



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

El mejor tratamiento del brote grave es que no exista. El mantenimiento, la clave de la colitis

Beatriz Sicilia

F.E.A. Aparato Digestivo, Complejo Universitario de Burgos, España

PALABRAS CLAVE

Evidencia;
Grado de
recomendación;
Remisión;
Tratamiento;
Mantenimiento

Resumen Disponemos en la actualidad de diferentes fármacos que van a intentar conseguir el mantenimiento de la remisión de los pacientes que han obtenido respuesta tras uno u otro tipo de tratamiento de inducción en dependencia de la gravedad inicial del brote. Así, los salicilatos serán los fármacos de elección en el mantenimiento de la remisión obtenida tras brote leve-moderado controlado con los propios salicilatos o corticoides orales. Los fármacos tiopurínicos serán de elección en el mantenimiento de la remisión obtenida tras brote grave o de aquellos pacientes en situación de corticodependencia o corticorresistencia. Los fármacos biológicos, fundamentalmente infliximab, tienen su papel en el mantenimiento de la remisión de los pacientes tras inducción de brote grave con el propio infliximab en los que los fármacos tiopurínicos han fracasado y en aquellos pacientes con intolerancia a ellos. Pero estos escenarios no siempre coinciden con lo que el especialista en aparato digestivo se encuentra en la práctica clínica diaria y serán fundamentalmente las condiciones del propio paciente (edad, evolución de la enfermedad, tratamientos previos, efectos secundarios y opinión propia), así como el “arte desempeñado por el médico”, lo que determinará finalmente la actitud individualizada para cada paciente en particular.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Evidence;
Grade of
recommendation;
Remission;
Treatment;
Maintenance

No best treatment for severe outbreaks: Maintenance, the key in colitis

Abstract Several drugs are currently available to maintain remission in patients who have responded after one or other type of induction therapy, depending on the initial severity of the outbreak. Salicylates are the drugs of choice to maintain remission after a mild-to-moderate outbreak controlled by salicylates or oral corticosteroids. To maintain remission after a severe outbreak or in patients with corticosteroid dependence or resistance, thiopurines are the drugs of choice. In patients who have failed to respond to thiopurines and in those with thiopurine intolerance, biological agents, mainly infliximab, can be used to maintain remission in patients after induction therapy with infliximab for a severe outbreak. However, these scenarios may not reflect reality of gastroen-

terologists' daily clinical practice. Treatment will therefore be based on the patient's individual characteristics (age, clinical course, previous treatment, adverse effects and personal preferences) as well as the physician's medical art.
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La definición de colitis ulcerosa (CU) en remisión puede establecerse desde diferentes parámetros, que vendrán determinados por los diferentes índices clínicos o endoscópicos: remisión clínica definida como aquella en la que el paciente presenta una completa resolución de los síntomas; remisión endoscópica que vendrá definida como la ausencia de signos de inflamación en la colonoscopia y, finalmente, la remisión histológica que se define por la ausencia de neutrófilos en las biopsias¹. En la práctica clínica diaria, no se suele considerar necesaria la valoración endoscópica, aunque en ocasiones, y en este sentido la evidencia científica cada vez es mayor, necesitaremos la valoración endoscópica para tomar decisiones en nuestros pacientes.

En ocasiones será importante saber la localización anatómica de la CU (clasificación de Montreal)² para elegir el tratamiento de mantenimiento adecuado; así en los pacientes que han obtenido la remisión con mesalazina o corticoides orales tras brote leve-moderado nos plantearemos la opción de tratamiento tópico con mesalazina en caso de afectación izquierda, mientras que si la remisión se ha obtenido tras brote grave, el tratamiento de mantenimiento se realizará con fármacos más potentes independientemente de la localización anatómica inicial. Otras veces, nuestra elección vendrá definida por el curso clínico de la enfermedad, los tratamientos de mantenimiento previos utilizados, la gravedad de los brotes previos, el tratamiento utilizado para inducir la remisión, así como los efectos secundarios de los fármacos a utilizar y su posible papel en la prevención del cáncer colorrectal.

Esta situación de remisión clínica es la deseable para nuestros pacientes y para conseguirla a largo plazo nos enfrentamos diariamente en nuestras consultas con 3 problemas principales que dependen tanto del profesional que atiende estos pacientes, como de los propios pacientes:

1. Conocer qué fármacos han demostrado ser eficaces en este escenario clínico, con qué evidencia, a qué dosis y cuáles son los efectos secundarios, ya que estos pacientes van a necesitar largos periodos de tratamiento y no todos los fármacos que utilizamos para inducir la respuesta clínica van a poder ser utilizados para el tratamiento de mantenimiento.
2. Duración del tratamiento de mantenimiento de dichos fármacos de manera que sus potenciales efectos secundarios no sean superiores a sus efectos beneficiosos para evitar recidivas a largo plazo.
3. Confirmar y conseguir la adhesión del paciente a los fármacos en un período en el que no hay sintomatología clínica y es más difícil tomar medicación.

Vamos a intentar responder en este capítulo a estas preguntas planteadas en nuestra práctica clínica diaria en el man-

tenimiento de cualquier paciente con colitis ulcerosa en el que hemos conseguido la remisión clínica tras un periodo de actividad clínica y consiguiente incertidumbre, que ni el paciente ni nosotros los profesionales deseamos que se vuelva a repetir.

Salicilatos

El escenario clínico en el que se plantea el mantenimiento de la remisión con salicilatos es la situación de remisión conseguida tras brote leve-moderado de CU de cualquier extensión, habiendo utilizado para inducir la remisión los propios salicilatos o corticoides orales. En este escenario hay que diferenciar la localización anatómica de la colitis, ya que el tratamiento tópico tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con proctitis y/o CU izquierda.

Los salicilatos orales han demostrado con un nivel de evidencia alto que son fármacos eficaces en mantener la remisión de los pacientes con CU tras brote leve-moderado de colitis ulcerosa. En varias revisiones sistemáticas de alta calidad metodológica³⁻⁵ se incluyen numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparan diversos aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina) con placebo, de hasta 2 años de duración, así como de numerosos ECA que comparan mesalazina con sulfasalazina, de duración variable, hasta de un año sin diferencias en eficacia entre ellas, pero con una alta tasa de efectos secundarios de la sulfasalazina.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva galénica de mesalazina (mesalazina recubierta con Eudragit L y S *multimatrix* (MMX) dependiente de pH (pH > 6,8) y con liberación sostenida en el colon, evaluándose su eficacia como mantenimiento en 1 ensayo clínico doble ciego con pacientes diagnosticados de CU izquierda en remisión⁶ en el que se compara 2,4 g diarios de MMX (Mezavant®) frente a mesalazina recubierta con Eudragit S (Asacol®) 2,4 g (repartidos en 2 tomas diarias) y se evalúa la eficacia en mantenimiento de la remisión a 12 meses sin diferencias entre ambos tratamientos y con eficacia del 66-68% en mantenimiento de remisión clínica y 61% en mantenimiento de remisión endoscópica.

La dosis mínima que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de mantenimiento de estos pacientes con salicilatos clásicos es de 1,5 g de mesalazina o 2 g si utilizamos sulfasalazina, demostrándose que el tratamiento en una sola dosis es igual de eficaz que en dosis repartidas⁷, facilitando así el cumplimiento. Respecto a la mesalazina MMX, la dosis utilizada para el mantenimiento en los ECA publicados ha sido 2,4 g, siendo igual de eficaz en unidosis que en dosis repartidas⁸.

Son varios los ECA que demuestran que los salicilatos tópicos son más eficaces que el placebo en el tratamiento de mantenimiento de la colitis izquierda, especialmente en la proctitis, resumidos en varias revisiones sistemáticas^{9,10}. En la revisión sistemática de Marshall¹⁰, que incluye cuatro ECA, la *odds ratio* [OR] global es 5,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3-10,5) y en un estudio más reciente¹¹ se muestra un riesgo relativo [RR] a favor de mesalazina de 5,21 (IC del 95%, 1,99-13,6). La tasa de efectos adversos es, además, la misma que con placebo¹². Tan sólo hay publicado en la literatura un ECA que compara mesalazina por vía oral a dosis de 1,5 mg con mesalazina tópica utilizando enemas de 4 g para evaluar el mantenimiento de la remisión, siendo claramente más eficaz el tratamiento tópico que el oral a 1 y 2 años de seguimiento con tasas de remisión del 68 frente al 32%, respectivamente¹³. Hay publicado un único ECA comparando tratamiento combinado con mesalazina por oral 1,6 g/día más 4 g en enema frente a mesalazina 1,6 g por vía oral sola para el mantenimiento de la remisión al año, con porcentajes de remisión del 61% de la terapia combinada frente al 31% en monoterapia¹⁴.

En los estudios comparación de dosis los resultados son menos claros, con datos de una eficacia similar entre 500 mg-1 g/día¹⁵, frente a otros que sugieren una superioridad de la dosis mayor¹⁶; dosis mínimas de 3 g/semana parecen ser adecuadas. Muy probablemente, una vez instaurado el tratamiento de mantenimiento con salicilatos, éste debe ser mantenido de forma indefinida (grado de recomendación 3B, nivel de evidencia C).

Se han realizado varios estudios clínicos que analizan la relación entre el cumplimiento del tratamiento y la eficacia de los salicilatos¹⁷, demostrando cómo la falta de adhesión de los pacientes aumenta el riesgo de forma significativa de desarrollar nuevamente una recidiva clínica de su enfermedad, por lo que es importante ser capaces de transmitir esta información a nuestros pacientes que al encontrarse asintomáticos tenderán a “abandonar” el tratamiento, con porcentajes que se han descrito de hasta el 46% a 2 años de seguimiento¹⁸.

En resumen, y sobre la base de la evidencia disponible, los salicilatos son claramente eficaces en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con brote leve-moderado tras tratamiento de inducción con salicilatos y/o corticoides. La vía de administración será preferentemente oral en la CU extensa, a dosis mínima de 1,5 g/día para mesalazina y combinada con mesalazina por vía oral y tópica en CU izquierda, a dosis mínima de 1,5 g y 3 g/semana, respectivamente, utilizando salicilatos tópicos aislados en caso de proctitis ulcerosa a dosis mínima de 3 g/semanales. La duración del tratamiento de mantenimiento probablemente sea indefinida.

Inmunomoduladores

El papel fundamental de estos fármacos es el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU de cualquier localización obtenida tras presentar un brote grave o bien pacientes con CU leve-moderada que son corticodependientes o corticorresistentes. Los fármacos evaluados en la literatura científica y, por consiguiente, en la práctica clínica son

los tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) y el metotrexato.

Fármacos tiopurínicos: azatioprina/mercaptopurina

Paciente corticodependiente o corticorresistente

Hay dos metaanálisis^{19,20} que analizan la eficacia de los fármacos tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU corticodependiente o corticorresistente. En el metanálisis de la Cochrane²⁰ se demuestra la superioridad de la azatioprina frente al placebo o la mesalazina en mantener la remisión con un OR de 1,56 (IC del 95%, 1,19-2,05); no obstante, los estudios son heterogéneos y de baja calidad. En el metaanálisis realizado por Gisbert²¹ se incluyen 6 ECA que comparan azatioprina/mercaptopurina con placebo o mesalazina y se observa una OR global de 2,56 (IC del 95%, 1,51-5,3), confirmando los hallazgos de un gran número de estudios observacionales que demuestran que la azatioprina es un fármaco eficaz a largo plazo para mantener la remisión, con un porcentaje de eficacia del 76%. El único ensayo clínico disponible de alta calidad²¹ incluido en el último metanálisis y realizado en pacientes tratados con corticoides demuestra que la azatioprina es muy superior a la mesalazina en mantener la remisión en los primeros 6 meses tras el brote (OR = 4,78 [1,57-14,5]). Nuevos datos sugieren, además, que al igual que en la enfermedad de Crohn cuando se retira la azatioprina en pacientes que la reciben crónicamente, la probabilidad de recaída es muy alta²². La contrapartida reside en los efectos adversos relevantes, que son más frecuentes en la rama de la azatioprina (OR = 1,65 [1,22-2,23]), lo que hace que el tratamiento no sea aplicable en todos los pacientes, obligando a retirar el tratamiento en 1 de cada 5 pacientes y es en ellos donde el clínico debe valorar otros métodos como la mesalazina, el infliximab o la cirugía según la gravedad, los antecedentes del caso, la duración de la enfermedad y otros factores individuales.

Mantenimiento de la remisión tras inducción de brote grave

No hay ensayos clínicos que analicen específicamente la eficacia de azatioprina/mercaptopurina en el mantenimiento de la remisión tras un brote grave inducida por infliximab y tampoco disponemos apenas de datos observacionales. La experiencia de la azatioprina con infliximab en la enfermedad de Crohn, su evidencia en la CU corticodependiente o en el brote moderado corticorresistente hace pensar que muy probablemente los inmunomoduladores tiopurínicos serán eficaces en un grupo significativo de pacientes en los que se ha inducido la remisión con infliximab (especialmente si se trata de pacientes *naïve* para el uso de inmunomoduladores).

La evidencia que analiza la eficacia de las tiopurinas en el mantenimiento de la remisión tras brote grave inducida por ciclosporina procede en su totalidad de series observacionales con la publicación de 7 series²³⁻²⁹ con seguimientos variables pero a veces muy prolongados (hasta 7 años) y tasas de colectomía al año que se sitúan entre el 33 y el 69%. En la mayoría de las series se utilizan tiopurínicos para mantener la remisión a largo plazo y, aunque hay diferen-

cias, en general sugieren su utilidad. Una serie reciente³⁰ sugiere que, si el paciente ya estaba en tratamiento con azatioprina cuando presenta el brote grave que se controla con ciclosporina, el mantenimiento posterior con azatioprina es muy poco eficaz a medio plazo.

En resumen, los fármacos tiopurínicos están indicados en el tratamiento de mantenimiento tras la inducción de brote grave con ciclosporina (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C) y tras la inducción de brote grave con infliximab (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D). Asimismo, están indicados en el tratamiento de mantenimiento del paciente corticodependiente o corticorresistente (nivel de evidencia 1A, grado de recomendación A). Las dosis utilizadas deben ser 2,5 mg/kg/día si utilizamos azatioprina y de 1,5 mg/kg/día si utilizamos mercaptopurina.

Aunque el nivel de evidencia es escaso (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D), se recomienda mantener el tratamiento largos periodos (quizá indefinido), dado que su supresión se asocia a una elevada tasa de recidiva clínica con porcentajes descritos de 35% al año y el 49, el 59, el 61 y 65% a los 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente²², similares a las series publicadas previamente por Hawthorne³¹ y Fraser³².

Metotrexato

Este fármaco se ha evaluado en un solo ensayo clínico³³ incluido en una revisión de la Cochrane³⁴, en el que se comparan 12,5 mg por vía oral de metotrexato frente a placebo para el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU corticodependientes, con un seguimiento de 9 meses sin observar diferencias (OR = 2,25; IC del 95%, 0,54 a 9,45; $p = 0,27$). Otro ECA³⁵ más complejo, con 3 brazos de aleatorización y serias deficiencias metodológicas, tampoco encontró diferencias en el mantenimiento de la CU. Con esta evidencia disponible, el metotrexato no parece eficaz en el mantenimiento de la remisión de pacientes con CU, por lo que fuera de ensayos clínicos no debe ser una opción en el tratamiento de mantenimiento actualmente.

Fármacos biológicos

Al igual que con los fármacos tiopurínicos, el papel fundamental de los fármacos biológicos es el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU de cualquier localización, obtenida tras presentar un brote grave o bien pacientes con CU leve-moderada que son corticodependientes o corticorresistentes. El único fármaco evaluado en el mantenimiento es el infliximab.

Infliximab

Paciente corticodependiente o corticorresistente

Los datos disponibles sobre infliximab en el tratamiento de mantenimiento de la CU están perfectamente sintetizados en una revisión sistemática³⁶. De todos los pacientes incluidos en los ECA, sólo los ACT³⁷ dan datos de seguimiento prolongado. Los estudios ACT incluyen pacientes con brote de moderado a grave, ambulatorios, muchos de ellos corticodependientes o corticorresistentes, que son tratados con

placebo o infliximab en la fase aguda, y los que responden, en mantenimiento con resultados a 30 y 54 semanas. En ellos, infliximab es significativamente superior al placebo para mantener la remisión o respuesta. En los pacientes en mantenimiento con infliximab la tasa de remisión supera en un 20% a la de los tratados con placebo (OR = 2,72; IC del 95%, 1,92-3,86). La tasa de respuesta es superior con infliximab en un 30% frente a placebo (OR = 3,4; IC del 95%, 2,52-4,59). Los datos sobre eficacia en prevenir colectomía no se mencionan en la publicación inicial, pero sí en un subanálisis posterior³⁸. Requieren colectomía el 17% de los pacientes tratados con placebo y el 10% de los tratados con infliximab ($p = 0,02$, reducción absoluta del riesgo del 7%). También se han publicado datos que sugieren que infliximab disminuye significativamente el uso de recursos hospitalarios y mejora la calidad de vida³⁹. Todavía quedan muchos interrogantes sobre su papel exacto, la necesidad o no de combinación con inmunomoduladores, la duración del tratamiento y los controles necesarios, algo que varios ensayos observacionales y controlados en marcha aclararán en los próximos años.

Mantenimiento tras brote grave controlado con infliximab

No disponemos ensayos controlados que analicen la eficacia de infliximab como terapia de mantenimiento tras el brote grave controlado con este agente. De los ensayos incluidos en las revisiones sistemáticas^{40,41}, no ofrecen datos acerca de la evolución a medio plazo de los pacientes tras el control del brote, con la excepción de los resultados publicados de la serie de Jarnerot⁴², en el que las tasas de colectomía a 3 años del brote grave eran del 50 y 76% en los grupos infliximab y placebo, respectivamente (12/24 frente a 16/21 pacientes; $p = 0,012$).

Especulando con los datos provenientes de brote moderado, basado en datos observacionales⁴³, apoyado por el consenso europeo⁴⁴ (ECCO) y conociendo la práctica clínica de la mayoría de los expertos, tras la remisión obtenida con infliximab en el paciente con fracaso previo de tiopurinas, el infliximab se debe mantener a dosis estándar de 5 mg/kg cada 8 semanas, manteniendo al menos 6 meses la asociación con tiopurinas para disminuir la inmunogenicidad del agente anti-factor de necrosis tumoral, valorando posteriormente mantener el tratamiento combinado o retirar finalmente la azatioprina, siempre que el paciente se encuentre en remisión clínica y probablemente endoscópica. En caso de no haber recibido tiopurinas previamente, parece razonable utilizar la combinación infliximab y tiopurinas durante un período (6 meses-1 año) y a continuación intentar retirar el infliximab, teniendo en cuenta que podrían existir reacciones adversas al reintroducir en un futuro el infliximab.

En resumen, el infliximab está indicado como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con CU que han conseguido remisión tras brote grave en el que se ha utilizado infliximab (nivel de evidencia 1B, grado de recomendación A), así como en los pacientes corticodependientes o corticorresistentes (nivel de evidencia 1B, grado de recomendación B). La dosis de mantenimiento es de 5 mg/kg en infusión intravenosa cada 8 semanas y no hay evidencia suficiente para aconsejar la duración del tratamiento de

Tabla 1 Fármacos indicados en el mantenimiento de los pacientes con colitis ulcerosa, nivel de evidencia, grado de recomendación y dosis

	Indicación	Nivel de evidencia	(GR)	Dosis
Mesalazina por vía oral	Tras brote leve-moderado de CU	1A	A	≥ 1,5 g/día
Mesalazina tópica	Tras brote leve-moderado de proctitis	1B	A	≥ 3 g/semana
	Tras brote leve-moderado de CU izquierda	1B	B	≥ 3 g/semana tópico + ≥ 1,5 g/día por vía oral
Azatioprina/mercaptopurina	Tras brote grave (ciclosporina)	3	C	
	Tras brote grave (infliximab) <i>naïve</i> a azatioprina	5	D	2,5mg/kg azatioprina
	Corticodependiente/corticorresistente	1A	A	1,5 mg/kg mercaptopurina
Infliximab	Tras brote grave (infliximab) <i>naïve</i> a azatioprina	1B	A	
	Corticodependiente/corticorresistente	1B	B	5 mg/kg/8 semanas iv

GR: grado de recomendación.

mantenimiento (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

Fármacos calcineurínicos

La ciclosporina no es un fármaco que deba utilizarse en el mantenimiento de la remisión a largo plazo debido, principalmente, a su neurotoxicidad, que puede ser grave e irreversible. No obstante, la ciclosporina por vía oral es utilizada habitualmente en las series observacionales comentadas previamente tras inducción de la remisión de brote grave con ciclosporina por vía intravenosa y hasta su mantenimiento con azatioprina aunque datos provenientes de ensayos españoles²⁴ sugieren que la eficacia sin utilizarla como puente es la misma y disminuiría la probabilidad de enfermedades oportunistas asociadas a triple inmunosupresión (corticoide, ciclosporina oral y azatioprina).

Respecto al tacrólimus, los datos disponibles, escasos y todos no controlados, se han recopilado en una revisión sistemática⁴⁵ con una serie importante posterior⁴⁶, así como una revisión Cochrane⁴⁷ que básicamente obtiene las mismas conclusiones que la revisión sistemática citada y que no avalan la eficacia del tacrólimus como fármaco de mantenimiento, dado que además, en la mayoría de las series, este fármaco se utilizó como “puente” al mantenimiento con otros fármacos.

En resumen, ni la ciclosporina ni en el momento actual el tacrólimus son fármacos con indicación de mantenimiento de la remisión de pacientes con CU.

Finalmente, y como conclusión resumimos en la tabla 1 las indicaciones, dosis y recomendaciones de los fármacos con el nivel de evidencia disponible. No obstante, y como todos nosotros sabemos, estos escenarios que “parecen” tan concretos en la literatura científica no lo son en la práctica clínica diaria y así, a pesar de estar en el siglo XXI con la información actualizada al instante y disponible en nuestros centros de trabajo y domicilios gracias a la tecnología actual, deberemos seguir valorando de forma individual al paciente con su identidad individual, su edad, su curso clí-

nico previo, su historia clínica, sus miedos y preferencias a los diferentes tratamientos disponibles, a la vez que intentamos “desempeñar nuestro arte con conciencia y dignidad”, tal y como Hipócrates proclamó en el siglo V a.C.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Miquel Ángel Gassull, Fernando Gomollón, Antoni Obrador, Joaquín Hinojosa. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. III edición 2007.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5-36.
3. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD000544.
4. Gisbert J, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease. A systematic review. Dig Dis Sci. 2002;47:471-88.
5. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:841-55.
6. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5ASA: a year randomized multicentre study comparing MMX® with Asacol®. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:908-18.
7. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:762-9.
8. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomized trial of once or twice daily MMX for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008;57:893-902.

9. Cohen R, Woseth BA, Thisted RA, Hanauer SB. Meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1263-76.
10. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids vs alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775-81.
11. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, Pizinger RJ, Strum WB, Lyss C, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1749-54.
12. Loftus Jr EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:179-89.
13. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, Spiliadi C, Triantaphyllou G. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:58-62.
14. D'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1143-7.
15. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS and Miner PB Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas: Effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;94:1075-9.
16. D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Bianchi-Porro G, Pera A, Barbara L. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:799-803.
17. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:525-39.
18. Kane SV, Robinson A. Review article: understanding adherence to medication in ulcerative colitis -innovative thinking and evolving concepts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1051-8.
19. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126-37.
20. Timmer A, MacDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD000478.
21. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.
22. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2760-7.
23. Rolny P, Sadik R. Longer term outcome of steroid refractory ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine without subsequent oral cyclosporine maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:67-9.
24. Domènech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvà L, et al. Azathioprine without oral ciclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporine in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:2061-5.
25. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:79-84.
26. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporine: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:13.
27. Campbell S, Gosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis*. 2003;35:546-51.
28. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, 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.
29. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1587-92.
30. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al-Ali M, Jewell DP, Travis SP. Long-term outcome after admission for acute ulcerative colitis in Oxford. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:823-8.
31. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305:20-2.
32. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485-9.
33. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996;110:1416-21.
34. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;CD007560
35. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1227-33.
36. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacology Ther*. 2007;25:19-37.
37. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
38. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137:1250-60.
39. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Jan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:794-802.
40. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
41. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52:998-1002.
42. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. 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.
43. Oussalah A, Evesque L, Lahare D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes, and predictors of response, optimization, colectomy and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2617-25.

44. Travis SPL, Stange EF, Lémannm ET, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: *Curr Manag J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
45. Gonzalez-Lama Y, Gisbert JP, Mate J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1833-40.
46. Baumgart DC, Pintofl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrólimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1048-56.
47. Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD007216.