

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino: diagnosi e terapia

■ Per malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) intendiamo due entità cliniche fra loro distinte anche se per molti aspetti simili.

La colite ulcerosa (CU) è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico limitato alla mucosa che interessa il grosso intestino e può avere estensione variabile (proctite, proctosigmoidite, colite sinistra, colite estesa, pancolite).

La malattia di Crohn (MC) è caratterizzata da un processo infiammatorio segmentario e transmurale che può interessare qualunque distretto del canale alimentare. La MC può essere classificata in base alla sede delle lesioni (ileo, ileo-colon, colon, tratto digestivo superiore) e in base al comportamento clinico (prevalentemente infiammatorio, stenotico, fistolizzante).

La diagnosi di MICI si basa sulla integrazione di diverse variabili: dati clinici, di laboratorio, endoscopici, istologici, radiologici e chirurgici. La radiologia convenzionale è ancora oggi il *gold standard* per lo studio dell'intestino tenue; tuttavia un ruolo sempre più rilevante stanno assumendo altre metodiche di immagine quali l'ecografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica particolarmente utili per la diagnosi di complicanze quali ascessi, fistole, malattia perianale e complicanze parastomali (1).

Claudio Papi
Alessandra Moretti
Virginia Festa
Annalisa Aratari

UOC Gastroenterologia
Ospedale S. Filippo Neri
di Roma

Introduzione

Il potenziale ruolo diagnostico dell'endoscopia con videocapsula resta ancora da definire. In circa il 15% dei pazienti con MICI localizzata al colon i dati clinici radiologici endoscopici e istologici sono compatibili con la diagnosi sia di CU che di MC. Questa condizione viene definita Colite Indeterminata (CI). L'eziologia delle MICI è sconosciuta. Non esiste pertanto una terapia curativa. Nonostante le MICI abbiano un decorso cronico-ricorrente che si protrae per tutta la vita, la maggior parte dei pazienti ha un decorso favorevole. La mortalità è sovrapponibile a quella della popolazione generale o solo lievemente aumentata. Il trattamento delle MICI è quindi essenzialmente sintomatico e gli obiettivi terapeutici, pur avendo rilevanza clinica nel breve termine (induzione della remissione, mantenimento della remissione, prevenzione della recidiva postchirurgica nella MC, risparmio steroideo, miglioramento della qualità di vita) hanno uno scarso impatto sulla storia naturale della malattia. Negli ultimi anni, tuttavia, lo scenario terapeutico sta cambiando. Da una parte l'introduzione delle terapie biologiche ha offerto nuove possibilità terapeutiche per i pazienti con malattia severa e refrattaria al trattamento convenzionale. La capacità dell'Infliximab di indurre e mantenere la guarigione delle lesioni mucose potrebbe sensibilmente modificare il decorso della malattia in termini di riduzione della necessità di ospedalizzazione e di chirurgia. Dall'altra parte si è verificata negli ultimi anni una rivalutazione critica della terapia convenzionale gra-

zie alle numerose revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate in letteratura: questo ha permesso di ottimizzare la terapia nella pratica clinica. Discuteremo le strategie terapeutiche della CU e della MC sulla base delle evidenze disponibili in letteratura.

Terapia della colite ulcerosa (figura 1)

Colite ulcerosa lieve-moderata

Gli aminosalicilati sono il farmaco di prima scelta nel trattamento della CU lieve-moderata sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione. L'efficacia della salazopirina è nota da oltre 50 anni: la scoperta, alla fine degli anni 70, che il 5-ASA è il principio attivo della salazopirina, ha radicalmente cambiato l'utilizzo dei salicilati nella pratica clinica. Disponiamo oggi di diverse formulazioni di 5-ASA in forma a rilascio programmato pH o tempo dipendente in grado di liberare il farmaco a livello dell'ileo distale e del colon. La possibilità di somministrare il 5-ASA per via rettale, sotto forma di supposte, clismi, schiume o gel, permette di raggiungere elevate concentrazioni del farmaco a livello del colon sinistro e appare particolarmente utile nel trattamento delle coliti distali. L'efficacia del 5-ASA per via rettale come trattamento di prima scelta nella colite distale lieve-moderata è supportata da ampie evidenze. Tre meta-analisi (2-4) dimostrano infatti che il 5-ASA topico è significativamente superiore al placebo nell'induzione e nel mantenimento della remissione (rispettivamente OR = 7,7; 95% CI 4,8-12,3; OR = 5,6; 95% CI 3,0-10,5). Nell'induzione della remissione il 5-ASA topico è inoltre più efficace degli steroidi topici (OR = 2,4; 95% CI 1,7-3,4); rispetto al 5-ASA per os, il 5-ASA topico appare superiore sia nell'induzione che nel mantenimento della remissione (rispettivamente OR = 4,1; 95% CI 1,5-10,9; OR = 2,3; 95% CI 1,1-4,8) (2-4). Non vi è rapporto dose-risposta nella terapia con 5-ASA per via rettale: la terapia combinata (salicilati topici più salicilati per os) può offrire comunque un guadagno terapeutico rispetto alla sola terapia rettale o per os, ma non è chiaro se ciò sia dovuto alla doppia via di somministrazione o piuttosto a un effetto di dose cumulativa di salicilati (5-7). Nelle coliti estese l'efficacia del 5-ASA per os è ampiamente documentata. Il 5-ASA è significativamente superiore al placebo nell'indurre la remissione clinica e la sua efficacia è sovrapponibile a quella della Salazopirina. Nella somministrazione orale vi è un chiaro rapporto dose-risposta. Negli studi controllati contro placebo, dosi di 5-ASA inferiori a 2g/die non mostrano un guadagno significativo; un guadagno terapeutico si osserva con dosi superiori a 2g/die e aumenta con dosi superiori a 3

g/die (8). Non è ad oggi definita la dose "ottimale" di 5-ASA per os ma le principali linee guida raccomandano una dose orale fino a 4,8 g/die (9). Nel mantenimento della remissione il 5-ASA per os è significativamente superiore al placebo ma sensibilmente inferiore alla salazopirina. La maggiore tollerabilità del 5-ASA fa sì che questo è oggi il farmaco utilizzato in prima scelta (10).

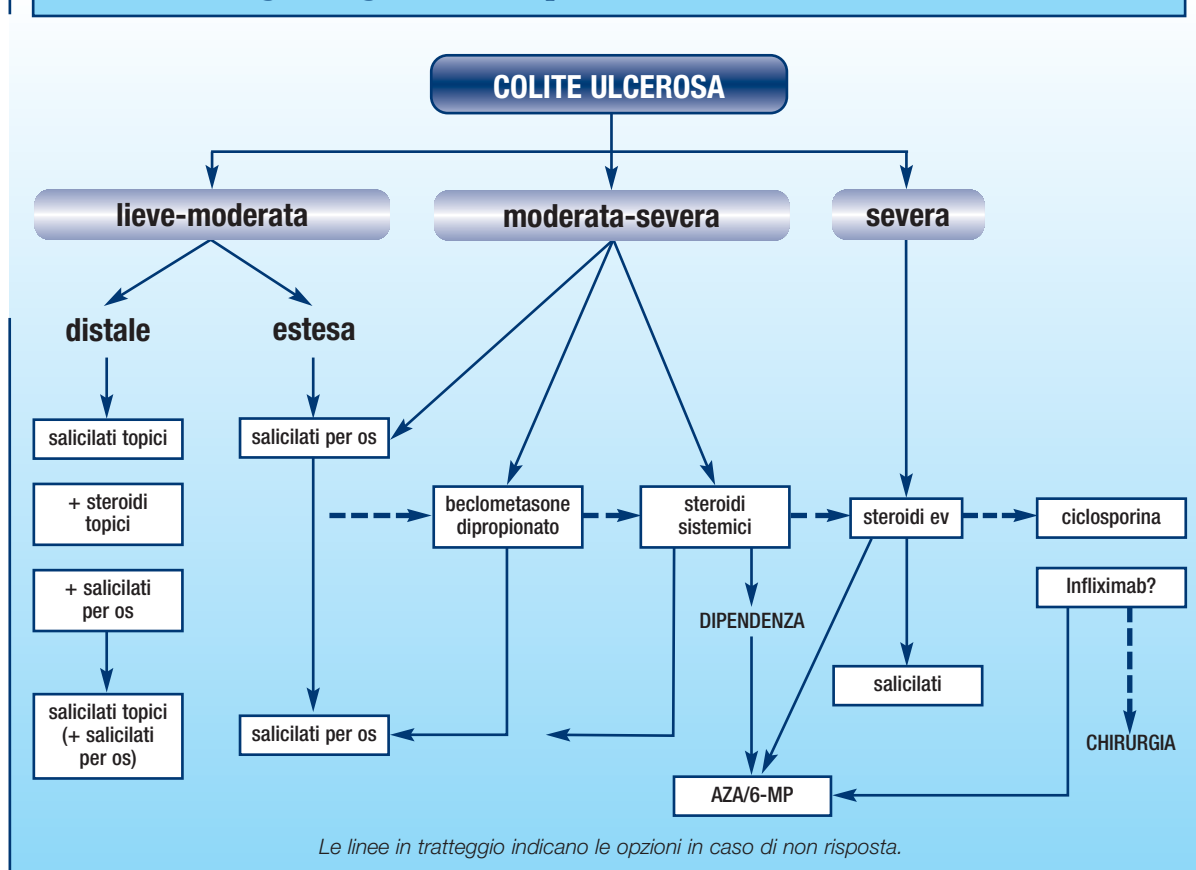
Colite ulcerosa moderata-severa

La maggior parte dei pazienti con CU risponde favorevolmente alla terapia con soli salicilati per os e/o per via topica. Nei pazienti che non rispondono ai salicilati, e nei pazienti con malattia in fase di attività moderata-severa, il trattamento di prima scelta è rappresentato dagli steroidi sistemici. In studi di popolazione è emerso che solo il 34% dei pazienti con CU necessita di un trattamento steroideo (11). L'efficacia dei corticosteroidi nel trattamento della CU attiva è nota dagli anni 50 (12). Il prednisone per via orale mostra una efficacia dose-dipendente fra 20 e 60 mg/die; la dose di 60 mg appare leggermente più efficace di 40 mg ma a prezzo di una maggior frequenza di effetti collaterali (13). Una alternativa agli steroidi convenzionali è rappresentata dal beclometasone dipropionato, uno steroide di sintesi a bassa biodisponibilità. In uno studio controllato, la somministrazione di beclometasone dipropionato, alla dose di 5 mg/die, in aggiunta al 5-ASA 3,2 g/die è risultata superiore alla sola terapia con 5-ASA nell'indurre la remissione clinica a 4 settimane (58,6% vs 34,4%, $p = 0,008$) (14). Il trattamento con steroidi sistemici è efficace nell'indurre la remissione clinica in circa l'80% dei pazienti, il 16% non risponde e il 22% diventa cortico-dipendente (11). Anche se l'efficacia degli immunomodulatori azatioprina e 6-mercaptopurina nel trattamento delle CU refrattarie e steroide-dipendenti non è supportata da forti evidenze come per la MC, questi farmaci vengono comunemente impiegati nella pratica clinica (15) particolarmente nella malattia corticodipendente in quanto un effetto di risparmio steroideo da parte degli immunosoppressori è ben documentato (16,17).

Colite ulcerosa severa

Circa il 15% dei pazienti con CU può andare incontro a un attacco severo. La colite severa viene definita ancora oggi in base ai criteri di *Truelove* e *Witts* (> 6 evacuazioni/24ore, sanguinamento costante, temperatura corporea > 37,8°C, frequenza cardiaca > 90/m, valori di emoglobina < 10,5g/dl, velocità di eritrosedimentazione superiore a 30) (12). La colite severa è una condizione potenzialmente letale: diversi parametri clinici e strumentali (frequenza di evacuazioni, proteina C reattiva, alcalosi metabolica, distensione gassosa del tenue, ipoalbuminemia, lesioni endoscopiche

fig. 1: algoritmo terapeutico della colite ulcerosa



severe) sono stati indicati come predittivi di non risposta alla terapia medica, di rischio di complicanze (megacolon tossico, perforazione, disfunzione multiorgano) e di necessità di chirurgia (18). Il trattamento della CU severa è un trattamento intensivo che si basa su un attento monitoraggio del paziente da parte del gastroenterologo e del chirurgo. Il cosiddetto "regime intensivo" di Oxford, basato sugli steroidi per via ev e per via rettale, la nutrizione parenterale, gli antibiotici, la correzione degli squilibri idro-elettrolitici e acido base, le emotrasfusioni, anche se mai validato in nessun trial clinico controllato, è oggi universalmente praticato. L'introduzione del regime intensivo ha permesso di ridurre la mortalità per CU severa da oltre il 30% a meno del 3% inclusa la mortalità perioperatoria (18), a prezzo di circa il 30% di colectomie. Circa il 70% dei pazienti risponde al trattamento intensivo in un periodo variabile fra i 5 e i 10 gg. Fino agli anni 90 i pazienti non responsivi erano comunque candidati alla chirurgia. Oggi, fermo restando che la chirurgia trova ancora indicazione assoluta nei pazienti che mostrano segni di deterioramento clinico o che vanno incontro a complicanze, la ciclosporina A può essere una valida alternativa in quei pazienti che, pur non mostrando segni di peggioramento, non ri-

spondono in modo completo al trattamento intensivo (19). L'esperienza clinica di molti centri di riferimento ha evidenziato che circa il 70% dei pazienti trattati con ciclosporina va in remissione nel breve termine ma solo il 45% evita la colectomia nel medio-lungo termine (20). L'efficacia a lungo termine della terapia con ciclosporina è potenziata dal trattamento di mantenimento con azatioprina o 6-mercaptopurina (21,22). Recentemente un piccolo trial clinico controllato ha dimostrato che l'Infliximab è significativamente superiore al placebo nel ridurre il rischio di colectomia nei pazienti con CU severa refrattaria (OR = 4.9; 95%CI 1.4 - 17) (23).

Terapia della malattia di Crohn (figura 2)

Malattia di Crohn lieve-moderata

Nella MC in fase attiva lieve-moderata, nella pratica clinica vengono comunemente impiegati in prima scelta i salicilati o gli antibiotici (metronidazolo o ciprofloxacina); in caso di non risposta, si ricorre agli steroidi sistemici. Tuttavia l'efficacia dei salicilati e degli an-

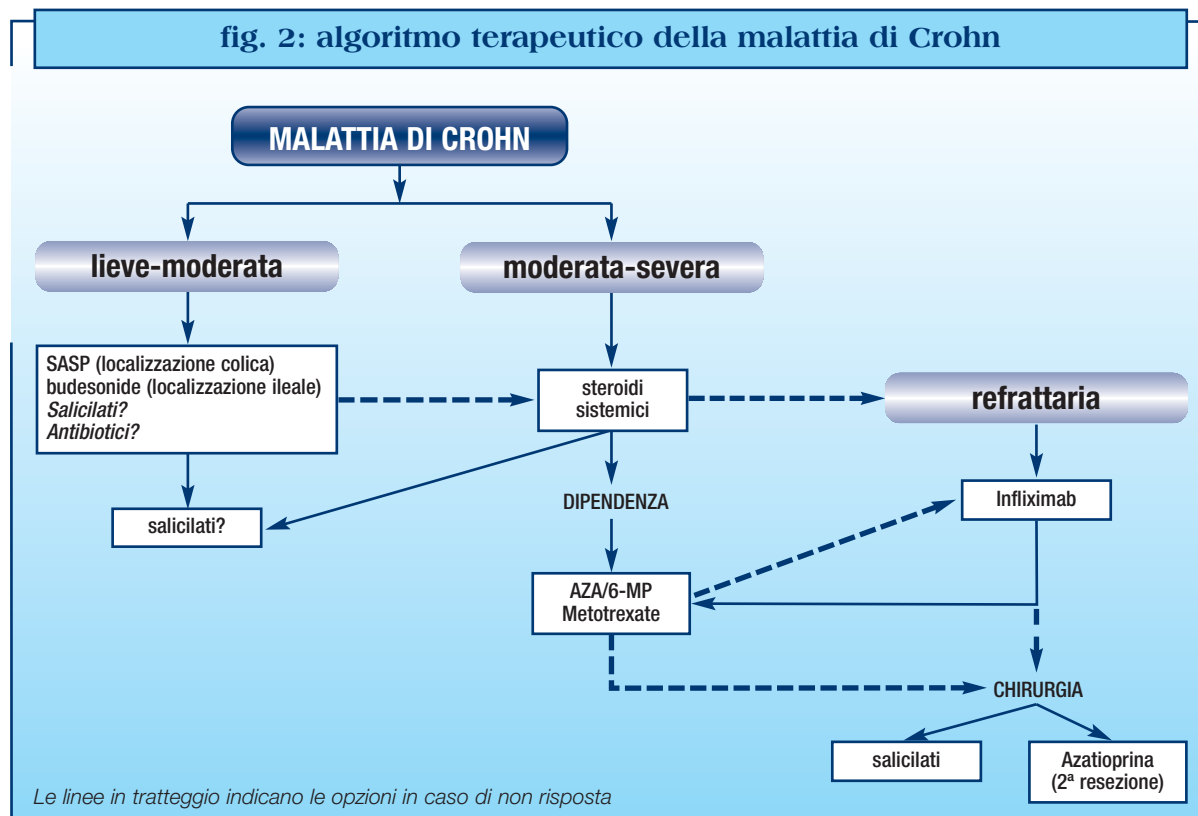
tibiotici nell'indurre la remissione clinica non è supportata da forti evidenze. La salazopirina mostra un modesto vantaggio rispetto al placebo ma solo nelle localizzazioni coliche della malattia, mentre i risultati degli studi clinici controllati condotti con diverse formulazioni di 5-ASA sono controversi. Con dosi di 5-ASA inferiori a 3g/die non vi è nessuna differenza fra farmaco e placebo; un modesto guadagno terapeutico si è osservato in un solo studio con una dose di 4g/die. Questo dato non è tuttavia stato confermato in due successivi studi clinici controllati mai pubblicati (24). Nella malattia a localizzazione ileale la formulazione di 5-ASA in microgranuli, alla dose di 4 g/die, è risultata altrettanto efficace degli steroidi in un singolo studio controllato (25). Anche per il metronidazolo e la ciprofloxacina non vi sono evidenze controllate che sostengano la loro efficacia nella MC attiva. I trials clinici controllati contro placebo sono negativi (26,27) e la conclusione che gli antibiotici mostrano una discreta efficacia nelle localizzazioni coliche della malattia non può essere generalizzata in quanto si basa su analisi di sottogruppo post hoc su piccoli numeri di pazienti (26). Un approccio al trattamento della MDC attiva lieve-moderata potrebbe essere l'uso della Salazopirina nella malattia a localizzazione colica e della budesonide nella malattia a localizzazione ileale o ileo-cecale (28). La budesonide è uno steroide di sintesi dotato di

elevata attività anti-infiammatoria e di bassa biodisponibilità grazie a un elevato metabolismo epatico (intorno al 90%) al primo passaggio. Alla dose di 9 mg/die la budesonide è superiore al placebo e al 5-ASA nell'indurre la remissione clinica (29-30). Rispetto agli steroidi convenzionali la budesonide ha una efficacia lievemente inferiore ma un minor rischio di effetti collaterali. In una meta-analisi su 4 studi clinici controllati (31) la percentuale cumulativa di remissione clinica a 8 settimane, con una dose di 9 mg/die di budesonide, è del 52%, contro il 60% di remissione ottenuta con gli steroidi convenzionali ("rate difference" -8,5%; 95% CI: -16,4%, -0,7%; P=0,02; NNT =12), con una frequenza di effetti collaterali da steroidi significativamente ridotta rispetto agli steroidi convenzionali ("rate difference" -22,4%; 95% CI - 32%, -12,8%; P < 0,001; NNT = 5).

Malattia di Crohn moderata-severa

Nelle forme moderate-severe, o nelle forme lievi-moderate che non rispondono al trattamento di primo livello, il trattamento di prima scelta è rappresentato dagli steroidi sistemici. In studi di popolazione è emerso che solo il 43-56% dei pazienti con MC necessita di un trattamento steroideo (11,32). Ciò significa che circa la metà dei pazienti con MC in fase attiva possono essere trattati con successo con salicilati, antibio-

fig. 2: algoritmo terapeutico della malattia di Crohn



tici o budesonide senza ricorrere agli steroidi sistemici. Vi è ampia evidenza di efficacia degli steroidi sistemici nell'indurre la remissione clinica della MC in fase attiva in tutte le localizzazioni della malattia: una risposta clinica si ottiene in circa l'80% dei casi (33,34): con dosi di prednisone di 1mg/kg/die per almeno 3 settimane il tasso di remissione clinica può aumentare fino al 92% (35).

Malattia di Crohn refrattaria e steroide-dipendente

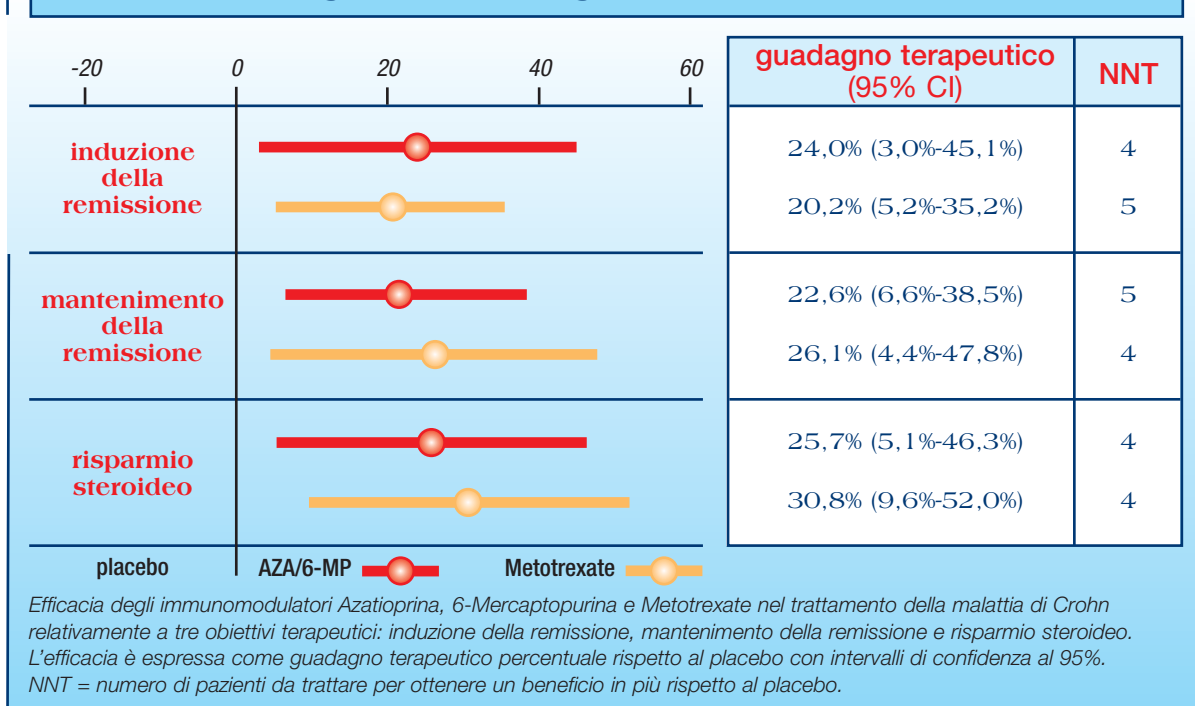
Circa il 20% dei pazienti trattati con steroidi non va in remissione (malattia refrattaria) e una percentuale variabile, ma fino al 30%, dopo una risposta iniziale ripresenta i sintomi alla riduzione di dose dello steroide o precocemente alla sospensione del farmaco (malattia steroide-dipendente) (32). Nella malattia corticodipendente la scelta terapeutica corrente è l'introduzione di un immunomodulatore quale l'azatioprina alla dose di 2-2,5 mg/kg/die o la 6-mercaptopurina alla dose di 1-1,5 mg/kg/die (36). Gli immunomodulatori sono efficaci nell'indurre la remissione clinica, nel mantenere la remissione clinica e nel favorire il risparmio steroideo (37,38). Il limite principale di questi farmaci è la lenta efficacia terapeutica (oltre le 17 settimane) e gli effetti collaterali che rendono necessaria la sospensione del farmaco nel 10-15% dei pazienti. Un'alternativa all'azatioprina e alla 6-mercaptopurina, nei pazienti *non responders* o intolleranti, è rappresentata dal metotrexato.

te la cui efficacia, nell'induzione della remissione, nel mantenimento della remissione, e nel risparmio steroideo, è sovrapponibile a quella dell'azatioprina e della 6-mercaptopurina (39,40) (**figura 3**). I pazienti con MC refrattaria fino a pochi anni fa erano candidati alla chirurgia. Oggi, con l'introduzione delle terapie biologiche, lo scenario terapeutico è radicalmente cambiato. Gli anticorpi monoclonali anti-TNF (Infliximab) sono stati impiegati nel trattamento della malattia attiva di grado severo e refrattaria e nella malattia fistolizzante. Cinque studi clinici controllati, per un totale di oltre 1000 pazienti arruolati, hanno dimostrato che l'Infliximab è efficace nell'indurre la risposta clinica e la remissione clinica nella malattia attiva "infiammatoria" e nella malattia "fistolizzante" (41,42).

La somministrazione di Infliximab ogni 8 settimane è efficace nel mantenere la risposta clinica e la remissione sia nella malattia infiammatoria che nella malattia fistolizzante (43,44,45). L'infliximab è inoltre in grado di indurre e mantenere la guarigione delle lesioni mucose (46).

Nella **figura 4** sono rappresentati i risultati dei 5 trials clinici controllati che hanno utilizzato l'infliximab nella MC. L'impiego dell'infliximab nella pratica clinica ha fornito risultati sovrapponibili a quelli dei trials controllati. In un'ampia esperienza multicentrica italiana condotta su 573 pazienti con malattia infiammatoria o fistolizzante, una risposta clinica si è osservata nell'80% dei casi (47).

fig. 3: efficacia degli immunomodulatori



Mantenimento della remissione

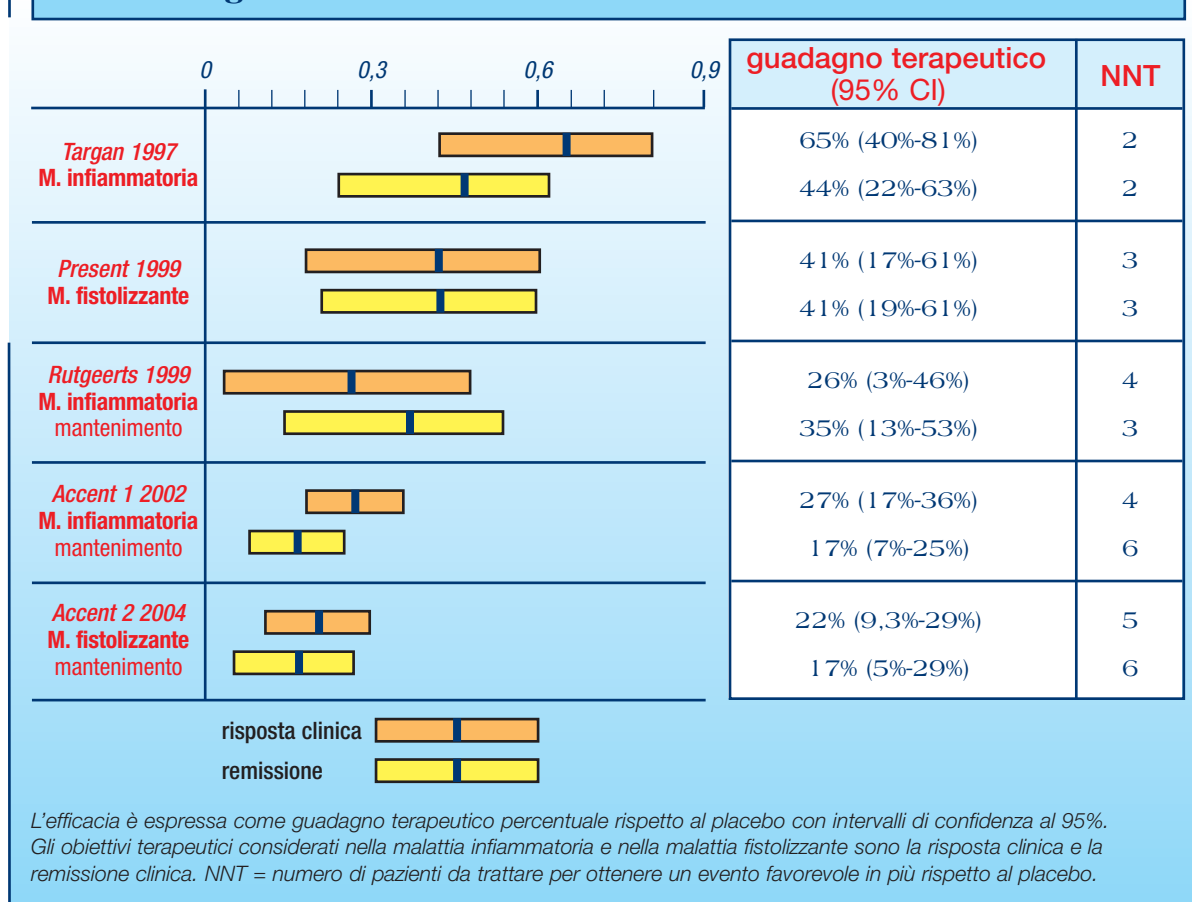
Non vi è evidenza di efficacia dei salicilati nel mantenimento della remissione clinica della MC (48). Anche gli steroidi, sia gli steroidi convenzionali che la budesonide, non sono superiori al placebo nel mantenere la remissione (49,31). Gli unici farmaci per i quali vi è evidenza di efficacia nel mantenimento della remissione sono l'azatioprina, la 6-mercaptopurina, il metotrexate e l'infliximab (38,40,43,44). L'impiego di questa strategia terapeutica è comunque limitato ai pazienti con malattia refrattaria o corticodipendente. L'infliximab può indurre una rapida remissione clinica ed essere utilizzato come terapia "ponte" in attesa dell'efficacia della azatioprina o 6-mercaptopurina.

Prevenzione delle recidive postchirurgiche

Circa l'80% dei pazienti con MC necessita di almeno un intervento di resezione nel decorso della malattia, per complicanze fistolizzanti, stenosanti o per refrattarietà alla terapia medica. A un anno dal primo intervento di resezione il 60-80% dei pazienti presenta lesioni ex novo a livello dell'anastomosi (recidiva endo-

scopica), il 10-20% dei pazienti presenta sintomi di malattia (recidiva clinica) e il 5% dei pazienti necessita di un nuovo intervento chirurgico (recidiva chirurgica) (50). La gravità delle lesioni endoscopiche a 1 anno dall'intervento è predittiva del successivo decorso clinico (51). Diversi farmaci sono stati impiegati in studi controllati nella prevenzione della recidiva: 5-ASA, antibiotici (metronidazolo, ornidazolo), azatioprina e 6-mercaptopurina, budesonide, probiotici, terapie biologiche (interleukina 10). L'efficacia del 5-ASA è ampiamente documentata (48): il trattamento continuativo con 5-ASA dopo l'intervento riduce il rischio di recidiva clinica del 10% (95% CI -16,9%, -3,2%; NNT 10) rispetto al placebo o a nessun trattamento ed è oggi raccomandato in tutti i pazienti con MC che vengono sottoposti a resezione. Il metronidazolo, somministrato per 3 mesi dopo l'intervento di resezione, è risultato efficace in un singolo studio nel ridurre il tasso di recidive endoscopiche severe a 3 mesi e di recidiva clinica a 1 anno ma non a 2 e 3 anni. L'uso del metronidazolo è tuttavia limitato dall'elevata frequenza di effetti collaterali (52). L'azatioprina appare altrettanto efficace del 5-ASA nella prevenzione della recidiva clini-

fig. 4: efficacia dell'Infliximab nella malattia di Crohn



ca e non è pertanto raccomandata come terapia di prima scelta. Tuttavia, nei pazienti che vanno incontro al secondo intervento di resezione, l'azatioprina sembra essere più efficace del 5-ASA nel prevenire la recidiva clinica (53). Non vi è evidenza di efficacia della budesonide (31), dei probiotici (54) e dell'interleukina 10 (55) nella prevenzione della recidiva postchirurgica.

Corrispondenza

Claudio Papi
U.O.C. Gastroenterologia
Ospedale S. Filippo Neri
Via Martinotti 20 - 00135 Roma
Tel.: +39 06 33062245
Fax: +39 06 33062641
e-mail: c.papi@sanfilippo.roma.it
c.papi@fastwebnet.it

Bibliografia

1. Carter M J, Lobo A J, and Travis S P L, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults *Gut* 2004;53:v1-v16.
2. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
3. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1628-36.
4. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
5. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T, Targan S, Fleishman C, Wiita B. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867-71.
6. D'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, Bardazzi G, Milla M, Ferrero S, Biagini M, Quaranta S, Amorosi A. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 1997Jul;92(7):1143-7.
7. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, Gano E, Usai P, Campieri M, Fornaciari G, de Franchis R. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001Feb;15(2):251-6.
8. Sutherland, L MacDonald, JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. [Systematic Review] *Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1,2005.
9. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004Jul;99(7):1371-85.
10. Sutherland, L Roth, D Beck, P May, G Makiyama, K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. [Systematic Review] *Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1,2005.
11. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
12. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955 Oct 29;(4947):1041-8.
13. Baron JH. Outpatients treatment of ulcerative colitis. *Br Med J* 1962;2:441-4.
14. Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1109-16.
15. 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.
16. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1975; 69(1):96-9.
17. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 May 1;284(6325):1291-2.
18. Hyde GM, Jewell DP. Review article: the management of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):419-24.
19. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New Eng J Med* 1994;330:1841-5.
20. Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. *Inflammatory Bowel Disease* 2000;6(3):214-27.
21. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five year experience. *Am J Gastro* 1999;94:1578-92.
22. Fernades-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M et al. Azathioprine is useful in maintaining long term remission induced by intravenous cyclosporin in steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastro* 1996;91:2498-9.
23. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-11.
24. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 15;20(2):151-9.
25. Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franze A, Cerutti R, Bianchi Porro G. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology.* 1999;116(3):521-6.
26. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers R, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly M, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut.* 1991;32(9):1071-5.
27. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, Vandervoort M, Mikolainis S, Croitoru K, Seidman E, Leddin DJ, Bitton A, Drouin E, Cohen A, Greenberg GR. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2002;123(1):33-40.
28. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12 Suppl):S1-5.
29. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. Oral budesonide for

- active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(13):836-41.
30. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(6):370-4.
 31. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(11):1419-28.
 32. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994; 35(3):360-2.
 33. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):847-69.
 34. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86(2):249-66.
 35. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Bories P, See A, Metman EH, Florent C, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1992;102(5):1647-53.
 36. Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001 May;7Suppl1:S23-9.
 37. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000545.
 38. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD00067.
 39. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Feb 2;332(5):292-7.
 40. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1627-32.
 41. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts P. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1029-35.
 42. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398-405.
 43. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117(4):761-9.
 44. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.
 45. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.
 46. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology.* 1999;116(5):1029-34.
 47. Orlando A, Colombo E, Kohn A, et al, on behalf of the Italian Multicentric Study Group on Infliximab. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: Predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis.* 2005; 37(8):577-583.
 48. Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology.* 1997;113(5):1465-73.
 49. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000301.
 50. Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Cammà C, Casa A. Review article: prevention of post surgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17Suppl2:38-42.
 51. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-63.
 52. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 1995; 108(6):1617-21.
 53. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730-40.
 54. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut.* 2002;51(3):405-9.
 55. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, Van Deventer S, Ferguson A, Desreumaux P, Forbes A, Geboes K, Melani L, Cohard M. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut.* 2001;49(1):42-6.