redukcją dawki – tym szybszą, im krócej prowadzono steroidoterapię przed operacją [3, 6, 10, 14].

Nie ma dowodów na to, aby tiopuryny i inhibitory kalcyneuryny zwiększały ryzyko wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych [10]. Większość dowodów naukowych wskazuje także, że leki anty-TNF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych poddawanych zabiegiem chirurgicznym, chociaż pierwsze przeglądy systematyczne i metaanalizy w tym zakresie nie były jednoznaczne

[3, 10, 14, 113]. Głównymi czynnikami determinującymi czas podjęcia leczenia chirurgicznego u chorego z WZJG leczonego lekami anty-TNF są stan kliniczny pacjenta i wskazania chirurgiczne do leczenia. Wytyczne ECCO sugerują jedynie, aby zabiegi IPAA u chorych eksponowanych na leki biologiczne (dane dotyczą głównie inhibitorów TNF) były wykonywane wieloetapowo z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań związanych z wytworzeniem zbiornika jelitowego [10].

Dane na temat bezpieczeństwa wedolizumabu i ustekinumabu w tym zakresie są bardzo ograniczone, ale wydaje się, że leki te nie zwiększają ryzyka wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych [10]. Nie ma danych w tym kontekście w odniesieniu do leków małocząsteczkowych (inhibitory kinazy janusowych i ozanimod), ale krótki okres ich półtrwania nakazuje przypuszczać, że nie będą miały istotnego negatywnego wpływu na wyniki leczenia zabiegowego [10].

U każdego pacjenta z aktywną postacią WZJG (w tym u chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego) konieczna jest ocena wskazań do wdrożenia profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych, ponieważ te powikłania są jedną z głównych przyczyn śmiertelności chorych z WZJG. Nie ma natomiast jednoznacznych dowodów, aby taka strategia (obejmująca zwykle stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej) zwiększała ryzyko krwawienia w trakcie zabiegu chirurgicznego i po nim [3, 6, 10, 110].

Chorych z WZJG poddanych leczeniu operacyjnemu, zwłaszcza wcześniej przewlekłe leczonych steroidami oraz niedożywionych, należy traktować jako pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakażenia miejsca operowanego i odpowiednio modyfikować postępowanie (przedłużenie antybiotykoprofilaktyki przedoperacyjnej lub wczesne włączenie antybiotykoterapii pooperacyjnej, używanie szwów z czynnikami antybakteryjnymi, profilaktyczne stosowanie terapii podciśnieniowej rany zamkniętej) [110].

### III. Inne

#### A. Zapalenie zbiornika jelitowego

#### 22. Rozpoznanie zapalenia zbiornika jelitowego opiera się na współwystępowaniu objawów klinicznych, kryteriów endoskopowych i histopatologicznych.

Zalecenie #22 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				29%	71%

Zapalenie zbiornika jelitowego (*pouchitis*) występuje u 25% pacjentów w ciągu pierwszego roku i u 45%



cyne i/lub metronidazol), uzyskując remisję choroby u 21% leczonych, ale u 28% wystąpiły objawy niepożądane antybiotykoterapii, a u 78% antybiotykooporność bakterii wyhodowanych w posiewach kału (zwłaszcza na cyprofloksacynę) [125].

Leczenie antybiotyko zależnego *pouchitis* stanowi wyzwanie, ponieważ przedłużona antybiotykoterapia zwiększa ryzyko antybiotykooporności oraz działań niepożądanych, więc istotne jest, że w tym wskazaniu wykazano także skuteczność wybranych probiotyków (głównie preparatu zawierającego 8 przebadanych szczepów) [126, 127].

**25. W przypadku antybiotykoopornego przewlekłego zapalenia zbiornika jelitowego sugerujemy zastosowanie budesonidu lub wedolizumabu, ewentualnie innych leków ukierunkowanych molekularnie.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe)

**Zalecenie #25** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				14%	86%

Wedolizumab jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego czynnego przewlekłego zapalenia zbiornika jelitowego u chorych z WZJG po proktokolektomii, u których odpowiedź na antybiotykoterapię była niewystarczająca lub którzy przestali na nią reagować. Leczenie powinno być rozpoczęte razem z antybiotykoterapią. Wedolizumab podaje się w standardowej dawce 300 mg w tygodniu 0, 2, i 6., a następnie co 8 tygodni. Jeżeli nie obserwuje się korzyści do 14. tygodnia, to należy rozważyć przerwanie leczenia [128].

W wielośrodkowym badaniu retrospektywnym przy medianie obserwacji 1,3 roku odpowiedź kliniczną w trakcie leczenia wedolizumabem osiągnęło 71% badanych, a remisję kliniczną 19,3% badanych [129]. W opublikowanym w 2022 roku badaniu z randomizacją (*EARNEST trial*) potwierdzono jego skuteczność w redukcji objawów klinicznych i endoskopowych przy dobrej tolerancji terapii [130].

Wykazywano skuteczność także innych leków ukierunkowanych molekularnie – zwłaszcza infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu – oraz pojawiły się doniesienia o korzyściach z leczenia tofacytynibem. Ich zastosowanie można rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę korzyści i ryzyko terapii [114, 119, 123, 131–136].

W leczeniu antybiotykoopornego zapalenia zbiornika jelitowego udowodniono również skuteczność budesonidu stosowanego doustnie w dawce 9 mg/

dobę przez 8 tygodni z późniejszą stopniową redukcją dawki (indukcja remisji skuteczna u 75% chorych) oraz we wlewce doodbytniczej (6 tygodni leczenia w dawce 2 mg/ml) [137–139].

W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego można rozważyć ponowne wytworzenie zbiornika (co może być często technicznie trudne lub niemożliwe) lub jego usunięcie z wyłonieniem stomii końcowej. Alternatywą może być wyłonienie stomii pętlowej odbarczającej, które jest zabiegiem stosunkowo mało inwazyjnym. Należy mieć jednak świadomość, że wyłonienie tego typu stomii, czyli funkcjonalne skrócenie aktywnego metabolicznie jelita, może prowadzić do zaburzeń wchłaniania jak w zespole krótkiego jelita, a przy niewystarczającym zagęszczaniu stolca – do zaburzeń funkcji nerek [121–123].

**B. Rak jelita grubego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego**

**26. Podstawowym badaniem w nadzorze w kierunku raka jelita grubego u chorego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem wycinków.**

**Zalecenie #26** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Rekomendowane badanie kolonoskopowe wykonywane w ramach nadzoru u chorego z WZJG powinno mieć następujące cechy:

- 1) spełnienie kryteriów kolonoskopii wysokiej jakości;
- 2) wysoka rozdzielczość obrazu, zastosowanie chromoendoskopii z użyciem barwników lub chromoendoskopii wirtualnej;
- 3) wycinki pobierane w sposób celowany, z widocznych zmian (alternatywnie dodatkowo pobieranie losowe).

Kolonoskopia odgrywa najważniejszą rolę w profilaktyce raka jelita grubego (RJG), nadzorze i wykrywaniu wczesnych zmian nowotworowych u chorych z WZJG [140, 141]. Skuteczność kolonoskopii w redukcji zapadalności i umieralności na RJG zależy od jakości badania. Kolonoskopia wykonywana u chorego z WZJG powinna spełniać uznane kryteria jakości [142]. Jednym z nich jest oczyszczenie jelita. Powinno być ono ocenione podczas każdego badania przy użyciu odpowiedniej skali. Stosunkowo prostą, rozpowszechnioną i zwalidowaną skalą jest skala bostońska (*Boston Bowel Preparation Scale* – BBPS). Adekwatne przygotowanie jelita odpowiada wynikowi co najmniej 6 z maksymalnej liczby 9 punktów w skali BBPS dla oceny całej okrężnicy



(w tym w żadnym z trzech ocenianych segmentów nie powinno być wyniku 0–1 pkt) [143]. Do oczyszczenia jelita przed kolonoskopią u chorych z NChZJ preferowany jest glikol polietylenowy w dawce podzielonej (*split dose*), wysokoobjętościowej (4 l) lub niskoobjętościowej (2 l) [144]. Takie przygotowanie jest podobnie tolerowane jak u osób bez NChZJ [145]. Odpowiednie oczyszczenie jelita powinno być potwierdzone w 90% kolonoskopii [146].

Znane są wskaźniki jakości kolonoskopii, zależne m.in. od wykonującego badanie, o udowodnionym znaczeniu w nadzorze RJG: odsetek kolonoskopii z intubacją kątnicy (*cecal intubation rate* – CIR; optymalnie  $\geq 90\%$ ), odsetek kolonoskopii, w których wykryto co najmniej jednego gruczolaka (*adenoma detection rate* – ADR; optymalnie  $\geq 25\%$ ), czas wycofywania aparatu (optymalnie  $\geq 6$  minut) oraz wskaźnik jakości specyficzny dla badań wykonywanych w ramach nadzoru NChZJ – odsetek kolonoskopii, w których wykryto co najmniej jedną zmianę dysplastyczną (*neoplasia detection rate* – NDR; minimalnie  $\geq 8\%$ ) [146–149]. Istotna jest dokładna ocena błony śluzowej. Uważa się, że kolonoskopia powinna być wykonywana przez lekarza, który poza umiejętnościami technicznymi ma wiedzę na temat postępowania w NChZJ [149].

Ze względu na rozpoznanie WZJG, długotrwały przebieg choroby, konieczność powtarzania badań endoskopowych, zwiększony poziom lęku u pacjentów z NChZJ, wytyczne ECCO sugerują wykonywanie badań w analgosedacji, zwłaszcza w ramach nadzoru [150].

Optymalnie kolonoskopię nadzorczą powinno się wykonać w czasie remisji WZJG [150].

Jakość kolonoskopii nadzorczej nieodłącznie związana jest także z możliwościami sprzętowymi. Podejście do zasad nadzoru ewoluowało wraz z rozwojem technik endoskopowych. Historycznie w ramach nadzoru przy użyciu kolonoskopu standardowej rozdzielczości i światła białego (*standard definition white light endoscopy* – SD-WLE) zasadą było pobieranie biopsji losowych z błony śluzowej kwadrantowo co 10 cm (co dawało minimum 32 biopsje) oraz celowanych z widocznych zmian. Oszacowano, że jeśli jelito grube dorosłego człowieka ma średnio długość 100–150 cm i obwód 6–10 cm, to pobierając biopsje w powyższy sposób, można było ocenić histopatologicznie około 0,001% jego błony śluzowej [151]. Jednak w związku z nieoptymalną jakością obrazu większość zmian dysplastycznych rozpoznawano po badaniu wycinków pobranych losowo [152].

Wprowadzenie chromoendoskopii z użyciem barwników, takich jak indygokarmin czy błękit metylenowy (*dye chromoendoscopy* – DCE), rozpylanych na błonę śluzową jelita umożliwiło biopsje celowane z niewidocznych wcześniej zmian. W badaniach z randomiza-

cją i metaanalizach potwierdzono przewagę DCE nad SD-WLE w wykrywaniu dysplazji [152, 153].

Następnym etapem było rozpowszechnienie kolonoskopii z obrazem wysokiej rozdzielczości (*high definition white light endoscopy* – HD-WLE). Większa gęstość pikseli, ostrość obrazu, mniejsza liczba artefaktów zdecydowały o pojawieniu się dowodów na istotną przewagę HD-WLE w nadzorze chorych z WZJG. Dwukrotnie zwiększyła się możliwość wykrycia dysplazji [153].

Kolonoskopia wysokiej rozdzielczości i chromoendoskopia z użyciem barwników w przypadku SD-WLE były już w 2015 roku rekomendowane w ramach nadzoru u chorych z WZJG (Konsensus SCENIC, *Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients*) [154].

W dalszych badaniach HD-WLE okazała się tak samo skuteczna w wykrywaniu zmian dysplastycznych jak DCE przy krótszym czasie badania (15,4 vs 24,6 min,  $p < 0,001$ ) [141, 155, 156].

Kolejnym krokiem był rozwój chromoendoskopii wirtualnej (*virtual chromoendoscopy* – VCE), w której obraz dzięki obróbce cyfrowej realizuje cele charakterystyczne dla typowego barwienia – uwypuklenie unaczynienia, rysunku i zmian błony śluzowej, a brak użycia typowych barwników redukuje koszty i czas badania. Producenci sprzętu endoskopowego opracowali różne rozwiązania – np. NBI (*narrow band imaging*, Olympus), iSCAN (Pentax), FICE (*Fuji Intelligent Color Enhancement*, Fujifilm), LCI (*linked-color imaging*, Fujifilm) i BLI (*blue laser imaging*, Fujifilm). W badaniu z randomizacją DCE, VCE i HD-WLE charakteryzowały się podobną skutecznością w wykrywaniu neoplazji okrężnicy w nadzorze u chorych z WZJG [157]. Zastosowanie kolonoskopii wysokiej rozdzielczości z chromoendoskopią (HD-WLE + CE) znacznie poprawiło wykrywalność zmian dysplastycznych [141].

W 2019 roku (wytyczne ACG) sugerowano użycie chromoendoskopii wirtualnej (NBI) lub chromoendoskopii z użyciem barwników jako równie skutecznych [13]. Tezę tę potwierdziło randomizowane badanie wieloośrodkowe, gdzie nie stwierdzono różnic pomiędzy VCE (NBI) i DCE w wykrywaniu dysplazji w okrężnicy, ale czas wycofywania endoskopu przy technice NBI był istotnie krótszy (NBI 18,5 min vs DCE 27 min;  $p < 0,001$ ) [158]. Podobną skuteczność w wykrywaniu dysplazji w porównaniu z DCE wykazano także dla technik iSCAN i FICE [13].

Obecnie w nadzorze RJG u pacjentów z NChZJ rekomendowane jest wykonanie kolonoskopii wysokiej rozdzielczości z chromoendoskopią (wirtualną lub przy użyciu typowych barwników) oraz rutynowo pobieranie biopsji w sposób celowany z widocznych zmian.



Zgodnie ze wskaźnikami jakości zaproponowanymi przez ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) dla kolonoskopii nadzorczych w NChZJ minimalny odsetek kolonoskopii wysokiej rozdzielczości powinien wynosić  $\geq 90\%$ , a badań z użyciem chromoendoskopii i wykonaniem biopsji celowanych  $\geq 70\%$  [149].

Trzeba jednak zaznaczyć, że zidentyfikowano podgrupy chorych, które odnoszą korzyść z pobierania dodatkowo wycinków także w sposób losowy (rekomendowane 4 biopsje co 10 cm jelita grubego). Są to m.in. pacjenci wysokiego ryzyka, z wywiadem neoplazji w okrężnicy, aktywnymi zmianami zapalnymi, zwężeniem lub okrężnicą o wyglądzie sztywnej rury, ze współistniejącym PSC [159].

Uważa się ponadto, że biopsje losowe powinny być także pobierane, gdy pomimo rekomendacji nie ma możliwości użycia chromoendoskopii [160, 161].

Ocena histopatologiczna pobranych wycinków w kierunku występowania i stopnia dysplazji u chorych z WZJG jest trudna, zwłaszcza w błonie śluzowej objętej zmianami zapalnymi, gdzie poza konwencjonalną dysplazją małego stopnia i dużego stopnia rozpoznaje się jeszcze dysplazję niekonwencjonalną, tzw. nieokreśloną lub reaktywną. Udowodniono, że występują istotne różnice w ocenie dysplazji pomiędzy różnymi histopatologami. Ze względu na to oraz na implikacje kliniczne związane z rozpoznaniem dysplazji zaleca się jej potwierdzenie przez dwóch oceniających histopatologów [6, 162].

W ostatnich latach pojawiają się badania nad wykorzystaniem metod sztucznej inteligencji w rozpoznawaniu polipów jelita grubego, zmian podejrzanych o występowanie dysplazji, ale dotąd nie ma badań dotyczących nadzoru u pacjentów z NChZJ. Wydaje się, że postęp w tej dziedzinie może prowadzić do dalszych zmian ustalonych obecnie zasad postępowania [163].

**27. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego rekomendujemy rozpoczęcie nadzoru w kierunku raka jelita grubego po 8 latach od rozpoznania choroby jelita oraz niezwłocznie po rozpoznaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.**

**Termin kolejnego badania kolonoskopowego powinien być planowany na podstawie analizy czynników ryzyka.**

**Nadzór nie jest konieczny u chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy.**

Zalecenie #27 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa akceptacja	5 – akcep- tacja	6 – cał- kowite poparcie
					100%

WZJG jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia RJG [164]. Chory z WZJG ma 1,7 razy wyższe ryzyko wystąpienia RJG w porównaniu z osobą niechorującą na WZJG. U chorego z WZJG i RJG zwiększone jest 1,6 razy także ryzyko zgonu z przyczyn onkologicznych w porównaniu ze sporadycznym RJG. RJG jest też główną przyczyną zgonów pacjentów z NChZJ (odpowiada za około 10–15% zgonów) [2, 165]. Skumulowane ryzyko powstania raka ocenia się na około 1%, 2% i 5% odpowiednio po 10, 20 latach i > 20 lat trwania choroby [166]. W porównaniu z rakiem sporadycznym RJG w przebiegu NChZJ jest związany z gorszym rokowaniem, histopatologicznie wykazuje się niższym zróżnicowaniem, a zmiany pierwotne są częściej zlokalizowane w proksymalnym odcinku okrężnicy [167]. Progresa od przewlekłego zapalenia do neoplazji może występować wieloogniskowo, dlatego w przypadku wykrycia zmian dysplastycznych obserwuje się wyższe ryzyko obecności dysplazji lub raka synchronicznego (jednocześnie) lub metachronicznego (po 6 miesiącach) [141].

Prognozowanie rozwoju raka i nadzór są wyzwaniem u chorych z WZJG. Niemniej obserwuje się zmniejszenie zapadalności na RJG w tej grupie. W latach 50. ubiegłego wieku współczynnik zapadalności szacowano na 4,29/1000 pacjentów rocznie, a w badaniach z ostatniej dekady na 1,21–1,7 [166, 168]. Uważa się, że przyczynił się do tego rozwój metod postępowania farmakologicznego i niefarmakologicznego w NChZJ, rozwój technik endoskopowych oraz wprowadzenie zasad nadzoru [151].

Udowodniono, że czynnikami ryzyka wystąpienia RJG w przebiegu WZJG są [151]:

- czas trwania choroby (iloraz szans (*odds ratio* – OR) = 4,74; ryzyko wzrasta wraz z czasem trwania, zwłaszcza > 6–8 lat),
- zasięg zmian zapalnych (OR = 2,43; ryzyko przy zajęciu całego jelita grubego > zasięg lewostronny > zajęcie odbytnicy),
- nasilenie zapalenia w ocenie makroskopowej i mikroskopowej (odpowiednio OR = 2,62 i 1,98),
- obecność zwężenia i polipów zapalnych (odpowiednio OR = 7,78 i 3,29),
- współistnienie PSC (OR = 4,14),
- RJG w wywiadzie rodzinnym w zależności od wieku i stopnia pokrewieństwa (OR = 2,62),
- obecność dysplazji (OR = 10,7),
- wiek rozpoznania < 16 lat (OR = 1,27),
- płeć (niewielka przewaga ryzyka u płci męskiej).

Zaleca się, żeby pierwsze badanie kolonoskopowe w ramach nadzoru onkologicznego było wykonane 8 lat po rozpoznaniu choroby. Wyjątek stanowią chorzy z WZJG, u których zmiany zapalne dotyczą jedynie odbytnicy (*proctitis*). Nie ma wówczas potrzeby prowadze-

nia nadzoru endoskopowego, chyba że potwierdzi się zwiększenie zasięgu choroby [151].

Szczególną grupą są chorzy ze współistniejącym PSC, u których nadzór w kierunku RJG należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu PSC, niezależnie od czasu trwania WZJG. U chorych z PSC ogólne ryzyko rozwoju RJG sięga 31% i jest czterokrotnie wyższe w porównaniu z chorymi bez PSC [151].

Obecność czynników ryzyka wystąpienia RJG i związana z tym gradacja ryzyka (niskie, pośrednie, wysokie) implikuje czas wykonania kolejnej kolonoskopii w ramach nadzoru. Rekomendowane zasady nadzoru w kierunku RJG w przebiegu WZJG (na podstawie *Evidence-Based Medicine* i kolejnych uzgodnień ekspertów: SCENIC 2015, ECCO 2019, BSG 2019, *American Society of Colon and Rectal Surgeons* – ASCRS 2021, ESGE 2021, AGA 2021) zamieszczono w tabeli VI [3, 6, 18, 116, 154, 159, 169].

## 28. Rekomendujemy zastosowanie mesalazyny w chemoprewencji raka jelita grubego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o zasięgu proksymalnym do odbytnicy.

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #28 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Wpływ 5-aminosalicylanów na rozwój RJG u chorych z WZJG był przedmiotem wielu badań od czasu pierwszego korzystnego doniesienia z 1994 roku dotyczącego sulfasalazyny [170]. Analiza dowodów, pomimo ich różnorodności i niekiedy niespójnych wyników, wskazuje

że stosowanie mesalazyny zmniejsza ryzyko wystąpienia RJG u chorych z WZJG. Takiego efektu nie udowodniono dla raka sporadycznego (u chorych bez WZJG) [171]. Działanie mesalazyny jest wielokierunkowe, wpływa na mechanizmy zapalne, proliferacyjne, aktywność tlenu azotu, hamowanie szlaku Wnt/ $\beta$ -katenina. Nie wiadomo, czy efekt chemoprewencyjny wiąże się z wygojeniem błony śluzowej czy ze specyficznym mechanizmem działania leku [172].

W badaniu CESAME wykazano, że mesalazyna zmniejsza ryzyko rozwoju RJG u chorych o rozległym zasięgu WZJG (> 50% okrężnicy) i długim przebiegu choroby (> 10 lat) [173]. Inne badania dowiodły, że korzyści odnoszą także pozostali chorzy z WZJG z wyjątkiem tych, u których zasięg WZJG ograniczony jest do odbytnicy [18].

W metaanalizie obejmującej 31 badań obserwacyjnych potwierdzono ochronny wpływ mesalazyny na rozwój dysplazji i RJG u chorych z WZJG. Oceniono, że ryzyko rozwoju RJG zmniejsza się o 43% u chorych leczonych mesalazyną [ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 0,57, 95% CI: 0,45–0,71]. Efekt ten jest dawko zależny – występuje przy stosowaniu powyżej 1,2 g mesalazyny na dobę. Nie potwierdzono istotnego wpływu sulfasalazyny [174–176].

W związku z tym ustalenia ekspertów są zgodne i zalecają stosowanie mesalazyny w chemoprewencji RJG u chorych z WZJG bez ograniczenia czasowego [3, 18].

Z uwagi na uznanie aktywności zapalenia błony śluzowej za czynnik ryzyka wystąpienia RJG inne leki o udowodnionej skuteczności w gojeniu błony śluzowej – tiopuryny i leki ukierunkowane molekularnie, głównie przeciwciała anty-TNF [177] – były także przedmiotem badań w zakresie chemoprewencji.

Badania dotyczące działania tiopuryn dały sprzeczne wyniki. Pojawiły się dowody, że zmniejszają one ryzy-

**Tabela VI.** Rekomendowane zasady nadzoru w kierunku raka jelita grubego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Ocena ryzyka		
niskie	pośrednie	wysokie
– lewostronny zasięg choroby – rozległy zasięg choroby bez aktywnych zmian endoskopowych lub histologicznych	– polipy pozapalne (pseudopolipy) – rozległy zasięg i łagodne aktywne zmiany endoskopowe lub histologiczne błony śluzowej – rak jelita grubego u krewnego pierwszego stopnia $\geq$ 50. roku życia	– pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (także po przeszczepieniu wątroby) – zwężenie lub dysplazja stwierdzone w ciągu ostatnich 5 lat (jeśli nie ma wskazań do leczenia chirurgicznego lub chory nie wyraża na nie zgody) – rozległy zasięg i umiarkowane lub ciężkie aktywne zmiany endoskopowe albo histopatologiczne błony śluzowej – rak jelita grubego u krewnego pierwszego stopnia < 50. roku życia
Kolejna kolonoskopia za		
5 lat	3 lata	1 rok (kolonoskopia o wysokiej rozdzielczości obrazu w świetle białym z chromoendoskopią i celowanym pobieraniem wycinków oraz biopsjami losowymi pobieranymi kwadrantowo co 10 cm)

ko rozwoju RJG w przebiegu długotrwałego WZJG, ale zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia chorób limfoproliferacyjnych, nieczerniakowych raków skóry i nowotworów układu moczowego [178–180].

W dużej metaanalizie, obejmującej 95 397 pacjentów z NChZJ, potwierdzono zmniejszenie ryzyka dysplazji, dysplazji dużego stopnia i RJG w grupie leczonej tiopurynami, szczególnie przy długotrwałym przebiegu choroby (> 8 lat), ale efektu tego nie obserwowano w podgrupach chorych z rozległym zajęciem okrężnicy oraz współistniejącym PSC [181].

Z uwagi na ryzyko kancerogenezy, pomimo dowodów korzystnego wpływu na ryzyko RJG, w uzgodnieniach ekspertów tiopuryny nie są zalecane w chemoprewencji [3, 6].

W ostatnich latach pojawiły się także dowody, że stosowanie leków anti-TNF może mieć wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia RJG [182]. W 2021 roku opublikowano wyniki dwóch dużych retrospektywnych badań kohortowych. W jednym z nich u 32 403 pacjentów z WZJG leczonych anti-TNF zaobserwowano 246 przypadków RJG (współczynnik zapadalności 1,24/1000 pacjentów rocznie; mediana obserwacji 6,1 roku). Wykazano, że stosowanie leków anti-TNF zmniejszało ryzyko rozwoju RJG u chorych o wieloletnim przebiegu WZJG (≥ 10 lat), ale nie udowodniono tego w całej grupie badanej [183]. W drugim (analiza bazy danych 188 420 chorych z WZJG) leczenie anti-TNF zmniejszało ryzyko rozwoju RJG w całej grupie badanej [184]. Co ciekawe, w innym badaniu ryzyko wystąpienia RJG nie zwiększyło się po odstawieniu mesalazyny u chorych leczonych anti-TNF [185].

Leki anti-TNF nie są dotąd zalecane w chemoprewencji RJG u chorych z WZJG, podnosi się konieczność dalszych analiz, zwłaszcza prospektywnych [183, 184].

Wpływ innych leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych obecnie w leczeniu WZJG (ustekinumab, wedolizumab, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, ozanimod) na rozwój RJG nie jest znany. Wymaga badań i dłuższego okresu obserwacji [186].

**29. U pacjentów po doszczętnym usunięciu endoskopowym zmian polipowatych lub wykrytych zmian niepolipowatych, w których stwierdzono dysplazję, rekomendujemy prowadzenie nadzoru endoskopowego.**

**Zalecenie #29** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

**30. Rekomendujemy leczenie operacyjne w przypadku widocznych zmian z dysplazją bez możliwości ich usunięcia endoskopowego, w razie potwierdzonej dysplazji dużego stopnia lub wieloogniskowej dysplazji małego stopnia rozpoznanej w badaniu losowych wycinków (bez widocznych zmian), stwierdzenia dysplazji w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczne zmiany z dysplazją lub obecności gruczolakoraka.**

**Zalecenie #30** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

W kolonoskopii u pacjentów z NChZJ do opisywania uwidocznionych zmian podejrzanych o występowanie dysplazji powinna być stosowana klasyfikacja paryska z modyfikacją według wytycznych SCENIC 2015 (tab. VII) [154].

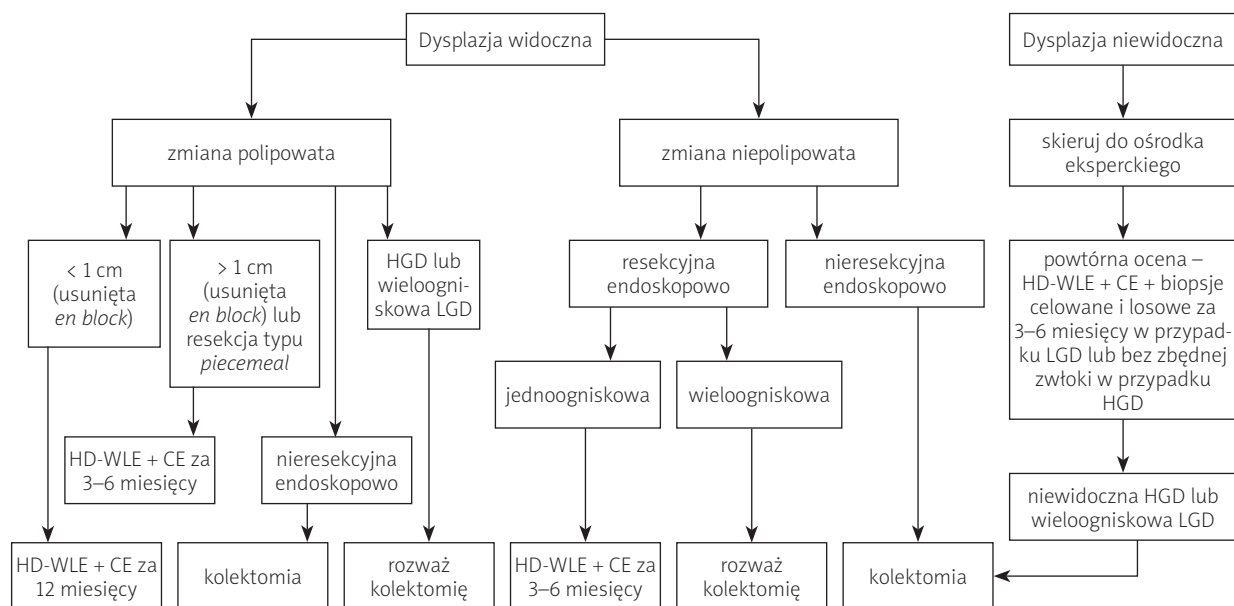
W ostatnich latach, w związku z rozwojem kolonoskopii wysokiej rozdzielczości i chromoendoskopii wirtualnej, opracowano do celów opisowych nową skalę – PICaSSO (*The Paddington International Virtual ChromoendoScopy ScOre*). Ocenie i ewaluacji podlega w niej jednocześnie rysunek błony śluzowej i rysunek naczyń. Dane dotyczące jej stosowania są obiecujące. Wykazano, że cechuje się zgodnością ze stosowanymi skalami, takimi jak Mayo czy UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*), dobrze koreluje z oceną histopatologiczną zmian i może być przydatnym narzędziem w badaniu chorych z WZJG [157, 162].

W zależności od rodzaju makroskopowego zmiany dysplastycznej według powyższej klasyfikacji oraz badania histopatologicznego różny jest sposób postępowania. Algorytm postępowania (opracowany na podstawie *Evidence-Based Medicine* i kolejnych uzgodnień ekspertów: SCENIC 2015, ECCO 2017, ECCO-European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology – ESGAR 2019, BSG 2019, ASCRS 2021, ESGE 2021) przedstawiono na rycinie 1 [3, 6, 18, 116, 149, 154, 159].

W przypadku stwierdzenia gruczolakoraka jelita grubego rekomendowana jest proktokolektomia lub proktokolektomia odtwórcza (z wytworzeniem zbiornika jelitowego), a w przypadku braku zmian w odbytnicy można rozważyć kolektomię (decyzja ustalana indywidualnie, jedynie w wybranych przypadkach) [10].

**Tabela VII.** Zalecana terminologia opisu zmian makroskopowych stwierdzanych w nadzorze kolonoskopowym w kierunku raka jelita grubego u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (wg klasyfikacji paryskiej z modyfikacją zgodnie z wytycznymi SCENIC) [154]

Nazwa	Definicja lub opis makroskopowy
dysplazja widoczna	dysplazja stwierdzona w celowanych biopsjach zmian uwidocznionych podczas kolonoskopii
zmiana polipowata:	zmiana uniesiona powyżej błony śluzowej ( $\geq 2,5$ mm)
uszypułowana	obecna szczypta
przysadzista	brak szczypty, cała podstawa zmiany przylega do błony śluzowej
zmiana niepolipowata:	zmiana z nieznacznym uniesieniem ( $< 2,5$ mm) powyżej błony śluzowej lub bez uniesienia
płasko uniesiona	zmiana uniesiona $< 2,5$ mm
płaska	zmiana bez widocznego uniesienia
płasko zagłębiona	przynajmniej część zmiany poniżej poziomu błony śluzowej
cechy ogólne:	
owrzodzenie	podstawa zmiany z zagłębieniem i obecnością włókniaka
granica	– wyraźna (zmianę można odróżnić od otaczającej błony śluzowej) – niewyraźna (zmiany nie można odróżnić od otaczającej błony śluzowej)
dysplazja niewidoczna	dysplazja stwierdzona w losowych (niecelowanych) biopsjach błony śluzowej okrężnicy bez widocznej zmiany



**Rycina 1.** Sugerowany algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia dysplazji w nadzorze w kierunku raka jelita grubego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

HD-WLE + CE (high definition white light endoscopy + chromoendoscopy) – kolonoskopia wysokiej rozdzielczości z chromoendoskopią, HGD (high grade dysplasia) – dysplazja dużego stopnia, LGD (low grade dysplasia) – dysplazja małego stopnia.



**31. W przypadku stwierdzenia dysplazji w błonie śluzowej objętej aktywnymi zmianami zapalnymi sugerujemy intensyfikację leczenia farmakologicznego oraz kontrolną kolonoskopię z pobraniem wycinków w ciągu 3–12 miesięcy.**

**Zalecenie #31** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				25%	75%

U chorego z WZJG sekwencja zdarzeń zapalenie–dysplazja–rak prowadzi do rozwoju RJG [186]. W błonie śluzowej objętej aktywnymi zmianami zapalnymi ocena występowania dysplazji w badaniu histopatologicznym jest utrudniona. Gdy nie jest możliwe rozróżnienie pomiędzy „zapaleniem” a „dysplazją”, rozpoznaje się dysplazję nieokreśloną lub niekonwencjonalną, nazywaną też reaktywną (*indefinite dysplasia, indeterminate dysplasia, non-conventional dysplasia, reactive atypia*). Znanymi jest siedem jej podtypów [187].

Występowanie nieokreślonej dysplazji wiąże się z wyższym ryzykiem rozpoznania klasycznej dysplazji w przyszłości. W jednym z badań wykazano, że w przypadku stwierdzenia dysplazji nieokreślonej (92% rozpoznano w biopsjach celowanych) dysplazja małego stopnia była obecna u 13%, a dysplazja dużego stopnia lub rak u 2% pacjentów w kolejnej kolonoskopii (mediana obserwacji 28 miesięcy) [188]. W innym badaniu dysplazję rozpoznawano nawet u 28% pacjentów, u których była obecna dysplazja nieokreślona w losowo pobranych wycinkach podczas poprzedniego badania endoskopowego. Ponadto dysplazję nieokreśloną rozpoznawano u 21% pacjentów, u których w tym samym segmencie jelita stwierdzono dysplazję konwencjonalną oraz u 45% chorych z NChZ i RJG [187].

Pojawiają się dowody, że nieokreślona dysplazja może być związana z wyższym ryzykiem rozwoju RJG niż dysplazja konwencjonalna [189].

W ocenie błony śluzowej objętej zapaleniem (aktywne zmiany zapalne lub pozapalne) wykazano korzyści z pobierania wycinków losowych [190].

W przypadku rozpoznania dysplazji nieokreślonej lub reaktywnej w zmianach widocznych, ale bez możliwości usunięcia endoskopowego lub losowych wycinkach z błony śluzowej objętej zmianami zapalnymi należy dążyć do ich wygojenia przez intensyfikację leczenia oraz do wykonania kontrolnej kolonoskopii (rekomendowane badanie HD-WLE + CE oraz biopsje losowe i celowane). Czas potrzebny do wygojenia zmian zapalnych może być różny w zależności od ich nasilenia oraz zastosowanej farmakoterapii [188, 189]. Dlatego uważa

się, że badanie kontrolne należy wykonać w okresie 3–12 miesięcy.

Pacjenci, u których nie osiąga się wygojenia błony śluzowej i ponownie stwierdza się dysplazję nieokreśloną, wymagają indywidualnego podejścia, ponieważ nie są znane obecnie zasady optymalnego postępowania ze względu na brak badań [3, 18, 154].

**32. U pacjentów po proktokolektomii odtwórczej, zwłaszcza z wywiadem raka jelita grubego lub ze współistniejącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, sugerujemy prowadzenie nadzoru endoskopowego zbiornika jelitowego. W przypadku stwierdzenia w wycinkach gruczołakoraka, dysplazji dużego stopnia lub wieloogniskowej dysplazji małego stopnia w płaskiej błonie śluzowej w wycinkach pobranych podczas endoskopii zbiornika sugerujemy leczenie operacyjne.**

**Zalecenie #32** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

Chorzy po proktokolektomii odtwórczej są w grupie ryzyka rozwoju dysplazji, zwłaszcza w przypadku wywiadu RJG lub dysplazji w okrężnicy przed operacją oraz współistnienia PSC. Ponadto częściej zapalenie zbiornika obserwuje się u chorych z PSC [114, 115]. Choć niska jest jakość dowodów, to zalecenia ekspertów lub towarzystw skłaniają się do regularnego nadzoru endoskopowego wytworzonego zbiornika jelitowego. Pojawiają się dowody, że zwiększone ryzyko neoplazji u chorych po proktokolektomii odtwórczej może dotyczyć także pacjentów z przewlekłym zapaleniem zbiornika (*pouchitis*) lub błony śluzowej pozostawionego odcinka jelita grubego (*cuffitis*) oraz w przypadku RJG w wywiadzie rodzinnym. W jednym z badań oszacowano, że skumulowane ryzyko rozwoju neoplazji w zbiorniku wynosi 0,9, 1,3, 1,9, i 5,1% odpowiednio po 5, 10, 15 i 25 latach od jego wytworzenia [191]. Zatem wraz z grupą ekspertów GETECCU (*The Spanish Working Group on Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis*) sugerujemy, żeby pierwsze badanie w ramach nadzoru u chorych ze zbiornikiem jelitowym wykonać 10 lat po rozpoznaniu WZJG, a kolejne badania przeprowadzać w odstępach 5-letnich. Natomiast u chorych z czynnikami ryzyka, takimi jak rak lub dysplazja okrężnicy przed operacją i/lub PSC, sugerujemy coroczny nadzór endoskopowy. W przypadku przewlekłego zapalenia zbiornika, *cuffitis*, RJG w wywiadzie rodzinnym kontrola endoskopowa powinna być przeprowadzana co 1–3 lat [114, 115].

Ocena endoskopowa powinna obejmować błonę śluzową jelita cienkiego przed zespoleniem, pętlę doprowadzającą, odprowadzającą, wytworzony zbiornik oraz okolicę strefy okołodobytywowej z wykonaniem retrorefleksji i pobraniem wycinków. Według wytycznych ESGE z 2021 roku wycinki należy pobrać w sposób celowany z uwidocznionych zmian oraz losowo co najmniej po 2 biopsje z obu pętli, zbiornika oraz pozostawionego odcinka błony śluzowej jelita grubego [159].

W przypadku obecności gruczolakoraka, dysplazji dużego stopnia lub wieloogniskowej dysplazji małego stopnia w płaskiej błonie śluzowej w wycinkach pobranych podczas endoskopii zbiornika sugerowane jest leczenie operacyjne. Stwierdzenie jednoogniskowej dysplazji małego stopnia wymaga dalszego nadzoru (sugeruje się kontrolę co 3–6 miesięcy przez 2 lata i następnie co 1 rok), natomiast stwierdzenie dysplazji nieokreślonej – leczenia zapalenia błony śluzowej i kontroli endoskopowej po 3–6 miesiącach [114, 115].

### C. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

**33. U chorych na wrzodzące zapalenie jelita grubego z podejrzeniem pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych rekomendujemy wykonanie cholangiopankreatografii metodą rezonansu magnetycznego jako podstawowego badania diagnostycznego.**

Zalecenie #33 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

PSC jest idiopatyczną cholestatyczną chorobą wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, powodującą wieloogniskowe zwężenia i prestenotyczne poszerzenia przewodów żółciowych. Z czasem choroba ta może prowadzić do włóknienia, marskości i niewydolności wątroby [1, 6, 192–194].

Rozpoznanie PSC można ustalić po wykluczeniu innych chorób zniekształcających i zwężających przewody żółciowe, głównie nowotworów dróg żółciowych, brodawki Vatera, trzustki, a także cholangiopatii IgG4, przewlekłego zapalenia trzustki, niedokrwienego uszkodzenia przewodów żółciowych, limfadenopatii wnęki wątroby, nawracającego bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych na tle kamicy żółciowej oraz infekcji drobnoustrojami oportunistycznymi w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS) [192, 193].

Roczną zapadalność na PSC szacuje się na 0,91–1,3/100 000 (0,15/100 000 dla postaci PSC małych przewodów), a chorobowość – około 16 przypadków PSC na 100 000 osób. PSC występuje u 8% chorych z WZJG i zwykle jest rozpoznawane w 30.–40. roku życia. Około 60–70% chorych z PSC i WZJG to mężczyźni. W przebiegu PSC u 58% pacjentów z NChZJ występują zmiany w zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, u 40% chorych z PSC zmiany dotyczą wyłącznie przewodów wewnątrzwątrobowych, a u 2% zmiany są izolowane do przewodów zewnątrzwątrobowych. U 8% chorych z PSC występuje wariant znany jako PSC małych przewodów (*small-duct PSC*) [192–194].

Typowymi objawami PSC są: świąd skóry, przewlekłe zmęczenie, dyskomfort pod prawym łukiem żebrowym i nawracające stany gorączkowe. Żółtaczką, występującą u około 50% pacjentów w momencie rozpoznania, jest objawem zaawansowanej choroby. Od momentu rozpoznania choroby do zgonu lub transplantacji wątroby mija średnio 13–20 lat. Pierwszym biochemicznym objawem PSC jest zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwłaszcza typu cholestatycznego (fosfataza zasadowa – FZ;  $\gamma$ -glutamylotransferaza – GGT) [192–194]. Podejrzenie PSC u pacjenta z WZJG, poza typowymi objawami, powinno się nasuwać, jeżeli stwierdza się podwyższoną aktywność FZ i/lub GGT w ciągu 1–3 miesięcy. Taki chory wymaga diagnostyki w kierunku PSC [192, 194].

W początkowych stadiach choroby wzrosty aktywności enzymów cholestatycznych mogą być przejściowe, zatem dobrą praktyką u chorych z WZJG jest okresowa kontrola FZ i GGT (nie rzadziej niż co 12 miesięcy). W badaniach laboratoryjnych może występować mierne podwyższona aktywność aminotransferaz (2–3 razy powyżej górnej granicy normy), ale znaczne podwyższenie (ALT > 5-krotności powyżej górnej granicy normy) nasuwa podejrzenie współistnienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH). Występowanie hiperbilirubinemii zwykle jest objawem tzw. zwężenia dominującego lub pojawia się w okresie marskości wątroby. Miana autoprzeciwciał pANCA, przeciwnuklearnych (*anti-nuclear antibodies* – ANA), przeciwmięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies* – ASMA) oraz stężenia immunoglobulin IgM lub IgG, które mogą być podwyższone u ponad 50% chorych, nie są specyficzne dla PSC, zatem mają małe znaczenie diagnostyczne, chociaż mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej. W różnicowaniu z pierwotnym zapaleniem przewodów żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) dużą wartość mają przeciwciała przeciwmitochondrialne (*anti-mitochondrial antibodies* – AMA), które są dodatnie jedynie u mniej niż 5% chorych z PSC oraz ANA specyficzne dla PBC (sp100, gp210). Ze względu

na podobieństwo obrazów cholangiograficznych PSC i cholangiopatii IgG4, u każdego chorego z PSC powinno się przynajmniej jednokrotnie oznaczyć stężenie przeciwciał IgG4 w surowicy. Umiarkowanie podwyższone stężenie IgG4 występuje u ok. 20% chorych z PSC i według niektórych autorów może być związane z szybszą progresją choroby [192, 195–198].

Ultrasonografia jamy brzusznej ze względu na jej dostępność jest często pierwszym badaniem obrazowym wykonywanym u chorych z PSC. Badanie to może uwiarygodnić złogi lub polipy pęcherzyka żółciowego i, rzadziej, odcinkowe poszerzenia przewodów żółciowych, jednak jego wartość w diagnostyce PSC jest niska. Prawidłowy obraz dróg żółciowych w USG nie wyklucza PSC.

Podstawą rozpoznania PSC jest cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP) z typowym obrazem naprzemiennych poszerzeń i zwężeń dróg żółciowych (obraz „sznura peret”) oraz obrazem „uschniętego drzewa” w późnych stadiach choroby. Czulość i swoistość MRCP (odpowiednio 86% i 94%) w rozpoznawaniu PSC jest porównywalna z endoskopową cholangiopankreatografią wsteczną (ECPW), wcześniej uznawaną za złoty standard w diagnostyce PSC. Obecnie znaczenie ECPW w PSC polega głównie na rozszerzaniu dominujących zwężeń dróg żółciowych oraz pobieraniu materiału do badania mikroskopowego w przypadku podejrzenia raka dróg żółciowych lub cholangiopatii IgG4. Wykonanie ECPW można także rozważyć w razie istotnego podejrzenia PSC, gdy MRCP jest przeciwwskazane lub obraz drzewa żółciowego jest niejednoznaczny [6, 193–199].

Biopsja wątroby umożliwia rozpoznanie PSC małych przewodów żółciowych, w którym zmiany dotyczą jedynie przewodów międzyzrakowych, a obraz dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych w MRCP jest prawidłowy. Biopsja wątroby jest też pomocna w rozpoznaniu zespołu nakładania PSC/AIH i innych przyczyn niejasnej cholestazy [196–201].

**34. U chorych z nowo rozpoznanym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych rekomendujemy wykonanie kolonoskopii z pobraniem wycinków w celu poszukiwania nieswoistej choroby zapalnej jelit, szczególnie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.**

Zalecenie #34 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

NChZJ rozpoznawana jest u 62–83% chorych z PSC w badaniach populacji Europy Północnej i w mniejszym odsetku w krajach Europy Południowej i Azji. Uważa się, że dane te mogą być niedoszacowane ze względu na często skąpoobjawowy przebieg zapalenia jelit u chorych z PSC [1, 6, 192, 194].

Najczęściej diagnoza NChZJ wyprzedza rozpoznanie PSC, lecz choroba jelit może także ujawnić się po rozpoznaniu PSC, a nawet po transplantacji wątroby. U pacjentów z NChZJ i PSC ryzyko wystąpienia RJG wzrasta istotnie w porównaniu z ryzykiem u chorych bez PSC. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z WZJG, u których jest ono o 56% wyższe w porównaniu z pacjentami z ChLC. U chorych z PSC bez współwystępującej NChZJ także obserwuje się wyższe ryzyko rozwoju RJG, które w jednym z badań oszacowano na 2% w 10-letniej obserwacji. W innym badaniu wśród 200 chorych z PSC bez NChZJ rozpoznano 3 przypadki RJG [1, 6, 192, 202].

Ze względu na powyższe fakty u chorych z nowo rozpoznanym PSC zaleca się wykonanie ileokolonoskopii nawet przy braku objawów NChZJ oraz pobranie wycinków mimo braku zmian makroskopowych. Ponadto uważa się (pomimo braku dobrych dowodów), że u chorych z PSC bez zmian zapalnych w pierwszej kolonoskopii korzystne jest powtarzanie tego badania w odstępach 5-letnich u osób bez objawów lub częściej, jeżeli pojawią się objawy sugerujące NChZJ [6, 202–204].

**35. U chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego oraz raka wątrobowokomórkowego w przypadku rozwoju marskości wątroby, rekomendujemy prowadzenie nadzoru onkologicznego.**

Zalecenie #35 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

U chorych z PSC występuje zwiększone ryzyko rozwoju RJG, raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Ponadto w sytuacji progresji choroby wątroby i rozwoju marskości zwiększa się także ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego [6, 203–213].

Raka dróg żółciowych i jelita grubego zalicza się do głównych przyczyn zgonu chorych z PSC (odpowiednio 32% i 8%). Ryzyko wystąpienia RJG i zasady nadzoru u chorych z PSC opisano w odrębnym zaleceniu. Ryzyko rozwoju raka dróg żółciowych u chorych z PSC w postaci

typowej (*large duct PSC*) jest około 400 razy większe niż w populacji ogólnej. Roczne ryzyko rozwoju tego nowotworu szacuje się na około 2%, dziesięcioletnie na 6–11%, a trzydziestoletnie na 20%. Warto zauważyć, że 30% rozpoznań raka dróg żółciowych przypada na pierwszy rok od diagnozy PSC [6, 203–213].

Czynnikami ryzyka rozwoju raka dróg żółciowych w PSC są wiek (zapadalność 1,2/100 pacjentolat < 20. roku życia w porównaniu z 21/100 pacjentolat > 60. roku życia), płeć męska oraz obecność WZJG. Zwiększonego ryzyka wystąpienia raka dróg żółciowych nie obserwuje się w podgrupie chorych z PSC małych przewodów oraz u chorych pediatrycznych [203, 204].

W badaniach populacyjnych udowodniono, że regularny nadzór w kierunku wczesnego raka dróg żółciowych zwiększa wskaźnik pięcioletniego przeżycia. Nadzór obejmuje wykonywanie nieinwazyjnych badań obrazowych – USG, rezonansu magnetycznego (MRCP ± MR z kontrastem), rzadziej tomografii komputerowej (ze względu na narażenie na promieniowanie jonizujące) lub ECPW. Ponadto w nadzorze wykorzystuje się badanie stężenia markera CA 19-9, a znaczenie diagnostyczne ma raczej nie pojedynczy pomiar, ale narastanie jego stężenia w kolejnych oznaczeniach [203, 204, 208].

Czułość i specyficzność wymienionych metod nie jest optymalna (odpowiednio czułość i specyficzność: USG 57% i 94%, MR/MRCP 89% i 75%). Wartości te poprawiają się przy połączeniu obrazowania dróg żółciowych z oznaczaniem CA 19-9. Stężenie CA 19-9 może być fałszywie dodatnie u chorego z PSC z nasiloną cholestazą, zwłaszcza zapaleniem dróg żółciowych. Z dru-

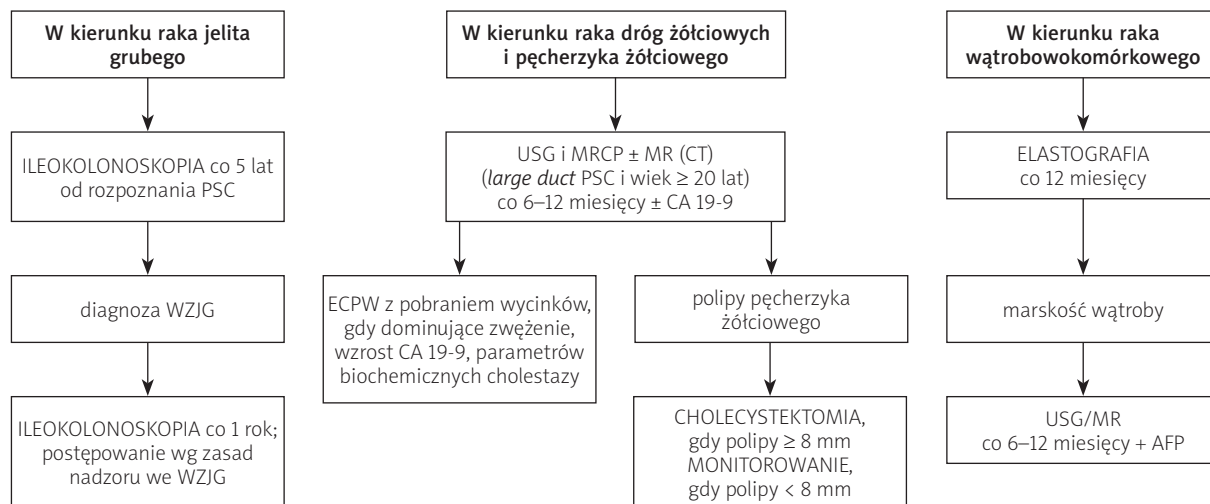
giej strony, u 5-10% populacji z przyczyn genetycznych (tzw. niewydzielacze) CA 19-9 nie ma znaczenia diagnostycznego [203, 204, 206].

Ryzyko wystąpienia raka pęcherzyka żółciowego u chorych z PSC szacuje się na 2%. Zapadalność na raka pęcherzyka żółciowego u chorych z PSC ocenia się na 1,6/100 pacjentolat [209]. Stanem przedrakowym jest polip gruczolowy pęcherzyka, który występuje u 10–17% chorych z PSC. W nadzorze wykorzystuje się metody obrazowania pęcherzyka żółciowego, zwłaszcza USG, którego czułość i specyficzność w wykrywaniu polipów pęcherzyka żółciowego, zwłaszcza USG, którego czułość i specyficzność w wykrywaniu polipów pęcherzyka żółciowego mieści się w granicach 84–96%. Dla ryzyka rozwoju raka pęcherzyka znaczenie ma wielkość polipa. W jednym z badań u chorych z PSC polipy o średnicy < 8 mm w badaniu histopatologicznym (po cholecystektomii) nie zawierały dysplazji, a polipy o średnicy < 12 mm nie zawierały ognisk raka [203, 204, 209].

Na podstawie tego i innych badań podsumowano, że wielkość polipa ≥ 8 mm w USG pozwala na rozpoznanie neoplazji z czułością 96% i specyficznością 53%. Należy jednak zaznaczyć, że u chorych z PSC obserwowano występowanie przemiany rakowej w polipach wielkości < 10 mm, a nawet wielkości 6 mm.

W przypadku wykrycia polipa w pęcherzyku żółciowym u chorego z PSC ważna jest także ocena ryzyka związanego z cholecystektomią, które zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby wątroby [203, 204, 209].

Ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z PSC wzrasta w przypadku progresji choroby do marskości wątroby i nie jest większe niż



**Rycina 2.** Sugerowane zasady nadzoru onkologicznego u chorego z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych

PSC (*primary sclerosing cholangitis*) – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, USG – ultrasonografia jamy brzusznej, MR (*magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny jamy brzusznej, MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) – cholangiopancreatografia rezonansu magnetycznego, CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa jamy brzusznej, ECPW – endoskopowa cholangiopancreatografia wsteczna, AFP – *α*-fetoproteina.



w przypadku marskości z innych przyczyn. Dlatego zasady nadzoru u chorego z marskością wątroby w przebiegu PSC nie różnią się od zasad nadzoru w marskości z innych przyczyn [203, 204].

Rozpoznanie marskości wątroby u chorego z PSC może wpłynąć na decyzje dotyczące postępowania terapeutycznego, np. planowanej kolektomii lub leczenia raka dróg żółciowych. Niewydolność wątroby i powikłania nadciśnienia wrotnego są istotną przyczyną zgonów chorych z PSC. Dlatego w nadzorze u chorych z PSC warto uwzględnić nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby (np. elastografia), zwłaszcza że wynik badania sztywności tkanki wątrobowej za pomocą FibroScanu > 25 kPa przy liczbie płytek krwi < 110 000/mm<sup>3</sup> powinien skłaniać do oceny endoskopowej w kierunku żylaków przełyku.

Ze względu na postępujący przebieg PSC chorzy powinni podlegać regularnemu nadzorowi elastograficznemu, nie rzadziej niż w odstępach rocznych [203, 204, 206, 208].

Zasady nadzoru onkologicznego w PSC opracowane na podstawie piśmiennictwa i uzgodnień ekspertów przedstawiono na rycinie 2.

**36. Nie dysponujemy wystarczającymi dowodami, by rekomendować rutynowe stosowanie kwasu ursodeoksycholowego u chorych z nowo rozpoznanyim pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych w celu spowolnienia progresji uszkodzenia wątroby oraz prewencji raka jelita grubego i dróg żółciowych.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #36 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			17%	17%	66%

Na obecnym etapie wiedzy leczenie przyczynowe PSC nie jest znane. Od około 30 lat rozpowszechnione jest stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) ze względu na jego potencjalnie korzystne efekty biologiczne (hepatoprotekcja, hamowanie apoptozy, ochrona cholangiocytołów przed szkodliwym wpływem hydrofobowych kwasów żółciowych, wzrost sekrecji kwasów żółciowych, działanie przeciwzapalne) oraz dobry profil bezpieczeństwa przy stosowaniu leku w dawce 13–20 mg/kg m.c./dobę [194, 203, 204, 214–228].

Ocena skuteczności UDCA w leczeniu PSC jest niejednoznaczna. W dawce 15–20 mg/kg m.c./dobę lek może poprawiać wskaźniki laboratoryjne, lecz w mono-

terapii nie ma istotnego wpływu na spowolnienie progresji choroby. W metaanalizach badań (obejmujących około 1000 pacjentów), pomimo poprawy w badaniach biochemicznych, nie potwierdzono istotnych korzyści ze stosowania UDCA w zakresie ryzyka zgonu i czasu do transplantacji wątroby, poprawy histopatologicznej lub cholangiograficznej oraz w zakresie ryzyka rozwoju raka dróg żółciowych. Nie udowodniono też istotnego obniżenia ryzyka wystąpienia RJG u chorych z PSC leczonych UDCA. Ponadto stwierdzono, że wysokie dawki UDCA (28–30 mg/kg m.c./dobę) mogą być szkodliwe (wzrost ryzyka zgonu, pojawienia się żylaków przełyku, skrócony czas do transplantacji wątroby). Również w publikacjach serii opisów przypadków PSC małych przewodów leczonych UDCA, pomimo obserwowanej poprawy w zakresie badań biochemicznych, nie potwierdzono istotnych korzyści w ocenie progresji choroby, występowania powikłań, ryzyka zgonu lub transplantacji [214–226].

Obecnie rutynowe stosowanie UDCA u chorych z nowo rozpoznanyim PSC nie jest zalecane. W jednym badaniu wykazano jednak, że u pacjentów leczonych UDCA jego odstawienie miało po trzymiesięcznej obserwacji związek z nasileniem świądu oraz zwiększeniem aktywności FZ, GGT, aminotransferaz i stężenia bilirubiny [203, 204].

**37. Rekomendujemy, by prowadzić leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u chorych na pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych na ogólnych zasadach z uwzględnieniem w wyborze terapii zaawansowania uszkodzenia wątroby oraz odrębności przebiegu choroby jelita w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych.**

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #37 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

WZJG współistniejące z PSC ma zwykle przebieg skąpoobjawowy, zmiany endoskopowe lokalizują się głównie w prawej połowie okrężnicy, ze wstecznym zajęciem końcowego odcinka jelita krętego oraz mniejszym ich nasileniem w odbytnicy [1, 6, 192, 203, 204, 229].

Nie udowodniono, by leki stosowane w terapii WZJG, czyli steroidy (prednizon, budezonid), leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna) lub biologiczne (anty-TNF, wedolizumab), wpływały niekorzystnie lub korzystnie na historię naturalną PSC, chociaż obserwowano zmniejszenie aktywności FZ u chorych leczonych adalimumabem lub wedolizumabem [214, 229, 230].

Dla pozostałych leków ukierunkowanych molekularnie (ustekinumab, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, ozanimod) stosowanych w leczeniu WZJG nie ma danych dotyczących ich przydatności w terapii PSC.

Za dobrą praktykę u chorego z PSC w trakcie leczenia immunosupresyjnego lub biologicznego WZJG należy uznać profilaktykę antybiotykową przed ECPW [199, 203, 204].

Zaawansowanie choroby wątroby może mieć wpływ na decyzje terapeutyczne u chorego z WZJG. Przykładem jest budezonid, który w przypadku rozwoju marskości wątroby traci przewagę związaną z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę i może wtedy powodować niepożądane efekty ogólnoustrojowe [203, 204, 230].

W okresie niewydolności wątroby chorzy z PSC są kandydatami do przeszczepienia wątroby. Remisja WZJG oraz zaprzestanie palenia papierosów poprawiają wyniki leczenia transplantacyjnego.

Przebieg WZJG po transplantacji wątroby jest nieprzewidywalny, aktywność zapalna może się zwiększać lub zmniejszać, pozostając w remisji. W analizie wieloczynnikowej korzystny wpływ na przebieg WZJG po transplantacji ma stosowanie w ramach leczenia immunosupresyjnego cyklosporyny. Znane są przypadki WZJG *de novo* po transplantacji wątroby wykonanej z powodu PSC (ryzyko wynosi 10–11%) [230, 231].

Nawrót PSC w wątrobie przeszczepionej dotyczy 10–40% chorych, a aktywne WZJG jest jednym z czynników ryzyka nawrotu. Nie wiadomo, czy wykonanie kolektomii przed transplantacją lub podczas transplantacji zmniejsza ryzyko nawrotu PSC. Wcześniejsze dane o znaczeniu ochronnym kolektomii z redukcją ryzyka nawrotu PSC o 20% nie zostały potwierdzone w ostatnio opublikowanym badaniu 531 pacjentów z 6 ośrodków transplantacyjnych w Europie i Ameryce Północnej, w którym kolektomia nie zmniejszała ryzyka nawrotu PSC. W badaniu tym potwierdzono, że nawrót PSC ma związek z aktywnością NChZJ [229, 231, 232].

W razie decyzji o kolektomii warto wziąć pod uwagę fakt, że wyłonienie końcowej ileostomii jest związane z lepszymi wynikami transplantacji wątroby w porównaniu z wytworzeniem zbiornika jelitowego. Chorzy po transplantacji wątroby z powodu PSC podlegają nadal obowiązkowi corocznego nadzoru endoskopowego WZJG ze względu na ryzyko rozwoju RJG (przewidywana roczna zapadalność na RJG u chorych leczonych immunosupresyjnie to 1%) [203, 204].

#### D. Ciąża

**38. W okresie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego płodność u kobiet nie jest zmniejszona. W fazie aktywnej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego płodność, zarówno wśród kobiet, jak**

**i mężczyzn, może być zmniejszona. Przebyte operacje brzuszne u kobiet mogą skutkować trudnościami z zajściem w ciążę.**

Zalecenie #38 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

**39. Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn może wywoływać odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. Nie ma jednoznacznych dowodów na niekorzystny wpływ steroidów, mesalazyny, tiopuryn, leków anti-TNF, ustekinumabu i wedolizumabu na płodność pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz na zwiększenie ryzyka rozwoju wad wrodzonych u potomstwa.**

Zalecenie #39 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				16%	84%

**40. W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego sugerujemy kontynuowanie dotychczasowego leczenia (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leczenia.**

(jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #40 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

U pacjentów z WZJG będących w remisji nie ma dowodów na ograniczenie płodności [14, 233–236]. Mniejsza dzietność opisywana w wielu analizach wynika głównie z decyzji pacjentów, obawiających się powikłanego przebiegu ciąży, ryzyka wystąpienia wad u płodu i ryzyka zachorowania potomstwa na NChZJ. Istnieją natomiast przesłanki, by sądzić, że aktywna, niekontrolowana postać WZJG z dużą układową aktywnością procesu chorobowego może wpływać negatywnie na płodność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [14, 233–236]. Może to wynikać z bezpośredniego wpływu mediatorów stanu zapalnego na szereg procesów

związanych z płodnością (m.in. zaburzenia procesu owulacji, zaburzenia erekcji, wpływ na jakość nasienia). Istnieją także pewne dowody, że przebyte duże operacje w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej mogą zwiększać ryzyko problemów z zajściem w ciążę [14, 233, 244]. Wśród mężczyzn natomiast zabiegi w obrębie miednicy mniejszej mogą skutkować zaburzeniami erekcji i ejakulacji. Należy jednak podkreślić, że dane w tym zakresie są bardzo ograniczone. Spośród leków wykazano jedynie, że sulfasalazyna może w sposób odwracalny negatywnie wpływać na jakość nasienia u mężczyzn [14, 234–236]. Lekiem bezwzględnie przeciwwskazany zarówno w okresie okołokoncepcyjnym, jak i w ciąży i podczas laktacji jest metotreksat – lek obecnie coraz rzadziej stosowany we WZJG z uwagi na wątpliwości dotyczące jego skuteczności w tym wskazaniu [14, 233, 234, 237]. Wykazano, że metotreksat (zwłaszcza w przypadku ekspozycji płodu w I trymestrze ciąży) zwiększa ryzyko poronienia i licznych wad wrodzonych. Dlatego też zaleca się zaprzestanie terapii metotreksatem (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn) około 6 miesięcy przed planowaną prokreacją. Pozostałe leki nie wpływają negatywnie na płodność [14, 233, 234].

Kluczowym warunkiem zachowania możliwości reprodukcyjnych oraz bezpiecznego przebiegu ciąży i porodu jest remisja WZJG. Ewentualne zagrożenia związane ze stosowanym leczeniem są istotnie mniejsze niż te wynikające z niekontrolowanego przebiegu WZJG. Dlatego też w przypadku ciąży należy zazwyczaj kontynuować dotychczas stosowane leczenie, które zapewniało remisję choroby (z wyjątkiem metotreksatu) [14, 233, 234]. Na podstawie wielu rejestrów (m.in. rejestr PIANO) oraz licznych badań obserwacyjnych nie odnotowano zwiększonego odsetka niepowodzeń położniczych, a także wad u potomstwa matek leczonych aminosalicylanami, tiopurynami czy lekami anty-TNF [14, 233, 234, 238]. Dotychczasowe dane dotyczące wedolizumabu oraz ustekinumabu również nie dostarczają jednoznacznych niepokojących informacji w tym zakresie. W świetle aktualnej wiedzy inhibitory kinaz janusowych oraz ozanimod nie powinny być stosowane w czasie ciąży [14, 234].

Leki anty-TNF przenikają przez łożysko, a największy transfer obserwuje się w III trymestrze ciąży. W wielu analizach wykazano, że przeciwciała te są wykrywalne u dzieci matek z NChZJ leczonych biologicznie w ciąży nawet do 6. miesiąca życia. Dlatego też, jeśli jest to możliwe (czyli w przypadku długotrwałej remisji WZJG), można rozważyć zaprzestanie terapii na początku III trymestru ciąży, aby ograniczyć ekspozycję płodu na lek (leczenie należy włączyć ponownie po porodzie) [14, 233, 234, 239]. Praktyka ta nie powinna być jednak stosowana rutynowo i leczenie może być kontynuowa-

ne przez cały okres trwania ciąży. Dzieci matek z NChZJ leczonych przeciwciałami anty-TNF w ciąży (dotyczy to prawdopodobnie także innych leków biologicznych) powinny mieć odroczone podanie żywych szczepionek (zazwyczaj sugeruje się, aby podawać je dopiero po ukończeniu 6.–12. miesiąca życia lub po wykazaniu braku wykrywalnego stężenia leku biologicznego we krwi dziecka) [14, 233, 234, 239].

Możliwe jest także kontynuowanie terapii WZJG podczas laktacji. Zarówno aminosalicylany, tiopuryny, steroidy, jak i leki anty-TNF uważane są za bezpieczne w tym względzie [14, 233, 234, 239]. Dane dotyczące ustekinumabu i wedolizumabu są skąpe, ale dotychczasowe obserwacje nie przyniosły niepokojących konkluzji. Lekiem przeciwwskazany w czasie laktacji jest metotreksat, należy także unikać stosowania metronidazolu oraz inhibitorów kinaz janusowych i ozanimodu [14, 234].

**41. W razie rozpoznania lub zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w czasie ciąży sugerujemy leczenie mesalazyną, steroidami i/lub lekami anty-TNF. Wybór terapii zależy głównie od stanu klinicznego ciężarnej. Danych dotyczących wedolizumabu i ustekinumabu jest mniej, ale dotychczasowe dowody wskazują na ich dobry profil bezpieczeństwa, natomiast nie zaleca się stosowania inhibitorów kinaz janusowych oraz ozanimodu.** (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe)

**Zalecenie #41** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				8%	92%

Zasady leczenia zaostrzenia WZJG w ciąży są zbliżone do ogólnego standardu postępowania. Ocena aktywności choroby powinna jednak opierać się głównie na parametrach nieinwazyjnych [14, 233, 234, 239]. Kluczowe znaczenie spośród badań laboratoryjnych ma oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale. Jeśli jest to bezwzględnie konieczne, nie ma przeciwwskazań do wykonania gastrokopii, sigmoidoskopii czy nawet ECPW, z tym że w tym ostatnim przypadku należy dochować wszelkich starań, aby zminimalizować ekspozycję matki i dziecka na promieniowanie jonizujące. W zakresie badań obrazowych technikami z wyboru są ultrasonografia oraz rezonans magnetyczny [14, 233, 234, 239].

Lekami najczęściej stosowanymi w przypadku zaostrzenia są steroidy o działaniu układowym [14, 233, 234, 239]. Istnieją, co prawda, pewne doniesienia, że leki te stosowane w I trymestrze ciąży, mogą nie-

znacznie zwiększać ryzyko rozszczepu podniebienia u płodu, ale dane te są bardzo słabej jakości [14, 233, 234]. W jednej z największych analiz w tym zakresie, uwzględniającej grupę ponad 51 tysięcy ciąż, nie potwierdzono tej obserwacji [240]. Ostatnia analiza, pochodząca z rejestru PIANO, sugeruje natomiast, że stosowanie steroidów w ciąży może zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego, zaburzeń wzrastania płodu czy konieczności hospitalizacji noworodka na oddziale intensywnej terapii, a także infekcji u dzieci między 9. a 12. miesiącem życia [241]. Dlatego też część ekspertów wskazuje na konieczność ograniczenia rutynowego stosowania steroidów w związku z zaostreniem NChZJ w ciąży na rzecz innych leków (głównie leków biologicznych, zwłaszcza anty-TNF) [234, 241]. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań. Nie ma natomiast jednoznacznie niepokojących danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania doustnego budezonidu we WZJG [233, 234, 239].

Leki anty-TNF są uznawane za bezpieczne w leczeniu zaostrenia WZJG w ciąży [233, 234, 239]. Dane dotyczące innych leków biologicznych (wedolizumab, ustekinumab) są bardziej ograniczone, ale nie ma aktualnie dowodów na ich negatywny wpływ na ciążę i rozwój płodu [233, 234, 239]. Inhibitory kinaz janusowych i ozanimod według obecnej wiedzy są przeciwwskazane w ciąży [234]. W przypadku konieczności zastosowania antybiotykoterapii należy unikać leczenia metronidazolem oraz cyprofloksacyną – zwłaszcza w I trymestrze ciąży, a także w trakcie laktacji [233, 234, 239]. Wskazania do leczenia chirurgicznego u kobiet z WZJG w ciąży nie różnią się istotnie od wskazań u kobiet nieciążarnych [233, 234, 239].

**42. U pacjentek z wyłonioną ileostomią nie ma przeciwwskazań gastroenterologicznych do porodu drogą naturalną. U chorych po proktokolektomii odtwórczej decyzja o ewentualnym rozwiązaniu ciąży poprzez cięcie cesarskie powinna zostać podjęta indywidualnie z uwzględnieniem wskazań położniczych po zasięgnięciu opinii gastroenterologa i chirurga.**

**Zalecenie #42** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				42%	58%

Nie mamy danych świadczących, aby sposób ukończenia ciąży u kobiety z WZJG wpływał negatywnie na dalszy przebieg NChZJ [233, 234]. Decyzja dotycząca porodu drogami natury lub cięcia cesarskiego u pacjentki

w stadium remisji WZJG powinna być uwarunkowana względami położniczymi. Wskazaniem do cięcia cesarskiego mogą być aktywne zmiany okołodobytowe, rzadko spotykane we WZJG. W związku z podnoszonym niekiedy ryzykiem uszkodzenia tkanek krocza podczas porodu drogami natury decyzja o sposobie ukończenia porodu u kobiety po proktokoletomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika jelitowego powinna być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem tego ryzyka [233, 234]. Podobnie należy przedyskutować z kobietą ciężarną chorującą na WZJG opcję porodu poprzez cięcie cesarskie, jeśli prawdopodobieństwo konieczności leczenia chirurgicznego NChZJ po ciąży jest wysokie [233, 234].

## E. Osteoporoza i osteopenia

**43. Pacjenci z osteopenią oraz leczeni steroidami o działaniu układowym powinni otrzymywać preparaty wapnia oraz witaminy D. W przypadku stwierdzenia osteoporozy sugerujemy leczenie bisfosfonianami.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe)

**Zalecenie #43** – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Osteopenia i osteoporoza należą do najczęstszych powikłań pozajelitowych WZJG. Sprzyjają temu aktywność zapalna choroby, niedobory witaminy D czy wapnia, a także innych mikro- i makroelementów, niedożywienie oraz brak aktywności fizycznej [3, 6, 14, 194]. Zjawiska te mogą być również efektem stosowanego leczenia, głównie steroidoterapii. Należy więc aktywnie poszukiwać tych chorób u każdej osoby z aktywną postacią WZJG, u osób z długim wywiadem chorobowym, w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka obniżonej gęstości mineralnej kości oraz u pacjentów poddawanych steroidoterapii (zwłaszcza jeśli leczenie trwa > 3 miesięcy) [6, 14, 194, 242]. Badaniem z wyboru jest densytometria kości – szyjki kości udowej i/lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa metodą DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). U osób długotrwale narażonych na działanie steroidów oraz u chorych z osteopenią należy zastosować preparaty wapnia w dawce 500–1000 mg/dobę oraz witaminę D w dawce 800–1000 IU/dobę (niektóre zalecenia podają większe dawki witaminy D) [3, 14, 194, 242–244]. U wszystkich chorych należy propagować aktywność fizyczną, palenie tytoniu jest przeciwwskazane. Kluczowe znaczenie (zwłaszcza u pacjentów młodych) ma jednak optymalne leczenie



choroby podstawowej [14, 194, 242–244]. W przypadku patologicznych złamań u osób z osteoporozą należy rozpocząć terapię bisfosfonianami. Stosowanie tych leków w celu profilaktyki złamań kości u osób z obniżoną gęstością kości nie jest zalecane przez ekspertów ECCO. Należy jednak podkreślić, że badania w tym zakresie trwają. Ryzyko rozwoju powikłań osteoporozy u pacjentów z obniżoną gęstością mineralną kości powinno być więc indywidualnie oszacowane, a właściwy sposób leczenia – odpowiednio do tego ryzyka dostosowany [3, 14, 194, 242].

## F. Leczenie żywieniowe

### 44. Prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

(jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #44 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Niedożywienie jest częstym powikłaniem WZJG. Spowodowane jest to m.in. wzmożonym katabolizmem u chorych z aktywną, niekontrolowaną chorobą, niedoborami żywieniowymi, a także stosowanym leczeniem [3, 14, 111, 245]. Dlatego u każdego chorego należy ocenić stan odżywienia za pomocą powszechnie dostępnych skal. Prawidłowy stan odżywienia poprawia odległe rokowanie we WZJG. Pozwala także na optymalizację wyników terapii farmakologicznej oraz rzutuje na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego [3, 14, 111]. Ze względu na znaczenie diety jako ważnego czynnika środowiskowego w patogenezie NChZJ, a także duże zainteresowanie pacjentów rolą diety ważnym elementem holistycznego podejścia do opieki nad chorym z NChZJ jest możliwość zasięgnięcia profesjonalnej konsultacji dietetyka klinicznego o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu [14, 245].

## G. Niedokrwistość

### 45. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości należy określić jej rodzaj, a następnie wdrożyć adekwatne leczenie.

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #45 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Szacuje się, że niedokrwistość występuje u około 1/3 pacjentów z NChZJ. Przyczyna anemii jest zazwyczaj złożona i obejmuje niedobór żelaza, a także tzw. niedokrwistość chorób przewlekłych [3, 6, 14, 246]. Niekiedy etiologia obejmuje również niedobór witaminy B<sub>12</sub>, rzadziej kwasu foliowego. Niedokrwistość istotnie rzutuje na przebieg WZJG i oprócz typowych objawów (np. zmęczenia, tachykardii) może powodować pogorszenie gojenia tkanek, co zmniejsza skuteczność klasycznej farmakoterapii [3, 6, 14, 246].

Każdy pacjent z WZJG powinien mieć oznaczone stężenie hemoglobiny, pomocna jest także ocena stężenia ferrytyny, ewentualnie saturacji transferryny. Za anemię uznaje się stężenie hemoglobiny < 12 g/dl u kobiet (u kobiet w ciąży < 11 g/dl) lub < 13 g/dl u mężczyzn [6, 14, 246, 247]. U pacjenta z NChZJ bez aktywnego procesu zapalnego niedobór żelaza można zazwyczaj zdiagnozować, jeśli stężenie ferrytyny wynosi < 30 µg/l (lub saturacja transferryny < 20%), a u pacjenta z aktywnym procesem zapalnym – jeżeli stężenie ferrytyny jest mniejsze niż 100 µg/l [6, 14, 246, 247]. Inne badania (np. ocena stężenia witaminy B<sub>12</sub>) powinny być wykonywane według potrzeb.

Leczenie anemii we WZJG obejmuje zazwyczaj intensyfikację terapii przeciwzapalnej (w aktywnej chorobie) oraz suplementację żelazem. W przypadku stężenia hemoglobiny < 10 g/dl konieczne jest dożylnie wyrównanie niedoborów żelaza [6, 14, 247]. Do najczęściej stosowanych preparatów zaliczamy derizomaltozę żelazową lub karboksymaltozę żelazową. Całkowitą dawkę żelaza, jaką należy podać, można wyliczyć za pomocą formuły Ganzoniego lub w uproszczony sposób – postępując się wartością hemoglobiny i masą ciała chorego (zwykle dawka wynosi 1000–2000 mg). U chorego bez obecnych wykładników aktywnego zapalenia dopuszczalne jest doustne suplementowanie żelazem w dawce nieprzekraczającej 100 mg/dobę w przypadku łagodnej anemii z wartością hemoglobiny > 10 g/dl [14, 246, 247]. Jednak przy nietolerancji podaży doustnej, przy wartościach stężenia hemoglobiny < 10 g/dl, a także w przypadku aktywnej choroby konieczna jest infuzja dożylna preparatów żelaza, która uważana jest za najoptymalniejszą formę leczenia anemii z niedoboru żelaza. Za odpowiedź na leczenie uznaje się wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl w ciągu około 4 tygodni [14, 246, 247]. W przypadku braku odpowiedzi konieczna jest weryfikacja dotychczasowego leczenia, u niektórych chorych można rozważyć leczenie erytropoetyną wraz z dożylną podażą żelaza. Transfuzja krwi wskazana jest jedynie u chorych z głęboką, objawową anemią (zwykle stężenie hemoglobiny < 7 g/dl) [14, 246, 247].

## H. Zmiany skórne

- 46. W przypadku zmian skórnych o typie piodermii zgorzelinowej lub rumienia guzowatego należy zastosować steroidy o działaniu układowym, a w razie braku ich skuteczności – leki anti-TNF. Skuteczność innych leków w tym wskazaniu jest słabiej poznana.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #46 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				42%	58%

Do najczęstszych zmian skórnych, które mogą towarzyszyć WZJG, zaliczamy rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową [6, 14, 194, 248, 249]. Rozpoznanie tych pozajelitowych manifestacji WZJG powinno opierać się głównie na obrazie klinicznym. W przypadkach wątpliwych o nietypowym przebiegu należy dążyć do oceny histopatologicznej biopsji zmian skórnych [14, 248, 249].

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. Rumień guzowaty koreluje ściśle z aktywnością kliniczną WZJG, dlatego też leczenie w tym przypadku powinno obejmować intensyfikację terapii WZJG. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. Przy braku efektów terapeutycznych lub w zmianach nawracających należy wdrożyć leczenie immunosupresyjne; lekami skutecznymi są również przeciwcięża anti-TNF [14, 248–250]. Skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym doustnych leków małą cząsteczkowych, jest słabiej poznana [248].

Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć skóry każdej okolicy ciała. Najczęściej jednak spotyka się tę dermatozę w obrębie goleni, a także u chorych z wyłonioną stomią jelitową w sąsiedztwie otworu stomijnego [6, 14, 194, 248, 249]. 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. Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć również chorych będących w klinicznej remisji WZJG. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu tej manifestacji skórnej są steroidy o działaniu układowym. W przypadku braku szybkiej odpowiedzi na terapię lekiem z wyboru jest infliksymab lub adalimumab [6, 14, 194, 248–250]. Lekami alternatywnymi są inhibitory kalcyneuryny

(cyklosporyna, takrolimus). Skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym doustnych leków małą cząsteczkowych, jest słabiej poznana [14, 249]. W zmianach skórnych o typie piodermii zgorzelinowej w okolicy otworu stomijnego należy rozważyć, jeśli jest to możliwe, likwidację stomii [14, 249]. W przypadku braku możliwości odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego (usunięcie aparatu zwieraczowego, jego całkowita dysfunkcja) należy dążyć do wygojenia zmian wokół stomii i jej pozostawienia lub też rozważyć przeprowadzenie zabiegu przeniesienia stomii w inne miejsce, który można wykonać po wdrożeniu leczenia zachowawczego i uzyskaniu potwierdzenia jego skuteczności. Przeniesienie stomii przy nasilonych zmianach o typie piodermii zgorzelinowej może nie tylko znacząco pogorszyć gojenie rany po stomii, lecz także wiązać się z ryzykiem wystąpienia zmian skórnych wokół nowo wyłonionej stomii [194, 248, 249].

## I. Artropatia towarzysząca WZJG

- 47. W przypadku artropatii towarzyszącej wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego należy w pierwszej kolejności intensyfikować leczenie choroby podstawowej. U chorych ze zmianami w stawach obwodowych pomocne może być dodatkowe leczenie sulfasalazyną, krótkotrwałe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, steroidami aplikowanymi lokalnie oraz fizjoterapia. W przypadku zmian osiowych, poza fizjoterapią, sugerujemy leczenie preparatem anti-TNF. Skuteczność innych leków w tym wskazaniu jest słabiej poznana.**

(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe)

Zalecenie #47 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Wyróżnia się dwie postaci artropatii towarzyszące WZJG – typ obwodowy i osiowy. W przypadku typu obwodowego zajęte są głównie stawy duże (podtyp 1) [6, 14, 194, 248]. Charakterystyczną cechą tego podtypu jest asymetryczność zmian chorobowych. Ten podtyp artropatii ma zazwyczaj przebieg ostry i koreluje z aktywnością WZJG. Rzadziej spotykany podtyp 2 obwodowej artropatii dotyczy stawów drobnych rąk i nie jest zależny od aktywności WZJG. W obu przypadkach rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym (ból stawów) i badaniu przedmiotowym (bolesny obrzęk okolic stawów w przypadku zapalenia stawów) [6, 14, 194, 248]. Leczenie artropatii obwodowej powinno obejmować intensyfikację terapii WZJG (steroidy, immunosupresja,

leki anty-TNF; skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym doustnych leków małącząsteczkowych, jest słabiej poznana [6, 14, 194, 248, 251–253]. 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 [6, 14, 194, 248, 251].

Osiowa artropatia obejmuje zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie stawów kręgosłupa. Charakterystyczne objawy obejmują przewlekły ból grzbietu, zmniejszający się po wysiłku, poranną sztywność. W diagnostyce badaniem najbardziej polecanym jest badanie rezonansu magnetycznego układu kostno-stawowego [6, 14, 194]. Osiowa artropatia w przebiegu WZJG może być leczona lekami z grupy NLPZ, ale należy stosować minimalne skuteczne dawki jak najkrócej, preferowane są selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2. Istotną rolę odgrywa także fizjoterapia. Takie leki, jak tiopuryny, sulfasalazyna lub steroidy, nie charakteryzują się zadowalającą skutecznością. Ponieważ stosowanie NLPZ powinno być ograniczone do minimum u chorych z NChZJ, lekami alternatywnymi o udokumentowanej skuteczności są leki anty-TNF. Skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym doustnych leków małącząsteczkowych, jest słabiej poznana [6, 14, 194, 248, 251–253].

## J. Szczepienia

**48. U każdego chorego z nowo rozpoznanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego powinno się dążyć do przeprowadzenia lub uzupełnienia pełnego cyklu szczepień ochronnych.**

Zalecenie #48 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Zarówno leki stosowane w terapii WZJG, jak i niekiedy sama choroba mogą zwiększać ryzyko zachorowania na szereg chorób zakaźnych. Innym problemem wśród chorych z WZJG w stanie immunosupresji może być nietypowy przebieg choroby zakaźnej i jej oporność na leczenie [14, 254–256].

Dlatego też w momencie rozpoznania WZJG należy zebrać dokładny wywiad na temat przechorowanych chorób zakaźnych i przebytych szczepień ochronnych. Szczególnie ważne jest upewnienie się, że dorosły pacjent z WZJG otrzymał wszystkie szczepienia zgodnie

z kalendarzem obowiązkowych szczepień przed ukończeniem 18. roku życia [14].

Ocena stanu uodpornienia organizmu przeciwko poszczególnym chorobom zakaźnym przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego umożliwia skuteczne i bezpieczne uzupełnienie profilaktycznych szczepień ochronnych. Za osoby w stanie obniżenia odporności uważa się pacjentów leczonych steroidami w dawce dobowej większej niż 20 mg w przeliczeniu na prednizon przez okres > 2 tygodni oraz chorych leczonych skutecznymi dawkami tiopuryn, metotreksatem, lekami ukierunkowanymi molekularnie, a także osoby niedożywione [14, 254, 255]. W powyższych 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 zaliczamy: 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 obniżenia odporności, jednak skuteczność uodpornienia może być mniejsza niż u osób zdrowych [14, 254–256].

U każdej dorosłej osoby nieuodpornionej na poszczególne choroby zakaźne (poprzez przebycie szczepienia ochronnego w przeszłości lub przez przechorowanie danej choroby zakaźnej z pozostawieniem trwałej odporności) należy rozważyć wykonanie co najmniej następujących szczepień uzupełniających [14, 254–256]:

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

U wszystkich chorych z NChZJ należy także rozważyć przeprowadzenie szczepienia przeciw COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) [14, 257, 258].

## K. Pomoc psychologiczna

**49. Każdemu pacjentowi z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego należy zapewnić możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego.**

(jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: silne)

Zalecenie #49 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				50%	17%
					33%

WZJG istotnie negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Perspektywa nieuleczalnej choroby, obawa przed działaniami niepożądanymi stosowanych leków, przed leczeniem chirurgicznym, niepełnosprawność generowana przez schorzenie, a także uciążliwe objawy powodują, że pacjenci często doświadczają objawów depresyjnych i lękowych [14, 259]. Przeprowadzono dotąd nieliczne badania nad przydatnością różnych interwencji psychologicznych w odniesieniu do tych objawów, a także samego przebiegu NChZJ. Nie mamy dotąd danych, które pokazywałyby, że jakkolwiek interwencja psychologiczna (np. terapia poznawczo-behawioralna) wpływa na odsetek remisji WZJG [14, 259–261]. Istnieją natomiast nieliczne dowody, że taka interwencja może poprawiać ogólny stan zdrowia. Na przykład Wynne i wsp. wykazali w badaniu z randomizacją, że tzw. terapia akceptacji i zaangażowania (*acceptance and commitment therapy* – ACT) istotnie zmniejsza nasilenie stresu lub zaburzeń lękowych w NChZJ [14, 262]. Dlatego też wydaje się, że możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego, a także uwzględnianie sfery wpływu WZJG na emocje pacjentów powinny stanowić integralny element holistycznego podejścia do opieki nad chorym z NChZJ [14].

## Konflikt interesów

PE: Takeda, Janssen-Cilag, Pfizer, Ferring, Recordati, Bristol Myers Squibb. MŁ: Takeda, Janssen-Cilag, Astellas, Ferring. MGK: Abbvie, Astellas, Celltrion, Celgene, Janssen-Cilag, Ferring, Pfizer, Pharmacosmos, Recordati, Takeda. MK: Takeda, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag. PR: Ferring, Janssen-Cilag, Takeda. JR: Takeda, Janssen-Cilag, Abbvie, Bristol-Myers Squibb. EZ: Bristol-Myers Squibb, Ferring, Janssen-Cilag, Sandoz, Nestle, Takeda. TB: Takeda. GR: Abbvie, Astellas, Janssen-Cilag, Ferring, Pfizer, Pharmacosmos, Recordati, Takeda, Bristol Myers Squibb. Pozostali współautorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, et al. 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. *Gastroenterol Rev* 2013; 8: 1-20.
- Ramy metodyczne opracowywania postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (2017). <https://www.aotm.gov.pl/zalecenia-kliniczne/narzedzia/ramy-metodyczne/>
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68 (Suppl 3): 1-106.
- Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30.
- Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, et al. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132: 16194.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-70.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160: 1570-83.
- Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann Med* 2015; 47: 1-5.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 2-17.
- Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 179-89.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-84.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-61.
- Rubin D, Ananthakrishnan AN, Siegel C, et al. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413.
- Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, et al. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterol Rev* 2021; 16: 257-96.
- Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-58.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021; 6: 879-913.
- D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. A practical guide for fecal calprotectin measurement: myths and realities. *J Crohns Colitis* 2021; 1: 152-61.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka S, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-64.



19. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, et al. Full, partial, and modified permutations of the Mayo Score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients. *Crohn's Colitis* 2021; 36(0): 3: 1-8.
20. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: from A to Z. *J Crohn's Colitis* 2020; 8: 1162-71.
21. Feurle GE, Theuer D, Velasco S, et al. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomised double blind trial. *Gut* 1989; 30: 1354-61.
22. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-97.
23. Ito H, Iida M, Matsumoto T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1567-74.
24. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75.
25. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102.
26. Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 562-6.
27. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5.
28. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 663-8.
29. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Topical treatment with 5-aminosalicylic acid in distal ulcerative colitis by using a new suppository preparation. A double-blind placebo controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 79-81.
30. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929-31.
31. Hanauer SB. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 79-83.
32. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-8.
33. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, et al. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1191-8.
34. Frühmorgen P, Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon. *Hepatogastroenterology* 1980; 27: 473-6.
35. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-71.
36. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 251-6.
37. 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.
38. 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 Crohn's Colitis* 2012; 6: 476-82.
39. Flourie B, Hagege H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 767-75.
40. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
41. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 827-34.
42. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1934-43.
43. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 296-304.
44. Wright JP, O'Keefe EA, Cuming L, Jaskiewicz K. Olsalazine in maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1837-42.
45. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1075-9. Erratum in: *Gastroenterology* 1989; 96: 1630.
46. d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 799-803.
47. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1079-1082.
48. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance

- nance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1749-54.
49. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195-9.
  50. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218-26.
  51. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433-41.
  52. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide multimatix is efficacious for mesalamine-refractory, mild to moderate ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 785-91. Erratum in: *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1510.
  53. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1: 217-22.
  54. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-9.
  55. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
  56. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 4: 627-30.
  57. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-6.
  58. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 270-4.
  59. 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. Erratum in: *N Engl J Med* 2006; 354: 2200.
  60. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol* 2016; 51: 241-51.
  61. 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.
  62. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
  63. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 283-94.
  64. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
  65. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* 2019; 14: e0212989. Erratum in: *PLoS One* 2019; 14: e0215491.
  66. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 562-72.
  67. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201-14.
  68. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-24.
  69. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723-36.
  70. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl E, et al. Ulcerative colitis care pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-45.
  71. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
  72. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, et al. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 823-8.
  73. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
  74. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
  75. Jarnerot 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.
  76. Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sheraisher N, et al. The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 937-40.
  77. Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP, et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single-centre experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1091-7.
  78. Dulai PS, Rai V, Raffals LE, et al. Recommendations on the appropriate management of steroids and discharge planning during and after hospital admission for moderate-severe ulcerative colitis: results of a RAND appropriateness panel. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1288-95.
  79. Sjoberg M, Magnuson A, Bjork J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 377-87.
  80. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 330-5.
  81. Choy MC, Seah D, Faleck DM, et al. Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1169-86.

82. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54.
83. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016; 65: 249-55.
84. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
85. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 79-84.
86. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-12.
87. 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.
88. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
89. Laharie D, Bourrille 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.
90. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 15-24.
91. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 477-91.
92. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in a cohort of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): a nationwide multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1709-18.
93. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.
94. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertvig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis – 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 984-9.
95. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 71-8.
96. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404-9.
97. Leeds IL, Truta B, Parian AM, et al. Early surgical intervention for acute ulcerative colitis is associated with improved postoperative outcomes. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1675-82.
98. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 807-16.
99. Pellet G, Stefanescu C, Carbonell F, et al. Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with vedolizumab in patients with refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 494-501.
100. Veyrard P, Pellet G, Laharie D, et al. Efficacy of induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with ustekinumab for acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.008.
101. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2112-20.
102. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis* 2020; 7: 1026-8.
103. Verstockt B, Vetrano S, Salas A, et al. Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 351-66.
104. Dal Buono A, Gabbiadini R, Alfarone L, et al. Sphingosine 1-phosphate modulation in inflammatory bowel diseases: keeping lymphocytes out of the intestine. *Biomedicines* 2022; 10: 1735.
105. Sandborn W, Feagan B, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280-91.
106. Loftus EV Jr, Colombel JF, Takeuchi K, et al. Upadacitinib therapy reduces ulcerative colitis symptoms as early as day 1 of induction treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.029.
107. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399: 2113-28.
108. Napolitano M, D'Amico F, Ragaini E, et al. Evaluating upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis: design, development, and potential position in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2022; 16: 1897-913.
109. Feagan B, Danese S, Loftus E, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2372-84.
110. De Simone B, Davies J, Chouillard E, et al. WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2021; 16: 23.
111. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutrition* 2023; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.004>.
112. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-81.
113. Bregnbak D, Mortensen C, Bendtsen F. Infliximab and complications after colectomy in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 281-6.

114. Barreiro-de Acosta M, Marín-Jimenez I, Rodríguez-Lago I, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 2: treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 43: 649-58.
115. Barreiro-de Acosta M, Guttierrez A, Rodríguez-Lago I, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 1: epidemiology, diagnosis and prognosis. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 42: 568-78.
116. Holubar SD, Lightner AL, Poylin V, et al. The of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the surgical management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2021; 64: 783.
117. Shen B. Acute and chronic pouchitis – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 323-33.
118. Poo S, Sriranganathan D, Segal JP. Network meta-analysis: efficacy of treatment for acute, chronic, and prevention of pouchitis in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 518-28.
119. Rabbenou W, Chang S. Medical treatment of pouchitis: a guide for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211023376.
120. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1250-5.
121. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, et al. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 145-58.
122. Zeros P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8739-52.
123. Kayal M, Dubinsky M. Medical management of chronic pouch inflammation. *Current Res Pharm Drug Discover* 2022; 3: 100095.
124. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 26.
125. Segal JP, Poo SX, McLaughlin SD, et al. Long-term follow-up of the use of maintenance antibiotic therapy for chronic antibiotic-dependent pouchitis. *Frontline Gastroenterol* 2018; 9: 154-8.
126. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebocontrolled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
127. 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.
128. Entyvio. ChPL. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf). Dostęp 16.01.2023.
129. Gregory M, Weaver KN, Hoversten P, et al. Efficacy of vedolizumab for refractory pouchitis of the ileo-anal pouch: results from a Multicenter US Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1569-76.
130. Travis S, Silverberg MS, Danese S, et al. OP04 Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EARNEST trial. *J Crohns Colitis* 2022; 16 (Suppl 1): i004-5.
131. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, et al. Safety and efficacy of biological therapy in chronic antibiotic refractory pouchitis: a systematic review with metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55: 481-91.
132. Huguet M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 261-8.
133. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, et al. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 188-93.
134. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, et al. Ustekinumab is effective for the treatment of chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 596-601.
135. Okano S, Yoshimura N, Sako M, et al. A case of refractory chronic pouchitis successfully treated with tofacitinib. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13: 560-3.
136. Bauer CM, Barnes EL, Herfarth HH. Tofacitinib in the treatment of crohn's-like disease of the pouch. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 2116-7.
137. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1231-6.
138. Nuno JLC, Martin AH, Martinez AB, Zabalza Estevez IZ. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 485-9.
139. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis – a doubleblind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 27-34.
140. Bye WA, Ma C, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1801-9.
141. Núñez P, Quera R, Rubin DT. Endoscopic colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: considerations that we must not forget. *World J Gastrointest Endosc* 2022; 14: 85-95.
142. Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-308.
143. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-5.
144. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 775-94.
145. Bezzio C, Schettino M, Manes G, et al. Tolerability of bowel preparation and colonoscopy in IBD patients: results from



- a prospective, single-center, case-control study. *Crohn's Colitis* 2020; 2: otaa077.
146. Pullens HJM, Siersema P. Quality indicators for colonoscopy: current insights and caveats. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 571-83.
  147. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 72-90.
  148. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957-68.
  149. Dekker E, Nass JK, Iacucci M, et al. Performance measures for colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2022; 54: 904-15.
  150. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 273-90.
  151. Yalchin M, Baker AM, Graham AT, Hart A. Predicting colorectal cancer occurrence in IBD. *Cancers* 2021; 13: 2908.
  152. Gabbiadini R, D'Amico F, De Marco A, et al. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel diseases: chromoendoscopy or non-chromoendoscopy, that is the question. *J Clin Med* 2022; 11: 509.
  153. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 350-5.
  154. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 489-501.
  155. Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Metaanalysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 186-95.
  156. Mohammed N, Kant P, Abid F, et al. High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: AB148.
  157. Iacucci M, Furfaro F, Matsumoto T, et al. Advanced endoscopic techniques in the assessment of inflammatory bowel disease: new technology, new era. *Gut* 2019; 68: 562-72.
  158. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2018; 67: 1087-94.
  159. Pouw RE, Bisschops R, Krisztina B, et al. Endoscopic tissue sampling – Part 2: lower gastrointestinal tract. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53: 1261-73.
  160. Saraiva S, Rosa I, Moleiro J, et al. Dysplasia surveillance in inflammatory bowel disease: a cohort study. *GE Port J Gastroenterol* 2021; 28: 97-105.
  161. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al.; the GETAID. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2018; 67: 616-24.
  162. Huguet JM, Ferrer-Barceló L, Suárez P, et al. Colorectal cancer screening and surveillance in patients with inflammatory bowel disease in 2021. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 502-16.
  163. Marques KF, Marques AF, Lopes AM. Artificial intelligence in colorectal cancer screening in patients with inflammatory bowel disease. *Artif Intell Gastrointest Endosc* 2022; 3: 1-8.
  164. Wang Y, Wang P, Shao L. Correlation of ulcerative colitis and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 2814-22.
  165. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020; 395: 123-31.
  166. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789-99.
  167. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Survival of colorectal cancer in patients with or without inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 881-9.
  168. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 645-59.
  169. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on endoscopic surveillance and management of colorectal dysplasia in inflammatory bowel diseases: expert review. *Gastroenterology* 2021; 161: 1043-51.
  170. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-20.
  171. Koelink PJ, Robanus-Maandag EC, Devilee P, et al. 5-Aminosalicylic acid inhibits colitis-associated but not sporadic colorectal neoplasia in a novel conditional Apc mouse model. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1217-24.
  172. Hsiao SW, Yen HH, Chen YY. Chemoprevention of colitis-associated dysplasia or cancer in inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2022; 16: 840-8.
  173. Carrat F, Seksik P, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Beaugerie L; CESAME Study Group. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 533-41.
  174. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1179-92.
  175. Qiu X, Ma J, Wang K, et al. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 1031-45.
  176. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, et al. Mesalamine, but not sulfasalazine, reduces the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2562-9.
  177. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al.; New York Crohn's and Colitis Organization. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous can-

- cer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 58-64.
178. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166-75.
  179. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
  180. Li W, Zhao T, Wu D, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: mechanisms, surveillance and chemoprevention. *Curr Oncol* 2022; 29: 6091-14.
  181. Zhu Z, Mei Z, Guo Y, et al. Reduced risk of inflammatory bowel disease-associated colorectal neoplasia with use of thiopurines: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 546-58.
  182. Charkaoui M, Hajage D, Tubach F, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor agents on the risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: Nationwide French Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 893-9.
  183. Fantini MC, Guadagni I. From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel disease: pathogenesis and impact of current therapies. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 558-65.
  184. Alkhayat M, Abureesh M, Gill A, et al. Lower rates of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1052-60.
  185. Ungaro RC, Limketkai BN, Jensen CB, et al. Stopping 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis starting biologic therapy does not increase the risk of adverse clinical outcomes: analysis of two nationwide population-based cohorts. *Gut* 2019; 68: 977-84.
  186. Porter RJ, Arends MJ, Churchhouse AMD, Din A. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: translational risks from mechanisms to medicines. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 2131-41.
  187. Choi WT, Yozu M, Miller GC, et al. Nonconventional dysplasia in patients with inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma: a multicenter clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2020; 33: 933-43.
  188. Choi WT, Rabinovitch PS, Wang D, Westerhoff M. Outcome of "indefinite for dysplasia" in inflammatory bowel disease: correlation with DNA flow cytometry and other risk factors of colorectal cancer. *Hum Pathol* 2015; 46: 939-47.
  189. Choi WT. Non-conventional dysplastic subtypes in inflammatory bowel disease: a review of their diagnostic characteristics and potential clinical implications. *J Pathol Transl Med* 2021; 55: 83-93.
  190. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016; 151: 1122-30.
  191. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013; 257: 679-85.
  192. Tanaka A, Mertens J. Ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: two different diseases? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1: 9-14.
  193. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, et al. Imaging features of primary sclerosing cholangitis: from diagnosis to liver transplant follow-up. *Radiographics* 2019; 39: 1938-64.
  194. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-54.
  195. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2459-69.
  196. Gossard AA, Talwalkar JA. Cholestatic liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98: 73-85.
  197. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 2102-23.
  198. Janik M, Wunsch E, Milkiewicz P. Variants of autoimmune liver diseases: how to diagnose and treat them? *Pol Arch Intern Med* 2023; 133: 16408.
  199. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Guidelines. *Endoscopy* 2017; 49: 588-608.
  200. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC vs. ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45.
  201. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387-96.
  202. Navaneethan U, Venkatesh PG, Jegadeesan R, et al. Comparison of outcomes for patients with primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Rep* 2016; 4: 43-9.
  203. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68: 1356-78.
  204. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-59.
  205. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and IBD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 705-11.
  206. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011; 54: 1842-52.
  207. Tabibian J, Ali A, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis. Part 2: cancer risk, prevention and surveillance. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 14: 427-32.
  208. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018; 67: 2338-51.
  209. Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 431-9.
  210. Stidham R, Higgins P. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2018; 31: 168-78.

211. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8783-9.
212. Venkatesh PG, Jegadeesan R, Gutierrez NG, Sanaka MR, Navaneethan U. Natural history of low grade dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 968-73.
213. Bowlus CL, KIM JK, Lindor KD. AGA clinical practice update on surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2416-22.
214. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *J Gastroenterol* 2020; 55: 588-614.
215. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-14.
216. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
217. Cullen SN, Rust C, Fleming K, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008; 48: 792-800.
218. De Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, et al. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1472-9.
219. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991; 14: 838-47.
220. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebocontrolled study period. *J Hepatol* 1994; 20: 57-64.
221. van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, van de Meeberg PC, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J Hepatol* 1998; 29: 417-23.
222. Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900-7.
223. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1558-62.
224. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464-72.
225. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.
226. Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009; 39: 865-73.
227. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901-10.
228. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 60: 931-40.
229. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67: 1298-323.
230. Irvani S, Dooghaie-Moghadam A, Razavi-Khorasani N, et al. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13: 115-24.
231. Visseren T, Erler NS, Polak W, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation – analysing the European Liver Transplant Registry and beyond. *Transplant International* 2021; 8: 1455-67.
232. Visseren T, Erler NS, Heimbach JK, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: an international multicentre study. *JHEP Reports* 2022; 4: 100599.
233. van der Woude J, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-24.
234. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 1-27.
235. Godny L, Svolos V, Williams A, et al. Multidisciplinary perinatal care in IBD. *J Crohns Colitis* 2022; <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac189>.
236. Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 361-9.
237. Kozłowski RD, Steinbrunner JV, Mackenzie AH, et al. Outcome of 1st-trimester exposure to low-dose methotrexate in 8 patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88: 589-92.
238. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014; 146: 76-84.
239. Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Ther Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819852231.
240. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796-804.
241. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut* 2022; 71: 1766-72.
242. Piodi LP, Poloni A, Ulivieri FM. Managing osteoporosis in ulcerative colitis: something new. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14087-9.
243. Li J, Chen N, Wang D, et al. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e12662.
244. Fletcher J, Cooper S, Ghosh S, et al. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management. *Nutrients* 2019; 11: 1019.
245. Levine A, Rhodes J, Lindsay J, et al. Dietary guidance from the international organization for the study of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1381-92.
246. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 62-72.

247. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastro* 2018; 16: 112-28.
248. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin D. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 2021; 161: 1118-32.
249. Greuter T, Navarini A, Vavricka S. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53: 413-27.
250. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 25-36.e27.
251. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 65-77.
252. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, et al. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1569-77.
253. Guillo L, D'Amico F, Danese S, et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1236-43.
254. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-100.
255. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 6: 443-68.
256. Farraye F, Gil M, Lichtenstein G, et al. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 2: 241-58.
257. Siegel C, Melmed G, McGovern D, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; 70: 635-40.
258. Eder P, Łodyga M, Dobrowolska A, et al. Position statement of the Polish Society of Gastroenterology and the National Gastroenterology Consultant on vaccination against COVID-19 among patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Rev* 2021; 16: 2-4.
259. Bernstein C, Hitchon C, Walld R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 360-8.
260. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD006913.
261. Mikocka-Walus A, Bampton P, Hetzel D, et al. Cognitive-behavioural therapy for inflammatory bowel disease: 24-month data from a randomised controlled trial. *Int J Behav Med* 2017; 24: 127-35.
262. Wynne B, McHugh L, Gai W, et al. Acceptance and commitment therapy reduces psychological stress in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018; 4: 935-45.

**Otrzymano:** 23.02.2023

**Zaakceptowano:** 24.02.2023