

REFERENCEPROGRAM FOR  
KRONISKE INFLAMMATORISKE  
TARMSYGDOMME

2007

## Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

Sundhedsstyrelsen,  
Islands Brygge 67  
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: Referenceprogram; Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme; IBD

Sprog: Dansk

Kategori: Anbefaling

Version: 1.0

Versionsdato: 22. marts 2007

Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7674-451-6

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, marts 2007

© Sundhedsstyrelsen, marts 2007 - publikationen citeres således:  
Sundhedsstyrelsen, Referenceprogram for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme,  
København: Sundhedsstyrelsen, 2007

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:  
Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR  
Sundhedsstyrelsen, Islands Brygge 67, 2300 København S  
Tlf.: 72 22 77 70 - E-mail: [efp@sst.dk](mailto:efp@sst.dk)

Yderligere eksemplarer kan hentes fra Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [www.sst.dk](http://www.sst.dk)

# Forord

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab som et tre-årigt pilotprojekt finansieret af Sundhedsstyrelsen. Den 1. januar 2004 blev sekretariatet overført til Sundhedsstyrelsen.

Referenceprogrammet for kroniske inflammatoriske tarmsygdomme er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR i foråret 2005. Arbejdsgruppens formand har været overlæge Lisbet Ambrosius Christensen, Århus Sygehus.

Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært medicinske og kirurgiske gastroenterologer, men også sygeplejersker og en diætist. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng.

Formålet med referenceprogrammet er at stille den seneste faglige viden og erfaring til rådighed for sundhedsvæsenet med det formål, at anbefalingerne i referenceprogrammet kan indgå som sigtelinier i beslutningsgrundlagene vedr. hensigtsmæssig og effektiv behandling, herunder som et input til udarbejdelse af lokale/regionale retningslinier.

Referenceprogrammet har ikke formel direktiv karakter og indeholder ikke nogen tidsfrist for implementering. Det er desuden i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation - ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

*Enhed for Planlægning, Sundhedsstyrelsen  
Marts 2007*

*Lone de Neergaard  
Enhedschef*

# Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i foråret 2005.

## **Medlemmer af arbejdsgruppen:**

Overlæge, dr.med. Lisbet Ambrosius Christensen (formand)  
Klinisk diætist Mette Borre  
Overlæge, dr.med. Jan Fallingborg  
Klinisk oversygeplejerske, stomisygeplejerske Per Herlufsen  
Overlæge, klinisk lektor Peter Hesselfeldt  
Klinisk udviklingsygeplejerske Joy Hult  
Overlæge, ph.d. Jens Kjeldsen  
Overlæge, dr.med., ph.d. Torben Knudsen  
Overlæge Karsten Kraglund  
1. reservelæge, dr.med., ph.d. Klaus Krogh  
Overlæge, dr.med. Ebbe Langholz  
Overlæge, dr.med. Pia Munkholm  
Overlæge, dr.med. Inge Nordgaard  
Professor, overlæge, dr.med. Niels Qvist  
Klinisk sygeplejespecialist Henriette Vind Thaysen  
Overlæge, dr.med. Ole Thorlacius-Ussing  
Overlæge, ph.d. Claus Aalykke

## Konsulentbistand fra Sekretariatet for Referenceprogrammer:

Speciallæge, ph.d. Henrik Jørgensen  
Forsker, ph.d. Birte Østergaard Jensen

# Indhold

<b>Introduktion</b>	<b>7</b>
<b>Resumé af anbefalinger</b>	<b>9</b>
<b>1 Indledning</b>	<b>15</b>
1.1 Baggrund	15
1.2 Formål	15
1.3 Afgrænsning	15
1.4 Målgruppe	16
<b>2 Billeddiagnostiske undersøgelser af patienter med inflammatorisk tarmsygdom</b>	<b>17</b>
2.1 Transabdominal ultralydscanning, CT-scanning og MR-scanning versus ileokoloskopi og røntgenundersøgelse af tyndtarmen hos patienter med mistænkt inflammatorisk tarmsygdom	17
2.2 Diagnostisk udbytte af CT- og ultralydscanning af abdomen hos patienter med kendt morbus Crohn og mistænkt intraabdominal komplikation	17
2.3 MR-scanning og endoskopisk ultralydscanning hos morbus Crohn-patienter med mistænkt perianal komplikation	18
2.4 Kapselendoskopi versus tyndtarmspassage hos patienter med mistænkt morbus Crohn	18
<b>3 Medicinsk behandling af mild til moderat aktiv colitis ulcerosa</b>	<b>19</b>
3.1 Generelt	19
3.2 Distal colitis ulcerosa	19
3.2.1 Aktiv sygdom	19
3.2.2 Recidivprofylakse	20
3.3 Ekstensiv colitis ulcerosa	20
3.3.1 Aktiv sygdom	20
3.3.2 Recidivprofylakse	22
<b>4 Medicinsk behandling af svær colitis ulcerosa</b>	<b>23</b>
4.1 Steroidbehandling	23
4.2 Lavmolekylære hepariner	23
4.3 Ernæring	23
4.4 Antibiotika	23
4.5 Ciclosporin A	24
4.6 Infliximab	24
<b>5 Medicinsk behandling af morbus Crohn</b>	<b>25</b>
5.1 Medicinsk behandling af patienter med aktiv morbus Crohn	25
5.1.1 5-ASA-præparater	25
5.1.2 Behandling med systemisk glukokortikoid ved aktiv morbus Crohn	25
5.1.3 Budesonid til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn	26
5.1.4 Immunosuppressiva til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn	26
5.1.5 Infliximab til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn	27
5.2 Antibiotikabehandling af aktiv morbus Crohn	27
5.3 Recidivprofylakse ved morbus Crohn	28
5.3.1 Recidivprofylaktisk effekt af 5-ASA	28
5.3.2 Budesonid til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn	28
5.3.3 Immunosuppressiva til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn	28
5.3.4 Infliximab til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn	29
5.3.5 Antibiotika til remissionsbevarende behandling ved kirurgisk induceret remission af morbus Crohn	30
5.4 Behandling med infliximab ved aktiv fistulerende morbus Crohn	30
<b>6 Kirurgisk behandling af colitis ulcerosa</b>	<b>31</b>
6.1 Generelt	31
6.2 Total kolektomi ved akutte operationer.	31
6.3 Øvre og nedre aldersgrænse for pouchkirurgi.	31
6.4 Aflastende ileostomi ved pouchkirurgi	32
6.5 Probiotisk behandling af pouchitis	32
6.6 Ileorektal anastomose	33

<b>7</b>	<b>Kirurgisk behandling af morbus Crohn</b>	<b>34</b>
7.1	Generelt	34
7.2	Nydiagnosticeret sygdom	34
7.3	Intraabdominale abscesser	35
7.4	Enteriske fistler	35
7.5	Stenoser	35
7.6	Recidiv	36
7.7	Perianal sygdom	37
7.8	Colon-Crohn	38
<b>8</b>	<b>Cancerprofylakse</b>	<b>39</b>
8.1	Generelt	39
8.2	Colitis ulcerosa og kolorektal cancer	39
8.3	Morbus Crohn og gastrointestinal cancer	40
8.4	Medicinsk behandling og cancerrisiko ved inflammatorisk tarmsygd	40
<b>9</b>	<b>Reproduktion og inflammatorisk tarmsygd</b>	<b>42</b>
9.1	Generelt	42
9.2	Aktiv sygdom ved konception og under graviditet: Risiko for føtale komplikationer	42
9.3	Graviditets indflydelse på risikoen for recidiv af IBD	43
9.4	Effekten af kolektomi, pouchanlæggelse og tyndtarmsresektion på fertiliteten hos kvinder med inflammatorisk tarmsygd	43
9.5	Vaginal fødsel og perianale komplikationer hos kvinder med morbus Crohn	44
9.6	Fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygd	45
9.7	Den medicinske behandling og sygdomsaktivitetens indflydelse på fertiliteten hos mænd med inflammatorisk tarmsygd	45
9.8	Medicinudskillelse i modermælk	46
<b>10</b>	<b>Ernæring og inflammatorisk tarmsygd</b>	<b>47</b>
10.1	Forekomst og vurdering af underernæring	47
10.2	Vitamin- og mineralstatus	48
10.3	Ernæringsterapi	48
10.4	Effekt af ernæringsterapi med henblik på sygdomsremission hos voksne med morbus Crohn	49
10.5	Laktoseintolerans	49
10.6	Kostrestriktioner for patienter med stenose, ileostomi, jejunostomi og pouch	49
10.7	Udvikling af osteoporose hos patienter med inflammatorisk tarmsygd	50
<b>11</b>	<b>Sygeplejemæssige aspekter af inflammatoriske tarmsygdomme</b>	<b>51</b>
11.1	Specialistsygeplejersker og inflammatorisk tarmsygd	51
11.2	Systematisk undervisning og inflammatorisk tarmsygd	51
11.3	Rygnings effekt på inflammatorisk tarmsygd	51
11.4	Inflammatorisk tarmsygd og zoneterapi/akupunktur	52
	<b>Ordlister og forkortelser</b>	<b>53</b>
	<b>Litteratursøgning</b>	<b>56</b>
	<b>Litteraturliste</b>	<b>57</b>

# Introduktion

Udarbejdelse af referenceprogrammer er et redskab til gennem en systematisk gennemgang af litteraturen at sammenfatte al tilgængelig viden vedrørende et velafgrænset fagområde eller en sygdom og omsætte denne viden til anbefalinger, der er brugbare i den daglige patientbehandling, således at kvaliteten af sundhedsydelserne kan udvikles. De opstillede anbefalinger graderes efter styrken af evidensen for effekten af de anbefalede tiltag. Et referenceprogram er således en systematisk beskrivelse af de elementer, som på grundlag af dokumenteret viden bør indgå i undersøgelse, behandling, og forebyggelse af en bestemt sygdom eller et kompleks af symptomer, i dette tilfælde kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation – ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) anvender en dokumenteret og systematisk metode til at udarbejde referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer", som kan findes på SfR's hjemmeside: [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr).

Referenceprogrammet er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR. Arbejdsgruppen afholdt sit første møde i februar 2005. Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne af landet og fra både universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært de involverede lægelige specialer, sygeplejersker og diætister.

Arbejdsgruppen har baseret sit arbejde på strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførelse af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur er vurderet, således at Cochrane-review, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder er tillagt det højeste evidensniveau, *Ia*. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau *Ib* etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling, som bygger på et internationalt anerkendt system<sup>1</sup>. En aktuel dansk version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium<sup>2</sup>.

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B

Publikationstype	Evidens	Styrke
”Case-control”-undersøgelse Diagnostisk test (indirekte, nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden har arbejdsgruppen formuleret en række anbefalinger. Anbefalingerne er som regel baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering har arbejdsgruppen tillagt anbefalingerne en styrke graderet fra A til D. Arbejdsgruppen har nedgraderet en anbefaling, såfremt der var metodologiske mangler ved de anvendte forskningsresultater (fx fra A til B, hvis der kun ligger et enkelt randomiseret, kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population el.lign.). En sådan nedgradering vil være markeret med en \*. Endelig har arbejdsgruppen – hvis den har ønsket at understrege et godt klinisk tip, som der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et ✓ markeret en anbefaling, som den opfatter som god klinisk praksis. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes, at der godt kan angives høj evidens for negative fund. Det vil fx ses, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man **ikke** anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat.

***Graderingen A, B, C og D går ikke på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.***

Arbejdsgruppen har været støttet af Sekretariatet for Referenceprogrammer, der har stillet en lægefaglig og en sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteraturvurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m. Der blev afholdt en offentlig national høring over et udkast til referenceprogrammet i København den 31. august 2006, hvorefter referenceprogrammet har været underkastet uafhængigt peer review.

Der bør tages stilling til behov for opdatering af referenceprogrammet 2-3 år efter offentliggørelsen, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør omfattende ændringer i anbefalingerne.



## Resumé af anbefalinger

- B** Hos mange IBD patienter vil UL-, MR- og CT-scanning kunne give vigtig supplerende information om udbredelse, sygdomsaktivitet, stenoser og ekstramurale forandringer (IIb).
- C** CT-scanning og UL-scanning er ligeværdige til diagnostik af intraabdominale komplikationer ved morbus Crohn (III).
- B** Optimal vurdering af mistænkte perianale komplikationer ved morbus Crohn opnås ved en kombination af klinisk vurdering i generel anæstesi og endoskopisk ultralydscanning og/eller MR-scanning (IIb).
- C** Kapselendoskopi kan give et højt diagnostisk udbytte hos visse patienter med mistænkt morbus Crohn i tyndtarmen (III).
- A** Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa bør primært behandles med lokal 5-ASA 1 g/dag i mindst fire uger (Ia).
- A** Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa, hos hvem lokal 5-ASA-behandling ikke har effekt eller er kontraindiceret, kan behandles med lokal glukokortikoid (Ia).
- A** Patienter med proctosigmoiditis i remission kan som recidivprofylakse behandles med lokal 5-ASA (Ia).
- A** Peroral 5-ASA eller, hvis det tåles, salazopyrin anbefales til behandling af mild til moderat aktiv ekstensiv colitis ulcerosa (Ia).
- C\*** Ved utilstrækkelig effekt af 5-ASA kan aktiv colitis ulcerosa behandles med peroral glukokortikoid (prednisolon) mindst 40 mg/dag (Ib).
- B\*** Infliximab synes at kunne inducere remission og virke remissionsbevarende ved behandling af moderat til svær colitis ulcerosa (Ib).
- C\*** Effekten af leukocytaferesebehandling ved aktiv colitis ulcerosa er uafklaret (Ib).
- A** Peroral 5-ASA eller salazopyrin kan anvendes til recidivprofylakse ved ekstensiv colitis ulcerosa (Ia).
- B\*** Azathioprin 2-2,5 mg/kg/dag og 6-mercaptopurin 1-1,5 mg/kg/dag kan anvendes til recidivprofylakse ved colitis ulcerosa (Ib).
- A** Methotrexat 12,5 mg/uge har ingen dokumenteret recidivprofylaktisk effekt ved behandling af colitis ulcerosa (Ib).
- A** Den primære medikamentelle behandling af svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid (Ib).

- C** Ufraktioneret heparin som monoterapi har ingen dokumenteret effekt ved behandling af svær colitis ulcerosa (III).
- B\*** Faste og parenteral ernæring synes ikke at påvirke sygdomsforløbet ved svær colitis ulcerosa (Ib).
- A** Antibiotika påvirker ikke remissionsraten ved svær colitis ulcerosa behandlet med højdosis glukokortikoid (Ib).
- B\*** Hos enkelte patienter med svær colitis ulcerosa kan behandling med ciclosporin A forsøges ved utilstrækkeligt respons på højdosis steroid (Ib).
- B\*** Infliximab synes at kunne inducere remission ved behandling af svær colitis ulcerosa (Ib).
- B\*** Salazopyrin kan anvendes til behandling af mild aktiv colonlokaliseret morbus Crohn (Ib).
- A** 5-ASA 4 g/dag har ingen dokumenteret klinisk remissionsinducerende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).
- A** Systemisk glukokortikoid har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn (Ib).
- A** Budesonid 9 mg dagligt har remissionsinducerende effekt ved behandling af mild til moderat aktiv ileocaecal morbus Crohn. Det er mindre effektivt end prednisolon ved sværere sygdom, men giver færre bivirkninger (Ia).
- A** Methotrexat 25 mg i.m. ugentligt i 16 uger har remissionsinducerende effekt ved behandling af kronisk steroidafhængig morbus Crohn (Ib).
- A** Azathioprin 2-2,5 mg/kg og 6-mercaptopurin 1,5 mg/kg dagligt har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn. Monoterapi med thiopuriner kan ikke anbefales, fordi effekten ofte først indtræder efter måneder (Ia).
- A** En enkelt infusion infliximab har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn (Ib).
- B\*** Metronidazol 10 eller 20 mg/kg dagligt peroralt kan inducere klinisk respons ved behandling af aktiv morbus Crohn, mens ciprofloxacin 1 g dagligt peroralt kan inducere klinisk remission. Anvendelsen af antibiotika er imidlertid begrænset af en række bivirkninger (Ib).
- A** 5-ASA har ingen sikker remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med medikamentelt induceret remission af morbus Crohn (Ia).
- A** 5-ASA har ingen dokumenteret remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med kirurgisk induceret remission af morbus Crohn (Ib).
- A** Budesonid har ingen remissionsbevarende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).

- A** Methotrexat har remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med morbus Crohn, der har opnået remission med methotrexat, men bør reserveres til patienter, der enten ikke har haft effekt af eller er intolerante over for thiopuriner (Ib).
- A** Azathioprin har remissionsbevarende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).
- B\*** Postoperativ profylakse med thiopuriner hos patienter med morbus Crohn kan overvejes (Ib).
- B\*** Infusion med infliximab hver 8. uge kan anvendes til remissionsbevarende behandling af patienter med morbus Crohn, der har responderet på infliximab ved aktiv sygdom (Ib).
- A** Imidazolpræparater påbegyndt senest en uge efter resektion har remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med kirurgisk induceret remission af morbus Crohn, både hvad angår klinisk og endoskopisk recidiv, men behandlingen er forbundet med en del bivirkninger (Ib).
- A** Infliximab 5 mg/kg har effekt ved behandling af fistulerende morbus Crohn (Ib).
- D** Forværring af svær colitis ulcerosa under medicinsk behandling samt perforation og toksisk megacolon behandles med akut operation omfattende kolektomi, ileostomi og efterladt rectumstump (IV).
- D** Ileo-J-pouch-anal anastomose kan anlægges hos børn og unge med tilfredsstillende resultat (IV).
- D** Ileo-J-pouch-anal anastomose kan anlægges hos patienter over 55 år med tilfredsstillende resultat (IV).
- B\*** Indikationen for aflastende ileostomi ved pouchkirurgi må bero på en individuel vurdering (Ib).
- B\*** VSL-3 og Lactobacillus rhamnosus kan have effekt både ved profylakse og ved behandling af kronisk pouchitis, men præparaterne er ikke kommercielt tilgængelige (Ib).
- C** Anlæggelse af ileorektal anastomose synes generelt ikke at have nogen plads inden for behandlingen af colitis ulcerosa (III).
- C** Morbus Crohn-patienter med lang symptomvarighed og evt. ledsagende komplikationer i form af stenose, fistler eller ekstraintestinale manifestationer kan have fordel af primær kirurgisk behandling frem for primær medicinsk behandling (III).
- C** Ved intraabdominal absces hos patienter med morbus Crohn er der ved kirurgisk drænage med tarmresektion lavere recidivfrekvens og mindre risiko for senere kirurgisk intervention end ved konservativ behandling med perkutan drænage og medicinsk behandling (III).

- B** Symptomgivende enteriske fistler hos patienter med morbus Crohn behandles primært kirurgisk. Medicinsk behandling anvendes som ”*bridge to surgery*” ved postoperative fistler (IIa).
- B** Recidivfrekvensen ved staplet side to side-anastomose hos patienter med morbus Crohn er lavere end ved andre former for anastomose (IIa).
- C** Korte endoskopisk tilgængelige og isolerede strikturer kan forsøges behandlet med hydrostatisk ballondilatation (III).
- C** Ved strikturer af op til 20 cm’s længde er komplikationer, morbiditet og recidiv efter strikturplastik den samme som ved konventionel tarmresektion (III).
- C** Strikturplastik hos patienter med morbus Crohn er mulig ved strikturer af op til 60 cm’s længde hos selekterede patienter, hvor der er risiko for udvikling af korttarmssyndrom (III).
- C** Der er ingen diagnostiske undersøgelser, der sikkert kan afgøre, om et evt. recidiv hos patienter med morbus Crohn er betinget af fibrose eller af inflammation (III).
- B** Ved kirurgisk behandling af morbus Crohn er recidivfrekvensen den samme ved strikturplastik som ved konventionel resektion (IIa).
- B** Fistulotomi er en acceptabel procedure ved subkutane fistler hos patienter med morbus Crohn. Transsfinkteriske og komplekse fistler dræneres med setonsutur forud for definitiv kirurgi (IIa).
- C** Anlæggelse af en ”advancement flap” er hovedprincippet ved definitiv kirurgisk behandling af perianale fistler ved morbus Crohn (III).
- C** Setonligaturer kan anvendes til langtidsbehandling for at give patienten vedvarende drænage (III).
- B** Udsigten til at kunne få lagt en aflastende stomi tilbage for patienter med Crohn-colitis og/eller svær perianal sygdom er ringe (IIa).
- B** Proktokolektomi hos patienter med morbus Crohn er forbundet med en høj komplikationsfrekvens (IIa).
- C** Ved Crohn-colitis uden rektal eller perianal sygdom kan resektion være indiceret i udvalgte tilfælde (III).
- B** Der er ikke evidens for, at der med de nuværende undersøgelsesmodaliteter skal foretages rutinemæssig overvågningskoloskopi på patienter med colitis ulcerosa (IIa).
- B** Der er øget risiko for gastrointestinal cancer hos patienter med morbus Crohn (IIa).

- B** Hos patienter med colitis ulcerosa og samtidigt forekommende primær skleroserende cholangitis bør den recidivprofylaktiske behandling suppleres med ursodiol (IIb).
- B** Sygdomsaktivitet på konceptionstidspunkt og under graviditet øger risikoen for en for tidlig fødsel og intrauterin væksthæmning, hvorfor kvinder med inflammatorisk tarmsygdom bør planlægge graviditet under remission (IIb).
- C** Let sygdomsaktivitet hos gravide patienter med colitis ulcerosa kan behandles med 5-ASA-præparater (III).
- C** Moderat til høj sygdomsaktivitet hos gravide med inflammatorisk tarmsygdom kan behandles med glukokortikoid (III).
- D** Azathioprinbehandling kan fortsætte under graviditet (IV).
- D** Kvinder med pouch og uhonoreret graviditetsønske efter et år kan tilbydes IVF-behandling (IV).
- C** Kvinder med inaktiv perianal morbus Crohn kan anbefales vaginal fødsel, men endelig stillingtagen bør ske i samråd med obstetriker (III).
- C** Vaginal forløsning øger ikke risikoen for perianale komplikationer ved morbus Crohn (III).
- D** Der er ikke evidens for nedsat fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom (IV).
- B** Ved mistanke om nedsat fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom tilrådes ophør med salazopyrinbehandling og i stedet behandling med rene 5-ASA-præparater (IIb).
- D** Mænd kan fortsætte med azathioprinbehandling under reproduktionsperioden (IV).
- C** Ammende kvinder kan fortsætte amningen under prednisolon-, 5-ASA- og azathioprinbehandling (III).
- D** Patienter med inflammatorisk tarmsygdom bør have vurderet deres ernæringsstatus ved indlæggelsen og den efterfølgende kontrol (IV).
- C** Patienter med morbus Crohn kan have nedsat indtagelse af vitaminer og mineraler i forhold til anbefalinger for raske. Patienterne kan have vitaminmangel uden kliniske symptomer og uden at være klinisk underernærede (III).
- B** Diætistvejledning synes at øge indtagelsen af næringsstoffer hos patienter med morbus Crohn (IIb).
- C** Enteral ernæringsterapi hos svært syge patienter med morbus Crohn synes at øge vægten og mængden af kropsprotein (III).

- B** Enteral ernæring til svært syge patienter med colitis ulcerosa giver færre komplikationer relateret til ernæringsterapi og færre postoperative komplikationer end parenteral ernæring (IIa).
- A** Steroidbehandling har større remissionsinducerende effekt end aminosyre-diæt, peptiddiæt og sondeernæringspræparater baseret på helprotein ved behandling af voksne patienter med morbus Crohn. Der er ingen forskel på effekten af de forskellige enterale ernæringsformer (Ia).
- C** Patienter med morbus Crohn og diarree bør undersøges for laktoseintolerans (III).
- A** Patienter med inflammatorisk tarmsygdom har øget risiko for udvikling af osteoporose (Ib).
- C\*** En specialistsygeplejerske har formentlig en gavnlig effekt på kvaliteten af plejen af den voksne patient med inflammatorisk tarmsygdom (IIb).
- C\*** Systematisk tilrettelagt undervisning kan have en gavnlig effekt på indlæggelsesfrekvensen og patientens mestringsevne og tilfredshed med sygdomsinformationen (Ib).
- A** Patienter med morbus Crohn bør ophøre med tobaksrygning (Ib).

# 1 Indledning

## 1.1 Baggrund

Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (på engelsk inflammatory bowel disease, forkortet IBD) omfatter i dette referenceprogram colitis ulcerosa (på engelsk ulcerative colitis forkortet UC) og morbus Crohn (på engelsk Crohn's disease, forkortet CD).

Sygdommenes incidens og prævalens er steget gennem de seneste 20 år. I Danmark er incidensen af UC således fordoblet til 17 og incidensen af CD firedoblet til 10 pr. 100.000 indbyggere pr. år<sup>3</sup>. Det samlede antal patienter med IBD i Danmark er ca. 25.000.

Årsagerne til sygdommene er ikke endeligt afklaret, men en vigtig faktor er et uhensigtsmæssigt immunologisk respons på lumenale faktorer i tarmen hos genetisk disponerede personer<sup>4</sup>. Sygdommene debuterer ofte hos yngre med aldersmaksimum mellem 20 og 30 år. Tværsnitsundersøgelser viser, at ca. 50% på et givet tidspunkt er i klinisk remission, 25% har moderat sygdomsaktivitet, og 25% har betydelig sygdomsaktivitet<sup>5,6</sup>.

Diagnostik og behandling af IBD fordrer et nært samarbejde mellem radiologer, patologer, medicinere, kirurger og obstetrikere. Sygdomskontrol er afgørende for deltagelse i uddannelsesforløb, opretholdelse af normal arbejdsevne og et velfungerende socialt liv. I modsat fald har sygdommene i sværere tilfælde alvorlige konsekvenser i form af tab af arbejdsevne, et marginaliseret socialt liv samt øget risiko for komplikationer.

Målet med behandlingen er således at minimere gastrointestinale symptomer såsom diarre, mavesmerter og vægttab og at forhindre udvikling af komplikationer. Dette sikres ved effektiv medicinsk behandling samt ved at vælge det optimale tidspunkt for kirurgisk behandling hos en betydelig del af patienterne. Der skal endvidere sikres en normal ernæringstilstand.

## 1.2 Formål

Formålet med dette referenceprogram er gennem en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for billeddiagnostiske undersøgelser og medicinsk og kirurgisk behandling af IBD og på baggrund heraf at opstille en række anbefalinger til diagnostik, behandling og forebyggelse af IBD samt anbefalinger i forhold til reproduktionsperioden, cancerprofylakse, ernæring og patientuddannelse.

## 1.3 Afgrænsning

Referenceprogrammet dækker voksne patienter med UC og CD. Diagnostik og behandling af ekstraintestinale manifestationer er ikke belyst.

## 1.4 Målgruppe

Referenceprogrammets målgruppe er fagpersoner i sundhedssektoren, som undersøger, behandler og rådgiver patienter med IBD. Ikke-sundhedsfagligt uddannede personer, der måtte have interesse i at læse programmet, henvises til ordlisten for forklaring af medicinske fagudtryk.



## 2 Billeddiagnostiske undersøgelser af patienter med inflammatorisk tarmsygdom

### 2.1 Transabdominal ultralydscanning, CT-scanning og MR-scanning versus ileokoloskopi og røntgenundersøgelse af tyndtarmen hos patienter med mistænkt inflammatorisk tarmsygdom

Der foreligger en del kontrollerede, blinde og velgennemførte undersøgelser med uselektede prospektive og konsekutive patienter (i enkelte undersøgelser er der dog selektion af patientmaterialet) med erkendt eller mistænkt IBD<sup>7-10</sup>. I undersøgelserne indgik hovedsageligt patienter med CD. Undersøgelserne belyser med af-tagende hyppighed brugen af UL-scanning med og uden kontrast, MR-scanning (inklusive MR-kolografi), CT-scanning i form af CT-enteroklyse og helikal CT samt scintigrafiske metoder. Sammenligningsgrundlaget er næsten uden undtagelse ileokoloskopi, og der synes at være en god overensstemmelse, hvad angår anvendeligheden af UL og MR. Resultaterne er muligvis blevet bedre over de senere år, og undersøgelserne er mere velgennemførte. Med ileokoloskopi som reference opnår man i flere af undersøgelserne en sensitivitet på 90-95% med en lidt lavere specificitet for identifikation af inflammation, der oftest identificeres ved fund af vægfor-tykkelse, og næsten lige så høje værdier med hensyn til identifikation af stenoser.

**B** Hos mange IBD-patienter vil UL-, MR- og CT-scanning kunne give vigtig supplerende information om udbredelse, sygdomsaktivitet, stenoser og ekstramurale forandringer (IIb).

### 2.2 Diagnostisk udbytte af CT- og ultralydscanning af abdomen hos patienter med kendt morbus Crohn og mistænkt intraabdominal komplikation

Der foreligger kun få undersøgelser af god metodologisk kvalitet, der belyser denne problemstilling, og der er generelt designmæssige problemer<sup>11</sup>. Der er dog god overensstemmelse mellem de enkelte undersøgelser, og man finder en høj sensitivitet ved UL- og CT-scanning i forhold til diagnostik af abscesser og stenoser samt i mindre grad fistler. Der synes ikke at være evidens for, at CT er bedre end UL ved diagnostik af intraabdominale komplikationer til CD.

**C** CT-scanning og UL-scanning er ligeværdige til diagnostik af intraabdominale komplikationer ved morbus Crohn (III).

### 2.3 MR-scanning og endoskopisk ultralydscanning hos morbus Crohn-patienter med mistænkt perianal komplikation

Den metodologiske kvalitet af de foreliggende undersøgelser er god for en enkelt undersøgelse<sup>12</sup> og mindre god for de øvrige<sup>13,14</sup>. I undersøgelsen af Schwartz et al. vurderedes prospektivt og i et blindet design 34 patienter med endoskopisk ultralydscanning, MR-scanning og undersøgelse i generel anæstesi<sup>12</sup>. Nøjagtighed (accuracy) var for alle tre metoder over 85%, og ved en kombination af to ud af tre undersøgelser opnåedes der en nøjagtighed ved diagnostikken af perianale fistler på 100%.

- B** Optimal vurdering af mistænkte perianale komplikationer ved morbus Crohn opnås ved en kombination af klinisk vurdering i generel anæstesi og endoskopisk ultralydscanning og/eller MR-scanning (IIb).

### 2.4 Kapselendoskopi versus tyndtarmspassage hos patienter med mistænkt morbus Crohn

Der foreligger kun én undersøgelse, hvor man i et blindet design har gennemført sammenligning mellem kapselendoskopi og tyndtarmspassage hos patienter med mistænkt CD (tilbagevendende mavesmerter og/eller vægttab eller kronisk diarre)<sup>15</sup>. I undersøgelsen, der omfattede 20 patienter, undersøgte også værdien af CT-enteroklyse. Det diagnostiske udbytte var ca. 35% ved de radiologiske procedurer og 70% ved kapselendoskopi. Kapselendoskopi giver en bedre vurdering af udbredelsen af CD i tyndtarmen end konventionel tyndtarmspassage. Der er imidlertid endnu ikke nogen guldstandard for definitionen af CD ved kapselendoskopi.

- C** Kapselendoskopi kan give et højt diagnostisk udbytte hos visse patienter med mistænkt morbus Crohn i tyndtarmen (III).

## 3 Medicinsk behandling af mild til moderat aktiv colitis ulcerosa

### 3.1 Generelt

Behandlingen af UC afhænger blandt andet af sygdommens udbredelse og sværhedsgrad. Hvis tarmsygdommen kun har udbredelse fra rectum til venstre fleksur, kan den behandles lokalt med klyksma. Hvis der ikke er sygdom proksimalt for rectum, er sygdommen tilgængelig for behandling med suppositorier. Ved gennemgangen af behandlingen af UC er afsnittet derfor inddelt i ”distal colitis” og ”ekstensiv colitis”. Endvidere er hvert af de to afsnit opdelt i behandling af aktiv sygdom og recidivprofylakse. Behandlingen af svær UC omtales i et særskilt afsnit. Der er i de inkluderede studier generelt store forskelle mellem de valgte effektmål.

### 3.2 Distal colitis ulcerosa

Distal colitis er ikke en klart defineret entitet. Denne term inkluderer proctitis, proctosigmoiditis og venstresidig colitis. Afgrænsningen af distal colitis sættes oftest ved venstre fleksur (flexura lienalis) eller 50-60 cm fra anus.

#### 3.2.1 Aktiv sygdom

##### 3.2.1.1 5-aminosalicylsyre (5-ASA, mesalazin)

Der foreligger et stort antal randomiserede, kontrollerede undersøgelser, og de, som er publiceret op til 1997<sup>16</sup> og 1998<sup>17</sup>, er vurderet i to metaanalyser. Begge undersøgelser konkluderer, at lokal 5-ASA har effekt ved behandling af distal UC. Ved sammenligning med effekten af lokal glukokortikoid findes der bedre effekt af 5-ASA end af glukokortikoid på alle målbare parametre: symptomatisk, endoskopisk og histologisk<sup>16,17</sup>. Maksimal effekt opnås tilsyneladende ved en dosis på 1 g/dag, og der er ingen dosisrespons ved øgning af daglig dosis<sup>18</sup>. Remission opnås hos ca. 1/3 efter to uger og hos ca. 2/3 efter fire uger. Der er ikke påvist signifikante forskelle i klinisk respons på de forskellige 5-ASA-præparater.

**A** Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa bør primært behandles med lokal 5-ASA 1 g/dag i mindst fire uger (Ia).

##### 3.2.1.2 Lokal glukokortikoidbehandling

Lokal glukokortikoidbehandling af distal UC blev først rapporteret i 1956<sup>19</sup>, og flere forskellige typer af glukokortikoider er siden forsøgt anvendt, herunder: prednisolon, hydrokortison, prednison, methylprednisolon, budesonid, beclometason, betamethason og tixocortol pivalat<sup>16</sup>. Rektalt administrerede glukokortikoider har en signifikant bedre effekt end placebo ved behandling af aktiv distal UC. Effekten af nyere glukokortikoider, herunder budesonid, svarer til effekten af lokalbehandling med prednisolon eller hydrokortison, men antallet af bivirkninger er mindre<sup>16,20</sup>.

- A** Patienter med aktiv distal colitis ulcerosa, hos hvem lokal 5-ASA-behandling ikke har effekt eller er kontraindiceret, kan behandles med lokal glukokortikoid (Ia).

### 3.2.2 Recidivprofylakse

Uden recidivprofylakse er der en risiko for recidiv af sygdommen på 70-80% i løbet af det efterfølgende år<sup>17</sup>.

#### 3.2.2.1 5-ASA

Recidiv af sygdommen kan mindskes ved lokalbehandling med 5-ASA<sup>17</sup>. Der synes at være dosisrespons i intervallet 500 mg x 3 ugentligt til 400 mg x 2 dagligt. Således fandt man i en placebokontrolleret undersøgelse, hvor der blev givet en 5-ASA-dosis på 1 g suppositorium x 3 ugentligt, ingen statistisk signifikant effekt efter et år hos 95 patienter<sup>21</sup>. Bedst effekt er rapporteret i et lille RCT, hvor 5-ASA-suppositorier 400 mg x 2 dagligt gav en etårs recidivfri rate på 92% mod 21% i kontrolgruppen<sup>22</sup>. En god recidivprofylaktisk effekt fandtes også i en nyere, placebokontrolleret undersøgelse af 65 patienter behandlet med 500 mg 5-ASA-suppositorium til natten. Den gennemsnitlige tid til næste tilbagefald var 158 dage i placebogruppen mod 453 dage i 5-ASA-gruppen, og der var signifikant reduktion i recidivfrekvensen i 5-ASA-suppositoriegruppen både efter et og to år<sup>23</sup>.

- A** Patienter med proctosigmoiditis i remission kan som recidivprofylakse behandles med lokal 5-ASA (Ia).

### 3.3 Ekstensiv colitis ulcerosa

Ved ekstensiv UC forstås her sygdom, som har en proksimal udbredelse, der indtager mindst en del af colon transversum. Denne del af colon kan ikke sikkert nås med lokalbehandling (klyksma), hvorfor oral eller parenteral behandling er nødvendig.

#### 3.3.1 Aktiv sygdom

##### 3.3.1.1 5-ASA

5-ASA i ren form eller som pro-drug i form af salazopyrin, balsalazid eller olsalazin er det medikament, som i længst tid er indgået i behandlingen af UC. Salazopyrin blev introduceret i 1942 og de nyere 5-ASA-præparater i 1980'erne. Der foreligger et stort antal placebokontrollerede undersøgelser, som er samlet i en meta-analyse fra 2003<sup>24</sup>. Analysen bygger på 20 RCT indeholdende i alt 2.082 patienter. Såvel 5-ASA som salazopyrin har en signifikant remissionsinducerende effekt ved behandling af UC i forhold til placebo. Der er en OR på 0,51 for remission for placebo versus 5-ASA. Der er dosiseffekt af 5-ASA i intervallerne <2 g, 2-3 g og >3 g, og 5-ASA har signifikant færre bivirkninger end salazopyrin<sup>24</sup>.

- A** Peroral 5-ASA eller, hvis det tåles, salazopyrin anbefales til behandling af mild til moderat aktiv ekstensiv colitis ulcerosa (Ia).

#### 3.3.1.2 Glukokortikoid

Glukokortikoid blev introduceret til behandling af UC i 1950'erne. Der foreligger to tidlige placebokontrollerede studier af effekten af glukokortikoidbehandling, et med cortison<sup>25</sup> og et med prednison<sup>26</sup>. Begge viste signifikant effekt af glukokortikoidbehandling, og i et lidt senere studie<sup>27</sup> påvistes der et dosisrespons for oral prednison i intervallet 20-60 mg. Der foreligger ikke senere placebokontrollerede undersøgelser, men ud fra ikke-placebokontrollerede undersøgelser kan det konkluderes, at glukokortikoid inducerer remission hos 60-73%, og at man kan forvente remission hos over 65% ved doser på mindst 40 mg/dag<sup>28</sup>.

**C\*** Ved utilstrækkelig effekt af 5-ASA kan aktiv colitis ulcerosa behandles med peroral glukokortikoid (prednisolon) mindst 40 mg/dag (Ib).

#### 3.3.1.3 Infliximab

Ved manglende effekt af 5-ASA, kortikosteroid eller immunmodulerende behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin hos patienter med moderat til svær colitis ulcerosa kan biologiske lægemidler have effekt. Infliximab (IFX), der er et kimært monoklonalt antistof mod tumornekrosefaktor (TNF-alfa), viste i to RCT (ACT 1 og ACT 2) signifikant større effekt end placebo, når det gælder induktion af remission og bevarelse af remission i op til 54 uger<sup>29</sup>. Der indgik 364 patienter i hvert studie<sup>29</sup>. Patienter med moderat til svær UC trods behandling med kortikosteroid (mindst 40 mg dagligt i to uger) alene eller i kombination med azathioprin eller 6-mercaptopurin kunne deltage i ACT 1-studiet. I ACT 2-studiet var også 5-ASA-behandling mulig. Klinisk respons fandtes efter otte uger hos 69% af patienter behandlet med IFX 5 mg/kg (NNT=3), hos 61% behandlet med IFX 10 mg/kg (NNT=4) og hos 37% i placebogruppen.

Remissionsbevarende effekt af IFX efter 54 uger fandtes hos 34% behandlet med IFX 5 mg/kg, hos 35% behandlet med IFX 10 mg/kg og hos 17% i placebogruppen (NNT=4). IFX-behandling var forbundet med bedre heling af mucosa og større sandsynlighed for at kunne undvære kortikosteroidbehandling. Hyppigheden af bivirkninger var af samme størrelse i IFX-grupperne som i placebogruppen. Kolektomiraten blev dog ikke anført. Flere studier er ønskværdige, specielt af behandlingsstrategien ved behov for remissionsbevarende behandling ved colitis ulcerosa, hvor kirurgisk behandling er kurativ.

**B\*** Infliximab synes at kunne inducere remission og virke remissionsbevarende ved behandling af moderat til svær colitis ulcerosa (Ib).

#### 3.3.1.4 Leukocytaferese

Ved leukocytaferese ledes patientens blod gennem en søjle, hvorved det renses for leukocytter. Metoden er udviklet og primært undersøgt i Japan. Der er publiceret nogle ukontrollerede samt en enkelt kontrolleret undersøgelse med 19 patienter<sup>30</sup>. I leukocytaferesegruppen bedredes 8/10 og i kontrolgruppen 3/9 i løbet af fem ugers behandling, hvilket var statistisk signifikant. Der er ikke oplysninger om eventuelle forskelle i indtagelsen af immunosuppressiva, 5-ASA eller prednisolon mellem de to grupper, kun at en sådan behandling havde været stabil i mindst fire uger før start på studiet.

**C\*** Effekten af leukocytaferesebehandling ved aktiv colitis ulcerosa er uafklaret (Ib).

### 3.3.2 Recidivprofylakse

#### 3.3.2.1 5-ASA

I 2002 forelå der en metaanalyse, som demonstrerede en recidivprofylaktisk effekt af såvel 5-ASA som salazopyrin ved behandling af UC<sup>24</sup>. Analysen bygger på 16 kontrollerede undersøgelser med i alt 2.479 patienter. Ved sammenligning af 5-ASA med placebo (fem studier) fandtes der en OR på 0,47 og et NNT på 6. Sammenligning af effekten af salazopyrin med effekten af 5-ASA tydede på en bedre effekt af salazopyrin (Ia). Ved sammenligning af bivirkningsprofilerne fandtes det noget overraskende, at 5-ASA-produkterne havde en højere bivirkningsprocent end salazopyrin. Her er der dog ikke skelnet mellem de enkelte 5-ASA-præparater, og en høj rapporteret bivirkningsprocent ved olsalazin vejer tungt i analysen.

**A** Peroral 5-ASA eller salazopyrin kan anvendes til recidivprofylakse ved ekstensiv colitis ulcerosa (Ia).

#### 3.3.2.2 Immunmodulatorer

##### *Azathioprin og 6-mercaptopurin*

Der foreligger flere RCT af behandling med azathioprin til recidivprofylakse ved UC. I en undersøgelse fra England var der ingen forskel på frekvensen af recidivfrihed efter 12 måneder efter hhv. azathioprin og placebo<sup>31</sup>. I en anden engelsk undersøgelse blev 79 patienter, som havde indtaget azathioprin i mindst seks måneder, og som havde været i remission i mindst to måneder, randomiseret til azathioprin eller placebo<sup>32</sup>. Efter 12 måneder var 64% af patienterne i azathiopringruppen fortsat recidivfri mod 41% i placebogruppen ( $p < 0,01$ ).

Kombinationen af azathioprin plus olsalazin versus azathioprin plus placebo er undersøgt i et græsk studie, hvor recidivraterne ved de to behandlinger var identiske efter et år<sup>33</sup>.

I en indisk undersøgelse blev 35 patienter randomiseret til en kombination af salazopyrin og azathioprin eller salazopyrin og placebo<sup>34</sup>. Efter 12 måneder var 77% i azathiopringruppen og 45% i placebogruppen recidivfri ( $p < 0,05$ ). Denne undersøgelse tyder således på, at salazopyrin plus azathioprin har bedre recidivprofylaktisk effekt end salazopyrin alene. Hvorvidt azathioprin alene har bedre eller ringere recidivprofylaktisk effekt end 5-ASA alene, er kun undersøgt i et lille studie på 25 patienter<sup>35</sup>, hvor der ikke påvistes nogen forskel.

**B\*** Azathioprin 2-2,5 mg/kg/dag og 6-mercaptopurin 1-1,5 mg/kg/dag kan anvendes til recidivprofylakse ved colitis ulcerosa (Ib).

##### *Methotrexat*

Methotrexat har kun været forsøgt anvendt til recidivprofylakse ved UC i én publiceret, kontrolleret undersøgelse<sup>36</sup>. I alt 67 patienter fik enten methotrexat 12,5 mg/uge eller placebo oralt. Man fandt ingen signifikant forskel på recidivfrekvensen i de to grupper efter ni måneder.

**A** Methotrexat 12,5 mg/uge har ingen dokumenteret recidivprofylaktisk effekt ved behandling af colitis ulcerosa (Ib).

## 4 Medicinsk behandling af svær colitis ulcerosa

### 4.1 Steroidbehandling

Den medikamentelle behandling af svære tilfælde af UC består af højdosis glukokortikoid i en dosis, der svarer til 1,0-1,5 mg prednisolon pr. kilo legemsvægt<sup>37, 38</sup>, men egentlige dosis-respons-studier findes ikke. Hos svært syge patienter vælges ofte parenteral administration, men der er ikke i litteraturen evidens for, at dette bidrager til en forøget remissionsrate sammenlignet med peroral administration, ligesom der heller ikke er evidens for, at samtidig behandling med 5-ASA eller glukokortikoidholdige klysmata påvirker behandlingsresultatet.

- A** Den primære medikamentelle behandling af svær colitis ulcerosa er højdosis glukokortikoid (Ib).

### 4.2 Lavmolekylære hepariner

Colitis ulcerosa kan ledsages af tromboemboliske komplikationer, hvorfor profylaktisk behandling med lavmolekylære hepariner kan anvendes. Heparinbehandling givet som monoterapi giver anledning til en lavere remissionsrate end behandling med methylprednisolon og kan derfor ikke anbefales til remissionsinducerende behandling<sup>39</sup>. Der mangler dog studier, som sammenligner effekten af hepariner og steroid vs. steroid som monoterapi.

- C** Ufraktioneret heparin som monoterapi har ingen dokumenteret effekt ved behandling af svær colitis ulcerosa (III).

### 4.3 Ernæring

Værdien af faste og parenteral ernæring ved svær UC er kun sparsomt belyst. Der foreligger et enkelt RCT, som har vurderet effekten af faste og parenteral ernæring vs. oral ernæring hos patienter med svær UC behandlet med intravenøst glukokortikoid<sup>40</sup>. Der kunne ikke påvises nogen effekt på remissionsraten af faste og parenteral ernæring, om end dette regime synes at nedsætte defækationsfrekvensen. Studiet kan dog kritiseres for et relativt lille antal inkluderede patienter med deraf følgende ringe teststyrke.

- B\*** Faste og parenteral ernæring synes ikke at påvirke sygdomsforløbet ved svær colitis ulcerosa (Ib).

### 4.4 Antibiotika

Antibiotisk behandling i form af metronidazol eller ciprofloxacin påvirker ikke sygdomsforløbet hos patienter med svær UC behandlet med højdosis steroid<sup>41, 42</sup>. Behandling med antibiotika kan således kun anbefales, såfremt bakterielle komplikationer mistænkes.

- A** Antibiotika påvirker ikke remissionsraten ved svær colitis ulcerosa behandlet med højdosis glukokortikoid (Ib).

#### 4.5 Ciclosporin A

Patienter med svær UC og utilstrækkeligt respons på højdosis glukokortikoidbehandling bør som hovedregel kolektomeres. Hos patienter, som modsætter sig kolektomi, eller hvor der måtte være kontraindikationer imod indgrebet, kan behandling med ciclosporin A forsøges. Denne behandling kan også komme på tale ved svære førstegangsudbrud af sygdommen. Lichtiger et al. påviste således i et randomiseret studie, at ciclosporin A i en dosis på 4 mg/kg legemsvægt indgivet samtidigt med højdosis glukokortikoid gav anledning til remission hos 9/11 patienter i modsætning til 0/9 patienter behandlet alene med højdosis glukokortikoid. Alle patienter havde forud for randomiseringen haft behandlingssvigt på trods af behandling med glukokortikoid i 7-10 dage<sup>43</sup>.

Ciclosporin givet som monoterapi synes at have samme remissionsinducerende effekt som methylprednisolon<sup>44</sup>. Dette studie kan dog kritiseres for at anvende en relativt lav dosis af methylprednisolon på 40 mg. Dosis af ciclosporin A synes at kunne nedsættes til 2 mg/kg legemsvægt uden tab af behandlingseffekt<sup>45</sup>. De potentielt alvorlige komplikationer til behandling med ciclosporin A sammenholdt med den høje kolektomirerate ved opfølgende undersøgelser betyder, at man bør være forbeholden over for behandlingen.

- B\*** Hos enkelte patienter med svær colitis ulcerosa kan behandling med ciclosporin A forsøges ved utilstrækkeligt respons på højdosis steroid (Ib).

#### 4.6 Infliximab

Mindre studier indikerer, at infliximab (IFX) synes at kunne inducere remission ved svær UC<sup>46,47</sup>. Dette bekræftes i et studie af Järnerot et al., hvor patienter med glukokortikoidbehandlet svær UC blev randomiseret til IFX eller fortsat glukokortikoidbehandling. Kolektomiraten blandt de IFX-behandlede var 7/24 vs. 14/21 blandt de placebobehandlede patienter<sup>48</sup>. Der er dog rejst metodologisk kritik imod studiet, idet patienter, som ikke primært blev randomiseret til IFX-behandling, havde mulighed for senere rerandomisering, hvilket medførte to patientpopulationer med forskellig sygdomsaktivitet iblandt de IFX-behandlede patienter. Behandlingseffekten var størst hos patienter, som havde den laveste sygdomsaktivitet. Flere studier er derfor ønskværdige.

- B\*** Infliximab synes at kunne inducere remission ved behandling af svær colitis ulcerosa (Ib).



## 5 Medicinsk behandling af morbus Crohn

Vurdering af sygdomsaktiviteten ved morbus Crohn er kompleks. I RCT er det nu standard, at sygdomsaktiviteten måles ved Crohn disease activity index (CDAI)<sup>49</sup>. Klinisk remission defineres som en CDAI-score på mindre end 150. I RCT defineres klinisk respons som en reduktion af CDAI på mindst 70 point.

### 5.1 Medicinsk behandling af patienter med aktiv morbus Crohn

#### 5.1.1 5-ASA-præparater

##### 5.1.1.1 Salazopyrin

Effekten af salazopyrin er undersøgt i to store valide undersøgelser. I National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS)<sup>50</sup>, hvor man undersøgte effekten af azathioprin, prednisolon og salazopyrin (1g/15 kg og op til 5 g/dag) i 17 uger, var der ingen forskel på effekten af salazopyrin og placebo. I European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) sammenlignede man 6-methylprednisolon, salazopyrin (3 g dagligt), placebo og en kombination af salazopyrin og 6-methylprednisolon<sup>51</sup> på ni forskellige effektparametre, bl.a. CDAI, død pga. CD og behov for kirurgi. Effekten af salazopyrin var bedre end effekten af placebo, men dårligere end effekten af 6-methylprednisolon og kombinationen af 6-methylprednisolon og salazopyrin.

**B\*** Salazopyrin kan anvendes til behandling af mild aktiv colonlokaliseret morbus Crohn (Ib).

##### 5.1.1.2 Rent 5-ASA

Singleton et al.<sup>52</sup> påviste en effekt af 5-ASA hos 310 patienter med recidiv af CD. Det primære effektmål var ændring i CDAI, og patienter behandlet med 5-ASA 4 g dagligt havde et fald i CDAI-score på 72 vs. 21 i placebogruppen ( $p < 0,01$ ). De tilsvarende remissionsrater efter 16 uger var 43% og 18% (NNT=4). I Hanauers og Strömbergs metaanalyse<sup>53</sup> af 16 ugers remissionsinducerende behandling af CD med 5-ASA 4 g dagligt i tynd- og eller tyktarm indgik der foruden (52) to ikke publicerede RCT med hhv. 150 og 310 patienter. Faldet i CDAI var hverken signifikant eller klinisk relevant. I en ITT-analyse reducerede behandling med 5-ASA 4 g dagligt CDAI-scoren med 18 point i forhold til placebo, hvilket dog ikke har nogen klinisk betydning.

**A** 5-ASA 4 g dagligt har ingen dokumenteret klinisk remissionsinducerende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).

#### 5.1.2 Behandling med systemisk glukokortikoid ved aktiv morbus Crohn

Glukokortikoidbehandling har i mange år udgjort hjørnestenen i behandlingen af aktiv CD, hvilket er belyst i to placebokontrollerede undersøgelser, NCCDS<sup>51</sup> og ECCDS<sup>50</sup>. I NCCDS fik patienter med aktiv CD (CDAI: 150-450) 0,5-0,75 mg/kg prednison/dag i 17 uger. Effekten af prednison var betydeligt bedre end effekten af placebo, idet hhv. 60% og 30% af patienterne opnåede og forblev i remission over 17 uger (NNT=3). ECCDS viste, at 6-methylprednisolon var bedre end placebo.

- A** Systemisk glukokortikoid har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn (Ib).

### 5.1.3 Budesonid til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn

Effekten af budesonid til remissionsinducerende behandling af CD er opgjort i et Cochrane-review fra 2005 med to studier (n=324)<sup>54</sup>. Budesonid 9 mg dagligt i otte uger var bedre end placebo (NNT=5). Der er kun publiceret én undersøgelse (n=174), der sammenligner 9 mg budesonid dagligt med 4 g mesalazin dagligt<sup>55</sup>. Flere patienter i budesonidgruppen end i mesalazingruppen opnåede klinisk remission (69% vs. 45%, NNT=4). Fem kontrollerede undersøgelser (n= 667) har belyst effekten af budesonid vs. prednisolon og fandt, at budesonid var mindre effektivt end prednisolon (NNT =12). I en metaanalyse fra 2002 var der ikke forskel på effekten af budesonid og prednisolon ved behandling af patienter med mild til moderat aktiv CD. Budesonidbehandling giver ikke flere bivirkninger end placebo<sup>56</sup> og færre bivirkninger end prednisolon.

- A** Budesonid 9 mg dagligt har en remissionsinducerende effekt ved behandling af mild til moderat aktiv ileocaecal morbus Crohn. Budesonid er mindre effektivt end prednisolon ved svær sygdom, men giver færre bivirkninger (Ia).

### 5.1.4 Immunosuppressiva til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn

#### 5.1.4.1 Methotrexat

Et Cochrane-review fra 2004 har identificeret fem RCT, der har vurderet effekten af behandling med methotrexat, men pga. store forskelle i patientkarakteristika og forsøgsdesign undlod man at analysere data samlet<sup>57</sup>. I tre af undersøgelserne var der ingen forskel mellem effekten af lavdosis peroral methotrexat (MTX) og af kontrolmedicin. I en undersøgelse sammenlignedes patienter, der fik MTX 25 mg i.m./uge i tre måneder efterfulgt af MTX 25 mg peroralt i tre måneder, med en kontrolgruppe, der fik azathioprin 2 mg/kg/dag i seks måneder<sup>58</sup>. Der var ingen forskel i klinisk remission (CDAI<150) efter tre eller seks måneder. I det femte RCT fik 141 kronisk steroidafhængige patienter med aktiv CD enten MTX 25 mg i.m. en gang ugentligt i 16 uger eller placebo<sup>59</sup>. Der var bedre effekt af MTX end af placebo, idet 39% vs. 19% trådte i klinisk remission (NNT= 5). Der var dog betydeligt flere i MTX-gruppen, der udgik pga. bivirkninger.

- A** Methotrexat 25 mg i.m. ugentligt i 16 uger har remissionsinducerende effekt ved behandling af kronisk steroidafhængig morbus Crohn (Ib).

#### 5.1.4.2 Azathioprin og 6-mercaptopurin

I et Cochrane-review fra 2000 indgik der otte RCT (n=425), der vurderede effekten af behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin, hvoraf de fem inkluderede patienter med aktiv sygdom, og tre havde flere terapeutiske arme<sup>60</sup>. Der var en betydelig variation i inklusionskriterierne og i de primære effektparametre (steroidbesparende effekt og klinisk respons). Azathioprin (2-2,5 mg/kg/dag) blev anvendt i fem af undersøgelserne, mens der i tre undersøgelser anvendtes 6-mercaptopurin (1,5 mg/kg/dag). Thiopurinerne havde større effekt end placebo, henholdsvis 54% og 33% (NNT=5). Både azathioprin og 6-mercaptopurin var hver for sig bedre end placebo med en OR på henholdsvis 2,04 (CI 1,24-3,35) og 3,10 (CI 1,55-6,21). Mediantiden for effekten af 6-MP var tre måneder. I Cochrane-reviewet var effek-

ten størst i gruppen, der var behandlet i mere end 17 uger. Bivirkninger førte til behandlingsophør hos 9,3% vs. 2,3% (NNH=14).

- A** Azathioprin 2-2,5 mg/kg/dag og 6-mercaptopurin 1,5 mg/kg/dag har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn. Monoterapi med thiopuriner kan ikke anbefales, fordi effekten ofte først indtræder efter måneder (Ia).

#### 5.1.5 Infliximab til remissionsinducerende behandling af morbus Crohn

Patienter, der ikke har haft effekt af vanlig antiinflammatorisk behandling, eller som har oplevet betydelige bivirkninger, især af glukokortikoider, kan ofte profitere af behandling med infliximab (IFX). Intravenøs IFX har dog en høj bivirkningsprofil og kan give anledning til tidlige og sene infusionsreaktioner og til reaktivering eller udvikling af tuberkulose og andre opportunistiske infektioner. Behandling med IFX er derfor kontraindiceret hos patienter med pågående infektion<sup>61</sup>. Endvidere kan IFX forværre en eksisterende hjerteinsufficiens<sup>61-63</sup>.

Effekten af en enkelt dosis intravenøs IFX (5, 10 eller 20 mg/kg) er vurderet i et 12-ugers RCT med 108 patienter med aktiv CD og en CDAI-score på 220-400<sup>62</sup>. 65% i IFX-grupperne vs. 17% i placebogruppen havde klinisk respons (fald i CDAI på 70 eller derover). 33% i IFX-grupperne gik efter fire uger i klinisk remission (CDAI <150) mod 4% i placebogruppen (NNT=4)<sup>62</sup>. Efter 12 uger var responsraten hhv. 41% og 12%. Tilsvarende remissionsrater blev opnået i den åbne del af ACCENT 1-studiet<sup>63</sup>.

- A** En enkelt infusion med infliximab har remissionsinducerende effekt ved behandling af aktiv morbus Crohn (Ib).

#### 5.2 Antibiotikabehandling af aktiv morbus Crohn

Metronidazol og ciprofloxacin har været afprøvet ved CD. Flere undersøgelser er ikke-placebokontrollerede<sup>64</sup> eller belyser effekten af antibiotika sammen med anden antiinflammatorisk terapi<sup>65</sup>. Der foreligger en lidt større RCT (n=105) fra 1991, hvor metronidazol 10 eller 20 mg/kg dagligt var bedre end placebo til at inducere klinisk respons, men ikke til at inducere remission<sup>66</sup>. Effekten var især bedre ved colonaffektion. Ciprofloxacin er lige så effektivt som 5-ASA-præparater med en responsrate på ca. 50% efter seks ugers behandling (n=40)<sup>67</sup>. Desuden er det vist, at ciprofloxacin 1 g dagligt kan inducere klinisk remission (CDAI <150) efter seks måneder<sup>68</sup>.

- B\*** Metronidazol 10 eller 20 mg/kg dagligt peroralt kan inducere klinisk respons ved behandling af aktiv morbus Crohn, mens behandling med ciprofloxacin 1 g dagligt peroralt kan inducere klinisk remission. Anvendelsen af antibiotika er imidlertid begrænset af en række bivirkninger (Ib).

## 5.3 Recidivprofylakse ved morbus Crohn

### 5.3.1 Recidivprofylaktisk effekt af 5-ASA

#### 5.3.1.1 5-ASA-behandling af patienter med medikamentelt induceret remission

Metaanalyserne af Steinhart<sup>65</sup> og Messori<sup>69</sup>, der inkluderede hhv. ti og ni RCT, viste en recidivprofylaktisk effekt af 5-ASA (OR=0,63 (CI 0,5-0,79) og OR=0,47 (CI 0,33-0,67)). I metaanalysen af Camma (ti RCT, n=1.371) fandtes der en bedre effekt af 5-ASA end af placebo med en absolut risikodifference på -6,3% (CI -10,4 - -2,1%)<sup>70</sup>. Effekten ophørte dog efter restriktion til studier, der alene inkluderede patienter med medikamentelt induceret remission. Den absolutte risikoreduktion på 6,3% (NNT=15) er dog af begrænset klinisk effekt. I et nyligt Cochrane-review indgik der syv RCT af mindst seks måneders varighed (n=897)<sup>71</sup>. Der var dog stor heterogenitet i studierne, og hvis der tages hensyn til dette, var der ingen effekt af 5-ASA i forhold til placebo.

- A** 5-ASA har ingen sikker remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med medikamentelt induceret remission af morbus Crohn (Ia).

#### 5.3.1.2 5-ASA-behandling af patienter med kirurgisk induceret remission

I et europæisk RCT fik 318 patienter enten 5-ASA 4 g eller placebo dagligt postoperativt i 18 måneder<sup>54</sup>. Der var ingen forskel på recidivraterne eller reoperationsraterne ved de to behandlinger.

- A** 5-ASA har ingen dokumenteret remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med kirurgisk induceret remission af morbus Crohn (Ib).

### 5.3.2 Budesonid til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn

Kane et al. har i en metaanalyse vist, at budesonid ikke har større remissionsbevarende effekt end placebo ved behandling af CD, hvad enten remissionen blev opnået et medicinsk eller kirurgisk<sup>56</sup>.

- A** Budesonid har ingen remissionsbevarende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).

### 5.3.3 Immunosuppressiva til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn

#### 5.3.3.1 Methotrexat

To kontrollerede undersøgelser belyser den profylaktiske effekt af MTX. Peroral MTX 15 mg/ugentligt i op til et år (n=28) havde ingen statistisk signifikant effekt på recidivfrekvensen i forhold til placebo (43% vs. 80%)<sup>72</sup>. I den anden undersøgelse blev patienter, der opnåede remission efter 16-24 ugers behandling med MTX 25 mg i.m. ugentligt, randomiseret til enten MTX 15 mg i.m. ugentligt (n=40) eller placebo (n=36)<sup>59</sup>. Efter 40 ugers behandling var 65% af patienterne i MTX-gruppen og 39% af patienterne i placebogruppen i remission (CI 4,4-47,8%; NNT=4).

- A** Methotrexat har remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med morbus Crohn, der har opnået remission med methotrexat (Ib), men bør reserveres til patienter, der enten ikke har haft effekt af eller er intolerante over for thiopuriner.

#### 5.3.3.2 Azathioprin

Et opdateret Cochrane-review inkluderer fem RCT (n=319) kun omfattende azathioprin, hvoraf to indbefattede patienter med CD i remission<sup>73</sup>. Et af disse var et seponeringstudie af azathioprin hos patienter i azathioprin-induceret remission. De tre øvrige studier havde arme med både remissionsinducerende og remissionsbevarende behandling. Behandlingsvarigheden var seks til 24 måneder. Metaanalysen viste, at azathioprin var bedre til at holde patienter i remission end placebo (67% vs. 52%, NNT=7). Effektiviteten af azathioprin kunne næsten firedobles ved en dosisøgning fra 1 til 2,5 mg/kg/dag; Det var muligt at reducere steroidforbruget hos patienter i behandling med azathioprin vs. placebo med 87% vs. 53% (NNT=3). Der var dog flere patienter i azathiopringrupperne end i placebogrupe-erne, der udgik pga. bivirkninger (NNH =19).

- A** Azathioprin har remissionsbevarende effekt ved behandling af morbus Crohn (Ia).

#### 5.3.3.3 6-mercaptopurin og azathioprin til remissionsbevarende behandling ved kirurgisk induceret remission

Der er publiceret to RCT af thiopurinbehandling efter kirurgisk induceret remission. Hanauer fandt, at der var flere endoskopiske recidiver hos patienter, der fik 6-MP 50 mg dagligt, end hos patienter, der fik placebo eller 5-ASA (hhv. 64% vs. 63% vs. 43%). Undersøgelsen er blevet kritiseret for, at der var flere kliniske end endoskopiske recidiver, og at kun 57/131 fuldførte undersøgelsen, og for den lave dosis af 6-MP<sup>74</sup>. I en anden ikke-blindet, men randomiseret undersøgelse blev azathioprin 2 mg/kg/dag sammenlignet med mesalazin 3 g dagligt i 24 måneder, men der fandtes ingen forskel på raterne af kliniske og endoskopiske recidiver<sup>58</sup>.

- B\*** Postoperativ profylakse med thiopuriner hos patienter med morbus Crohn kan overvejes (Ib).

#### 5.3.4 Infliximab til remissionsbevarende behandling af morbus Crohn

Effekten af vedligeholdelsesbehandling med IFX er belyst i ACCENT I-studiet hos patienter med aktiv CD og et CDAI på 220-400 (n=573)<sup>63</sup>. Ved evaluering to uger efter én dosis IFX 5 mg/kg optrådte der klinisk respons (CDAI-reduktion >70, totalscorereduktion >25%) hos 58%. Disse blev randomiseret til fortsat IFX 5 eller 10 mg/kg eller placebo hver 8. uge i 46 uger. Studiet kan kritiseres for ikke at anføre patientkarakteristika i de tre randomiseringsgrupper. Undersøgelsen viste, at IFX-behandlede patienter bevarede dette respons længere end patienter, der havde fået placebo (46 vs. 19 uger). Et senere defineret effektmål var antallet af primære respondere i uge 2, der fortsat var i remission i uge 30. Efter 30 uger var der flere i remission i begge IFX-grupper end i placebogruppen (hhv. 39%, 45% og 21%; OR=2,7). Den absolutte risikoreduktion ved IFX 5 mg/kg i forhold til placebo var 18% (39% - 21%) (NNT=6). Kirurgisk behandling af morbus Crohn bør fortsat overvejes som et vigtigt alternativ.

- B\*** Infusion med infliximab hver 8. uge kan anvendes til remissionsbevarende behandling af patienter med morbus Crohn, der har responderet på infliximab ved aktiv sygdom (Ib).

#### 5.3.5 Antibiotika til remissionsbevarende behandling ved kirurgisk induceret remission af morbus Crohn

I et RCT af effekten af behandling med ornidazol i 12 måneder senest en uge efter tarmresektion var der færre kliniske recidiver blandt ornidazolbehandlede end i placebogruppen (8% vs. 38%). Der var flere patienter, der udgik af ornidazolgruppen end af placebogruppen<sup>75</sup>. Lignende resultater blev opnået med tre måneders metronidazolbehandling sammenlignet med placebo, startet senest en uge efter tarmresektion. Der var færre endoskopiske og kliniske recidiver efter metronidazol, men også flere bivirkninger.

- A** Imidazolpræparater påbegyndt senest en uge efter resektion har remissionsbevarende effekt ved behandling af patienter med kirurgisk induceret remission af morbus Crohn, både hvad angår klinisk og endoskopisk recidiv, men behandlingen er forbundet med en del bivirkninger (Ib).

#### 5.4 Behandling med infliximab ved aktiv fistulerende morbus Crohn

Fistulerende sygdom optræder hos 20-40% af patienter med CD, og den medicinske behandling af fistulerende sygdom er ofte utilstrækkelig. Infusion med IFX 5 eller 10 mg/kg til tiden nul, to og seks uger hos patienter (n=94) med mindst tre måneder varende, secernerende, altovervejende perianale fistler havde en bedre effekt end placebo, når det gjaldt ophør af sekretion fra mere end halvdelen af de secernerende fistler hos den enkelte patient ved to konsekutive besøg (68%, 56% og 26%; NNT=2,5)<sup>76</sup>. Dette effektmål er dog diskutabelt. Komplet fistellukning ved to konsekutive besøg sås også hyppigere ved IFX-behandling (55%, 38% og 13%; NNT=4).

I ACCENT II-studiet fik 306 patienter med altovervejende perianale fistler primært åben behandling med IFX 5 mg/kg til tiden nul, to og seks uger<sup>77, 78</sup>. Setontråde anlagt før inklusion i undersøgelsen blev seponeret i 2. uge. Hos 69% af patienterne var der effekt af behandlingen i uge 10 og uge 14 i form af ophørt sekretion fra mere end 50% af de secernerende fistler. Disse blev randomiseret til infusion med enten IFX 5 mg/kg eller placebo hver 8. uge i 54 uger, og tiden til ophør af klinisk respons var hhv. 40 og 14 uger. Komplet respons efter 54 uger med ophørt sekretion fra alle fistler hos den enkelte patient blev opnået hos 36% og 19% i hhv. IFX-gruppen og placebogruppen (NNT=6).

- A** Infliximab 5 mg/kg har effekt ved fistulerende morbus Crohn (Ib).

## 6 Kirurgisk behandling af colitis ulcerosa

### 6.1 Generelt

Kirurgisk behandling af UC er primært indiceret ved medicinrefraktær, primært glukokortikoidrefraktær, sygdom. Dette viser sig ved persisterende blodig diarre, underernæring og anæmi. Endvidere er kirurgi indiceret ved betydende eller uacceptable bivirkninger ved medicinsk behandling. Planlagt operation er endvidere indiceret ved hyppig og betydende opblussen af sygdom.

Der findes enkelte absolutte indikationer, nemlig perforation, toksisk megacolon, ukontrollabel blødning samt cancerudvikling.

Både ved elektive og akutte kirurgiske indgreb er formålet at fjerne hele det sygdomsramte tarmgebet i op til tre seancer.

Igennem tiden har der været diskussion om omfanget af det kirurgiske indgreb og om tekniske detaljer omkring anastomoser samt rekonstruktion af tarmkontinuitet og tarmfunktion. I en dansk aktuel opgørelse er den kumulerede operationsrate 23% efter ti år og 31% efter 20 år fra diagnostidspunktet<sup>244</sup>. Der er kun få randomiserede kontrollerede undersøgelser af disse emner.

### 6.2 Total kolektomi ved akutte operationer.

Der har ikke i nyere tid været stillet spørgsmålstejn ved indikationen for kolektomi ved akutte operationer. Derimod har behovet for proktolektomi været til diskussion. Der findes ingen randomiserede studier, der belyser dette emne. Der findes tre arbejder af dårlig kvalitet, heraf to med et historisk materiale fra 1977 og 1989, samt de engelske og amerikanske guidelines fra 2004<sup>79, 80</sup>. I nævnte guidelines indgår CD dog med stor vægt.

- D** Forværring af svær colitis ulcerosa under medicinsk behandling samt perforation og toksisk megacolon behandles med akut operation omfattende kolektomi, ileostomi og efterladt rectumstump (IV).

### 6.3 Øvre og nedre aldersgrænse for pouchkirurgi.

Den kirurgiske standardbehandling efter proktolektomi er i dag ileo-J-pouch-anal anastomose.

Øvre og nedre aldersgrænse for indgrebet har været diskuteret gennem årene. Man har således haft forskellige strategier for hhv. børne- og voksenkirurgi. Der foreligger ikke randomiserede studier af området, men to retrospektive serier over pouchkirurgi hos børn har vist resultater, der er sammenlignelige med resultaterne blandt voksne<sup>81, 82</sup>. Tidligere har man været restriktiv med at anbefale pouchkirurgi til patienter over 55 år grundet den aldersbetingede nedsatte analsphinkterfunktion. Et

prospektivt arbejde med 122 patienter, hvori der indgik 16% patienter over 60 år, har dog vist, at det funktionelle resultat hos disse ældre patienter er på højde med resultaterne hos yngre voksne patienter<sup>83</sup>. Med tilfredsstillende resultat efter J-pouch-kirurgi menes, at patienten kan genoptage sit sociale liv som før sygdommen, højst har seks afføringer i døgnnet, kun undtagelsesvist har afføring om natten og, bortset fra natlig ”soiling”, er kontinent for både flatus og fæces.

- D** Ileo-J-pouch-anal anastomose kan anlægges hos børn og unge med tilfredsstillende resultat (IV).
- D** Ileo-J-pouch-anal anastomose kan anlægges hos patienter over 55 år med tilfredsstillende resultat (IV).

#### 6.4 Aflastende ileostomi ved pouchkirurgi

Ved anden tarmkirurgi med anastomose anvendes aflastende stomi oralt for anastomosen. Dette gøres ikke for at hindre en anastomoselækage, men for at reducere konsekvenserne af en eventuel lækage. Aflastende ileostomi har også været standard ved J-pouch-kirurgi, men der er stillet spørgsmålstejn ved denne procedure i flere retrospektive opgørelser<sup>84, 85</sup>. Der foreligger et enkelt RCT, som viser en lav, men ens, rate af septiske komplikationer, men halvdelen af patienterne med ileostomi havde stomirelaterede komplikationer<sup>86</sup>. Studiet kan dog kritiseres på en række punkter, herunder det lille antal patienter (n=45), høj eksklusionsrate (33%) samt peroperativ randomisering.

- B\*** Indikationen for aflastende ileostomi ved pouchkirurgi må bero på en individuel vurdering (Ib).

#### 6.5 Probiotisk behandling af pouchitis

Pouchitis forekommer hos op til 50% af patienter med ileo-J-pouch-anal anastomose<sup>87</sup>. Standardbehandlingen er som hidtil metronidazol og ciprofloxacin, men probiotika har påkaldt sig tiltagende interesse til både profylakse og behandling. To forskellige probiotika til peroral behandling, VSL-3 og *Lactobacillus rhamnosus* GG, synes effektive til profylakse af pouchitis op til ét år efter operation<sup>88, 89</sup>. I førstnævnte arbejde indgik 117 patienter. I observationsperioden oplevede 7% af patienterne i behandlingsgruppen og 29% i den ubehandlede gruppe pouchitis (p=0,01). I det andet RCT, hvori der indgik 2 x 20 patienter, fik 8% i den aktivt behandlede gruppe og 40% i placebogruppen pouchitis (p<0,05). Fra sidstnævnte forfattergruppe foreligger der ligeledes et andet RCT med 2 x 20 patienter behandlet for pouchitis<sup>90</sup>. I behandlingsgruppen fik 15% recidiv af pouchitis inden for en 9-måneders periode mod 100% i placebogruppen (p<0,001). Således har de engelske og amerikanske guidelines for behandling af IBD med basis i Gionchettis studie konkluderet, at VSL-3 er virksomt ved såvel profylakse som behandling af pouchitis<sup>79, 80</sup>. To andre samtidige studier har imidlertid ikke kunnet påvise nogen effekt ved brug af samme probiotika<sup>91, 92</sup>. Endvidere er der i de to arbejder af Gionchetti en påfaldende lighed mellem de to patientmaterialer, hvilket ikke er forklaret i artiklerne.



- B\*** VSL-3 og *Lactobacillus rhamnosus* kan have effekt både ved profylakse og behandling af kronisk pouchitis, men præparaterne er ikke kommercielt tilgængelige (Ib).

## 6.6 Ileorektal anastomose

Inden pouchkirurgi blev standardoperation efter kolektomi for UC, var ileorektal anastomose en hyppigt anvendt operation. Operationen er nu generelt forladt som blivende operation, idet cirka 50% af patienterne fik recidiv af sygdommen i rectum inden for en kortere årrække efter primær operation, og idet der er 6-10% risiko for udvikling af cancer i rectumstumpen<sup>93,94</sup>. En enkelt undersøgelse viser dog op til 80% overlevelse og rimelige funktionelle resultater efter anlæggelse af ileorektal anastomose hos patienter med mild UC<sup>95</sup>. Operationen kan dog anvendes som midlertidig løsning hos børn og unge, som er uafklarede omkring problematikken vedrørende nedsat fertilitet efter J-pouch-operation.

- C** Anlæggelse af ileorektal anastomose synes generelt ikke at have nogen plads inden for behandlingen af colitis ulcerosa (III).

## 7 Kirurgisk behandling af morbus Crohn

### 7.1 Generelt

Selv om den primære behandling af CD er medicinsk, vil ca. 70% af patienterne have gennemgået en eller anden form for kirurgisk behandling inden for de første ti år, efter at diagnosen er stillet<sup>96</sup>. Komplikationer i form af abscesser, stenoser og fistler er de væsentligste indikationer for kirurgisk behandling. Svigt af den medicinske behandling ved eksempelvis Crohn-colitis udgør en anden væsentlig indikation. Timingen af operation er derfor et vanskeligt emne, og litteraturen giver ikke noget entydigt svar vedrørende dette problem. Nogle er fortalere for, at kirurgisk intervention skal institueres, inden septiske komplikationer udvikles, for at mindske risikoen for alvorlige komplikationer og for at reducere morbiditet i forbindelse med kirurgi<sup>97, 98</sup>. Andre advokerer for en mere konservativ holdning for at bevare så meget tarm som muligt. I det hele taget er litteraturen over den kirurgiske behandling af CD præget af meget få randomiserede undersøgelser, og anbefalingerne er derfor primært baseret på fund i større retrospektive studier.

### 7.2 Nydiagnosticeret sygdom

Ved nydiagnosticeret ileocaecal CD var recidivfrekvensen ved medicinsk behandling 49% efter en median observationsperiode på 43 måneder sammenlignet med en recidivfrekvens på 19% efter kirurgisk behandling<sup>99</sup>. De to grupper var dog ikke helt sammenlignelige. Patienterne, der gennemgik primær kirurgisk behandling, havde sværere sygdom, og en del havde komplikationer i form af absces og intern fistel. Andre har fundet, at risikoen for senere kirurgisk intervention ved primær medicinsk behandling er afhængig af varigheden af symptomerne forud for tidspunktet, hvor diagnosen stilles, og tilstedeværelsen af stenoser og ekstraintestinale manifestationer<sup>100</sup>. I en serie med 182 patienter, der gennemgik kirurgisk behandling for ileocaecal CD på grund af svigtende medicinsk behandling (65,4%), stenose (25,9%), enterisk fistel (15,5%), perforation (9,2%), intraabdominal absces (4%) og blødning (2,9%), var den kumulerede risiko for recidiv 30,9% efter en gennemsnitlig opfølgning på 14,3 år, og recidivet var oftest anastomosenært<sup>101</sup>.

Granulomer i appendix er sjældne og udgør mindre end 0,3% hos patienter med nydiagnosticeret CD<sup>102</sup>. Patienterne præsenterer sig med smerter i højre nedre kvadrant, der tolkes som appendicit. Den endelige diagnose bliver derfor oftest først stillet efter appendektomi. CD isoleret til appendix udgør formentlig en særlig form af sygdommen, idet frekvensen af recidiv efter primær appendektomi er meget lav, også over et længere tidsforløb. Det gælder også eventuel fisteldannelse<sup>103, 104</sup>. Ved makroskopiske tegn på ledsagende inflammation af ileocaecum må der anbefales primær resektion, idet mere end 90% senere må reopereres på grund af intraktabel sygdom eller komplikationer, sammenlignet med kun 25% efter primær ileocaecal resektion<sup>105</sup>.

Ved operationskrævende tilstande forårsaget af CD, der ikke præoperativt er diagnosticeret, gælder de samme anbefalinger som ved elektiv kirurgisk behandling, men indgrebene er ofte forbundet med en høj morbiditet<sup>106</sup>.

- C** Morbus Crohn-patienter med lang symptomvarighed og evt. ledsagende komplikationer i form af stenoser, fistler eller ekstraintestinale manifestationer kan have fordel af primær kirurgisk behandling frem for primær medicinsk behandling (III).

### 7.3 Intraabdominale abscesser

Intraabdominale abscesser udvikles hos 10-30% af patienter med CD og skyldes oftest fistulerende sygdom. I behandlingen står man ofte over for valget mellem primær konservativ behandling med perkutan drænage og medicinsk behandling eller kirurgisk sanering. I en ikke-randomiseret undersøgelse af 51 patienter med intraabdominal absces var der en højere risiko for re-abscedering ved konservativ behandling (56%) end ved kirurgisk sanering og tarmresektion (kun 12%). Efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 3,75 år måtte 50% af de konservativt behandlede gennemgå kirurgisk intervention sammenlignet med 12% af de primært kirurgisk behandlede<sup>107</sup>. En anden undersøgelse viste, at under halvdelen af de intraabdominale abscesser blev fundet velegnede til perkutan drænage, og i kun halvdelen af disse tilfælde lykkedes det at foretage perkutan drænage. De resterende måtte behandles kirurgisk<sup>108</sup>.

- C** Ved intraabdominal absces hos patienter med morbus Crohn er der efter kirurgisk drænage med tarmresektion lavere recidivfrekvens og mindre risiko for senere kirurgisk intervention end ved konservativ behandling med perkutan drænage og medicinsk behandling (III).

### 7.4 Enteriske fistler

Kun de symptomgivende enteriske fistler skal behandles. Det gælder såvel de rent enteriske som de enterokutane. Den medicinske behandling har generelt ringe udsigter til at medføre helbredelse. Det gælder også for infliximabbehandling<sup>109</sup>. Den medicinske behandling kan dog være nødvendig til at forberede patienten til operation, som skal foregå relativt sent i forløbet (flere måneder) ved fistler efter tidligere kirurgi<sup>110</sup>. Den kirurgiske behandling inkluderer resektion af patologisk tarm, hvorfra fistlen udgår<sup>111</sup>. Ved operativ behandling er der en recidivrate på 16%. Laparoskopisk resektion er beskrevet hos selekterede patienter<sup>112</sup>.

- B** Symptomgivende enteriske fistler hos patienter med morbus Crohn behandles primært kirurgisk. Medicinsk behandling anvendes som ”*bridge to surgery*” ved postoperative fistler (IIa).

### 7.5 Stenoser

Den primære kirurgiske behandling af stenoser er resektion. Ved tyndtarms-Crohn er det vist, at der ikke er forskel på recidivraten ved lange og ved korte frie rektionsrande<sup>113</sup>. Histologiske tegn på inflammation svarende til resektionslinjen havde heller ingen betydning<sup>114</sup>. Anastomosen kan udføres med sutur eller stapler og anlægges som ende til ende-, side til side- eller ende til side-anastomose. Ikke-randomiserede undersøgelser har vist en lavere risiko for symptomgivende recidiv ved staplet anastomose end ved håndsyet anastomose<sup>115, 116</sup> og lavere recidivrate og

komplikationsfrekvens ved den staplede side til side-anastomose end ved de andre typer af anastomoser<sup>117, 118</sup>.

Isolerede og endoskopisk tilgængelige korte strikturer kan hos selekterede patienter behandles med hydrostatisk ballondilatation. En succesrate på op til 84% er rapporteret. Den kumulative risiko for symptomgivende recidiv ved et og fem års opfølgning er henholdsvis 36% og 60%<sup>119</sup>. De tilsvarende værdier for symptomgivende recidiv efter kirurgisk behandling er henholdsvis 26% og 43%<sup>119</sup>.

Der har været lang tradition for at behandle multiple og korte strikturer med strikturplastik for at spare tarmlængden. Strikturplastik a.m. Heineke-Mikulicz anvendes ved de korte strikturer, mens Finney-plastik anvendes ved de lidt længere strikturer. Morbiditeten og recidivfrekvensen ved strikturplastik er den samme som ved konventionel tarmresektion<sup>120</sup>. Der er ingen forskel på sygdomsfriheden ved plastik af strikturer hhv. over og under 20 cm<sup>121</sup>. Isoperistaltisk side til side-strikturplastik kan anvendes ved strikturer helt op til en længde på 60 cm og anvendes primært hos patienter med kompliceret sygdom, hvor der er risiko for udvikling af korttarmssyndrom. Fald i sygdomsaktiviteten klinisk og paraklinisk ses hos ca. to tredjedele af patienterne. Postoperative komplikationer og recidiv synes at ligge på samme niveau som ved konventionel tarmresektion<sup>122, 123</sup>. Strikturplastik er også anvendelig ved colonstrikturer med en let højere, men ikke signifikant forskellig, risiko for recidiv end ved konventionel resektion og med opnåelse af samme livskvalitet<sup>124</sup>. Risikoen for recidiv var 24% efter resektion og 36% efter strikturplastik.

- B** Recidivfrekvensen ved staplet side til side-anastomose hos patienter med morbus Crohn er lavere end ved andre former for anastomose (IIa).
- C** Korte endoskopisk tilgængelige og isolerede strikturer kan forsøges behandlet med hydrostatisk ballondilatation (III).
- C** Ved strikturer af op til 20 cm's længde er komplikationer, morbiditet og recidiv efter strikturplastik den samme som ved konventionel tarmresektion (III).
- C** Strikturplastik hos patienter med morbus Crohn er mulig ved strikturer af op til 60 cm's længde hos selekterede patienter, hvor der er risiko for udvikling af korttarmssyndrom (III).

## 7.6 Recidiv

Recidiver efter kirurgisk behandling af CD er oftest lokaliseret til anastomosen. Ved radiologisk påviselig stenose står valget mellem medicinsk eller kirurgisk behandling. Et af de centrale punkter i dette valg er, hvorvidt stenosen primært skyldes fibrose eller er et resultat af inflammation. Der er ingen af de eksisterende billeddiagnostiske eller andre parakliniske undersøgelser, der kan afgøre dette. Behandling med infliximab var effektiv med opnåelse af symptomfrihed hos ca. halvdelen af patienterne, mens 15% måtte opereres på grund af komplikationer<sup>125</sup>. Observationsperioden var dog relativt kort. Ved kirurgisk behandling af anastomose-recidiv ses der ved strikturplastik samme recidivfrekvens som ved konventionel resektion<sup>126</sup>.

- C Der er ingen diagnostiske undersøgelser, der sikkert kan afgøre, om et evt. recidiv hos patienter med morbus Crohn er betinget af fibrose eller af inflammation (III).
- B Ved kirurgisk behandling af morbus Crohn er recidivfrekvensen den samme ved strikurplastik som ved konventionel resektion (IIa).

## 7.7 Perianal sygdom

Hos ca. en tredjedel debuterer CD med perianal sygdom, og ca. to tredjedele vil på et eller andet tidspunkt udvikle perianal sygdom<sup>127</sup>. Behandlingsprincipperne svarer til behandlingen af en almindelig perianal absces<sup>128</sup>. Perianale fistler kan være primære eller sekundære til tidligere inflammation. Det hyppigste kliniske fund er en eller flere fistler efter behandling af perianal absces. Fistlerne er oftest komplekse og undersøges bedst af en erfaren kirurg med patienten i generel anæstesi, eventuelt suppleret med anal ultralydscanning eller MR-scanning<sup>12</sup>. Den subkutane fistel kan primært behandles med fistulotomi eller *lay-open*-teknik med en helingsfrekvens på 75-85%<sup>129, 130</sup>. I 29-47% af tilfældene vil fistlerne imidlertid være transsfinkteriske eller komplekse. I disse situationer vil de fleste anbefale primær anlæggelse af en løs setonsutur i fistlen for at hindre abscesdannelse og for at undgå læsion på analsfinkteren<sup>131, 132</sup>.

Setonsuturen er sjældent kurativ. Således var der i en undersøgelse blandt 23 patienter kun tre patienter, hos hvem fistlen var lukket tre år efter seponering af suturen<sup>133</sup>. Setonsuturen skal derfor nærmere betragtes som en bro til definitiv kirurgi. Den kirurgiske behandling af de transsfinkteriske og komplekse fistler er vanskelig. Principperne i behandlingen er anlæggelse af en eller anden form for ”advancement flap” af enten rektal slimhinde eller hud, eller evt. en kombination af begge suppleret med en fistulotomi. Uanset procedure er der en relativt høj recidivfrekvens på op til 50% afhængig af observationsperioden<sup>134</sup>. En setonligatur kan derfor enten betragtes som bro til forsøg på definitiv kirurgi eller anvendes som definitiv behandling med henblik på at give patienten vedvarende drænage og palliation.

Principperne i behandlingen af rektovaginale fistler adskiller sig ikke væsentligt fra de komplekse perianale fistler. Den definitive kirurgiske behandling kan være anlæggelse af en rektal eller en vaginal ”advancement flap” eller en kombination af begge<sup>135</sup>. Erfaringerne med at supplere den kirurgiske behandling af perianale fistler med immunsupprimerende medicin eller fibrinklæbere er sparsomme.

- B Fistulotomi er en acceptabel procedure ved subkutane fistler hos patienter med morbus Crohn. Transsfinkteriske og komplekse fistler dræneres med setonsutur forud for definitiv kirurgi (IIa).
- C Anlæggelse af en ”advancement flap” er hovedprincippet ved definitiv kirurgisk behandling af perianale fistler ved morbus Crohn (III).
- C Setonligaturer kan anvendes til langtidsbehandling for at give patienten vedvarende drænage (III).

## 7.8 Colon-Crohn

Aflastende stomi kan resultere i remission hos 87% af patienter med refraktær colon-Crohn og hos 83% af patienter med svær perianal CD, men på længere sigt (tre års opfølgning) får 67% af patienter med Crohn-colitis og 83% af patienter med svær perianal CD foretaget proktokolektomi eller anlagt permanent stomi<sup>136 136</sup>. Tyve år efter de første symptomer på CD er den kumulative risiko for anlæggelse af stomi 41%, og risikoen for permanent stomi er 14%. Udsigterne til at få lukket en midlertidig stomi er afhængig af en række kliniske variable. Chancen for at kunne lukke en midlertidig stomi, der er anlagt for at beskytte en anastomose eller som led i behandlingen af en anastomoselækage, er stor (ca. 75%). Er indikationen perianale fistler, rektovaginale fistler og kompliceret rektal inflammation, er chancen kun 40%<sup>137</sup>. Ved svær perianal CD er risikoen for permanent stomi 49% syv år efter sygdomsdebut. En multivariat analyse har vist, at samtidig tilstedeværelse af colon-Crohn og anal stenose er prædiktorer for permanent stomi<sup>138</sup>. Ved proktokolektomi for CD er der en høj komplikationsrate. Perianale sårproblemer forekommer hos 35%, intraabdominal sepsis hos 17%, og stomikomplikationer hos 15%. Reoperationsfrekvensen ved CD efter 5, 10 og 15 år er på henholdsvis 13%, 17% og 25%<sup>139</sup>. I udvalgte tilfælde kan colonresektion være indiceret ved Crohn-colitis. Forudsætningen for dette er ringe eller ingen sygdomsaktivitet i rectum og ingen perianal sygdom. Ca. en tredjedel vil have behov for yderligere kirurgisk behandling efter gennemsnitligt 51 måneder, og 14% vil få anlagt permanent stomi efter gennemsnitligt 23 måneder<sup>140</sup>.

- B** Udsigten til at kunne få lagt en aflastende stomi tilbage for patienter med Crohn-colitis og/eller svær perianal sygdom er ringe (IIa).
- B** Proktokolektomi hos patienter med morbus Crohn er forbundet med en høj komplikationsfrekvens (IIa).
- C** Ved Crohn-colitis uden rektal eller perianal sygdom kan resektion være indiceret i udvalgte tilfælde (III).

## 8 Cancerprofylakse

### 8.1 Generelt

Det har været en udbredt opfattelse, at IBD og især UC er forbundet med en forøget risiko for at udvikle kolorektal cancer og en øget dødelighed. Denne opfattelse har været baseret på ældre undersøgelser, der ofte ikke er populationsbaserede og derfor behæftet med metodologiske mangler og selektionsbias. Disse studier er næppe repræsentative og har en større andel af svære tilfælde end senere publicerede studier. Ved gennemgang af litteraturen ses der en faldende forekomst af kolorektal cancer med stigende antal publikationsår<sup>141-145</sup>. I subpopulationer er der fundet øget dødelighed pga. kolorektal cancer.

### 8.2 Colitis ulcerosa og kolorektal cancer

For patienter med UC foreligger der adskillige store (>1.000 patienter) populationsbaserede retrospektive kohorteundersøgelser, der viser, at der i forhold til baggrundsbefolkningen ikke er en øget forekomst af kolorektal cancer. Ligeledes kan der heller ikke påvises nogen overdødelighed blandt patienter med UC. Disse resultater er opnået i områder, hvor man har en fastlagt medicinsk og kirurgisk behandlingsstrategi<sup>143-148</sup>.

I *undergrupper* af patienter med UC findes en øget risiko for dysplasi/cancer. Dette er påvist hos patienter med primær skleroserende cholangitis, hvor det oftest ses hos patienter med inaktiv UC<sup>149</sup>, hos patienter med debut af sygdommen før 15-årsalderen og hos patienter med udbredt sygdom<sup>141</sup>. Der er endvidere i "case-control"-undersøgelser fundet en sammenhæng mellem sværhedsgraden af histologisk og endoskopisk påvist inflammation og risikoen for udvikling af kolorektal cancer<sup>150, 151</sup>.

Der har på baggrund af den øgede kolorektal cancer-specifikke mortalitetsrisiko (37% (24-44%)) ved UC (T. Jess, Gastroenterology, submitted) og den formodede øgede forekomst af kolorektal cancer været gennemført talrige overvågningsprogrammer (overvågningskoloskopi med biopsitagning efter en defineret sygdomsværdighed og efterfølgende kolektomi, hvis der kunne påvises dysplastiske slimhindeforandringer). Formålet med disse er at forhindre forekomst af kolorektal cancer og at redde liv. Der findes dog ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner effekten af denne strategi i forhold til ikke at udføre nogen overvågning. Der findes heller ikke randomiserede undersøgelser, hvor man har sammenlignet forskellige overvågningsprotokoller. Det er derfor vanskeligt at bedømme en eventuel positiv effekt af denne strategi i forhold til vanlig klinisk kontrol og regelmæssig medicinsk behandling.

Der foreligger et Cochrane-review over effekten af cancerovervågning på dødeligheden af kolorektal cancer ved UC og colonlokaliseret CD, der konkluderer, at der ikke foreligger evidens for, at overvågningskoloskopi forlænger overlevelsen hos patienter med ekstensiv colitis<sup>152</sup>.

- B** Der er ikke evidens for, at der med de nuværende undersøgelsesmodaliteter skal foretages rutinemæssig overvågningskoloskopi på patienter med colitis ulcerosa (IIa).

### 8.3 Morbus Crohn og gastrointestinal cancer

Der foreligger en metaanalyse og tre store populationsbaserede undersøgelser af forløbet af CD efter gængs medicinsk og kirurgisk behandling<sup>153-156</sup>, der alle peger i retning af, at patienter med CD har en forøget risiko for udvikling af kolorektal cancer (OR=2,5 (1,7-3,5) og tyndtarmscancer (ileal cancer; OR=27 (14,9-49,2)) og en overdødelighed i forhold til baggrundsbeholdningen. Man bør derfor genoverveje den fremtidige behandlings- og overvågningsstrategi for patienter med CD.

- B** Der er en øget risiko for gastrointestinal cancer hos patienter med morbus Crohn (IIa).

### 8.4 Medicinsk behandling og cancerrisiko ved inflammatorisk tarmsygdom

Der er ikke påvist nogen øget forekomst af hæmatopoietiske cancerformer hos patienter med IBD. Der er dog i enkelte publikationer påvist en marginalt forøget forekomst af myeloid leukæmi ved UC og af lymfom ved CD<sup>146, 157-162</sup>.

Azathioprin/6-mercaptopurin kan anvendes til remissionsbevarende behandling af IBD og medfører ingen øget forekomst af lymfom eller anden hæmatologisk cancer<sup>158, 160, 163</sup>.

Der er ikke påvist nogen øget forekomst af kolorektal cancer hos patienter i medicinsk behandling for IBD. Der er derimod i en metaanalyse inddragende ni undersøgelser fundet en nedsættelse af risikoen for forekomst af kolorektal cancer ved behandling med 5-ASA<sup>164</sup>. Der er endvidere påvist en dosiseffekt, således at der er påvist en effekt ved behandling med mere end 1,2 g/dag. Samme effekt er påvist i en registerbaseret undersøgelse<sup>165</sup>. Der kan dog rejses kritik af disse undersøgelser, der kan være behæftet med risiko for confounding, hvilket gør, at styrken af evidensen må nedgraderes. En mere forsigtig konklusion kan være, at brugen af 5-ASA er en indikator for bedre kompliance, og at kompliance patienter, der er i regelmæssig medicinsk behandling og klinisk kontrol ikke har en øget risiko for udvikling af kolorektal cancer. Det kan dog ikke på det foreliggende udelukkes, at der er en neoplasireducerende effekt af regelmæssig 5-ASA-behandling.

Der foreligger ingen analyser af effekten af 5-ASA-behandling ved CD til trods for den øgede forekomst af kolorektal cancer og ileumcancer.

Der er endvidere fundet en neoplasireducerende effekt af ursodiol (OR 0,18 (0,05-0,61)) ved behandling af patienter med UC og samtidigt forekommende primær skleroserende cholangitis<sup>166</sup>.



- B** Hos patienter med colitis ulcerosa og samtidigt forekommende primær skleroserende cholangitis bør den recidivprofylaktiske behandling suppleres med ursodiol (IIb).

## 9 Reproduktion og inflammatorisk tarmsygd

### 9.1 Generelt

IBD diagnosticeres hyppigst i aldersgruppen 20-30 år, og en betydelig del af patienterne vil derfor søge oplysning om og rådgivning vedrørende indflydelse af såvel sygdom som medicinsk behandling på reproduktionsperioden. Af etiske grunde foretages der ikke terapeutiske prospektive, randomiserede undersøgelser af gravide med IBD, så evidensen baserer sig alene på retrospektive data.

Reproduktionsperioden omhandler følgende aspekter: fertilitet, graviditetsforløb, fødselsmåde og -udkomme, samt efterfølgende amning. Et tæt, tværfagligt samarbejde mellem gastroenterologer, obstetrikere og undertiden kirurger er relevant i denne fase. I dette referenceprogram er visse centrale problemstillinger belyst, men derudover henvises der til Sandbjerg Guidelines ([www.dsog.dk/sandbjerg](http://www.dsog.dk/sandbjerg)) og ECCO-rapporten<sup>167</sup>.

### 9.2 Aktiv sygdom ved konception og under graviditet: Risiko for føtale komplikationer

Graviditetsudkommet hos kvinder med IBD, om hvem der dog ikke foreligger oplysninger om sygdomsaktivitet og medicinsk behandling, er belyst i flere skandinaviske populationsundersøgelser. I en svensk undersøgelse af 756 gravide med IBD fandtes en OR for en for tidlig fødsel (før 33. uge) på 1,81 (1,06-1,81)<sup>168</sup>. Der var ingen differentiering mellem CD og UC. Hyppigheden af lav fødselsvægt, hæmmet fostervækst og for tidlig fødsel steg med øget cigaretforbrug. I en undersøgelse af Baird<sup>169</sup> var OR for en for tidlig fødsel ca. 4 blandt patienter med CD, som røg tobak. I en dansk undersøgelse baseret på 1.531 graviditeter fandtes der et normalt fødselsudkomme hos kvinder med UC, bortset fra kvinder med sygdomsdebut under graviditeten<sup>170</sup>. I en tilsvarende undersøgelse af 510 graviditeter blandt mødre med CD fandtes der lavere fødselsvægt og større risiko for en for tidlig fødsel (OR=1,9 (1,0-3,9))<sup>171</sup>, men rygerstatus blev ikke evalueret.

Der er øget risiko for føtale komplikationer hos kvinder med svær aktiv CD behandlet med salazopyrin og steroid under graviditeten sammenlignet med risikoen hos IBD-patienter uden medicinsk behandling<sup>172</sup>. Fødselsudkommet i UC-gruppen og i kontrolgruppen var ens uanset steroidbehandling. Andre undersøgelser viser tilsvarende en større risiko for en for tidlig fødsel og hæmmet intrauterin vækst hos patienter med aktiv IBD under graviditeten<sup>173-176</sup>.

Azathioprin anvendes typisk til profylakse ved steroidkrævende, aggressiv sygdom, men behandling af gravide er sparsomt belyst<sup>177-180</sup>. Der er således publiceret data over ca. 100 gravide IBD-patienter behandlet med azathioprin uden fund af øget hyppighed af misdannelser<sup>177-180</sup>. På grund af det begrænsede antal observationer kan man dog ikke udelukke en øget risiko for misdannelser.

Infliximab anvendes i stigende grad til akut, steroidresistent sygdom og hos patienter med CD endvidere til profylakse ved et aggressivt sygdomsforløb, hvor anden immunmodulerende behandling ikke tåles eller er utilstrækkelig. 82 gravide patienter med CD, som havde fået infliximab og tillige anden profylaktisk medicin lige forud for konception eller i 1. trimester, fødte 68 børn, der alle var raske<sup>181</sup>. I et studie af ti kvinder, som gennem graviditeten blev behandlet med infliximab, var resultatet levendefødte børn hos alle<sup>182</sup>.

- B** Sygdomsaktivitet på konceptionstidspunkt og under graviditet øger risikoen for en for tidlig fødsel og intrauterin væksthæmning, hvorfor kvinder med inflammatorisk tarmsygdom bør planlægge graviditet under remission (IIb).
- C** Let sygdomsaktivitet hos gravide patienter med colitis ulcerosa kan behandles med 5-ASA-præparater (III).
- C** Moderat til høj sygdomsaktivitet hos gravide med inflammatorisk tarmsygdom kan behandles med glukokortikoid (III).
- D** Azathioprinbehandling kan fortsætte under graviditet (IV).

### 9.3 Graviditets indflydelse på risikoen for recidiv af IBD

Risikoen for tilbagefald under graviditet hos kvinder med CD er angivet meget varierende fra 10 til 42%, hvis sygdommen er i ro på konceptionstidspunktet<sup>173, 175, 176, 183</sup>. Hverken patienter med UC eller med CD<sup>184, 185</sup> har højere sygdomsaktivitet under graviditet end i perioden før og efter. Imidlertid er der i disse tidlige undersøgelser ikke stratificeret for rygning.

Agret opgjorde sygdomsaktiviteten før, under og efter 70 graviditeter hos kvinder med CD<sup>186</sup>. Der var ingen forskel på sygdomsaktiviteten i året før og efter graviditeten. Der var et fald i symptomerne under graviditeten blandt kvinder, som reducerede tobaksforbruget med mindst 80% eller ophørte helt, sammenlignet med kvinder, der fortsatte med et tobaksforbrug på gennemsnitligt 16 cigaretter dagligt. Kvinder med morbus Crohn tilrådes derfor at ophøre med tobaksrygning før påtænkt graviditet.

Sygdomsforløbet ved CD kan være påvirkeligt af graviditet, idet antallet af resektioner synes færrest blandt kvinder, som har født før sygdomsdebut<sup>187</sup>.

### 9.4 Effekten af kolektomi, pouchanlæggelse og tyndtarmsresektion på fertiliteten hos kvinder med inflammatorisk tarmsygdom

Op til 30% af patienter med UC bliver kolektomeret i forløbet<sup>6</sup>, mens op til 70-80% af patienter med CD gennemgår mindst én operation<sup>5</sup>. Før operation er der ikke fundet forskel på fertiliteten blandt senere opererede og uopererede patienter med UC<sup>188, 189</sup>. Derimod er antallet af postoperative fødsler reduceret til 35% af det forventede antal<sup>190</sup>.

I en canadisk undersøgelse<sup>188</sup> fandtes der en betydelig reduktion i succesraten for graviditet efter pouchanlæggelse. Man sammenlignede faktorer såsom antal operationer, komplikationer, rygning etc. hos kvinder, som blev gravide (n=37), og hos kvinder med uhonoreret graviditetsønske (n=29). Kun alder viste sig at have signifikant betydning. I en dansk/svensk undersøgelse fandtes der en tilsvarende markant reduktion af fekunditeten efter pouchanlæggelse. IVF-behandling resulterede i graviditet hos 50% af de svenske kvinder og 14% af de danske kvinder. Forskellen afspejler sandsynligvis, at der i Sverige gives tilbud om IVF-behandling tidligere end i Danmark<sup>189</sup>.

Effekten af tarmresektion på fertiliteten blandt kvinder med morbus Crohn er ikke opgjort systematisk.

**D** Kvinder med pouch og uhonoreret graviditetsønske efter et år kan tilbydes IVF-behandling (IV).

### 9.5 Vaginal fødsel og perianale komplikationer hos kvinder med morbus Crohn

Den overordnede risiko for udvikling af perianale komplikationer hos patienter med CD er angivet fra ca. 20% i populationsbaserede undersøgelser<sup>191</sup> til ca. 50% hos patienter, som er tilknyttet tertiære centre<sup>191,192</sup>. Risikoen for udvikling af perianal sygdom er størst hos patienter med kolorektal CD (92%) og mindst hos patienter med tyndtarmssygdom (12%)<sup>191</sup>. Hvorvidt vaginal forløsning øger risikoen for perianale læsioner hos kvinder med CD er kun sparsomt belyst. I en retrospektiv spørgeskemaundersøgelse blandt kvinder, som samlet havde gennemført 140 graviditeter, og hvoraf 87% havde fået foretaget episiotomi, angav 18% af kvinderne, at de havde udviklet perianale komplikationer inden for to måneder efter fødslen<sup>193</sup>. Oplysningerne blev ikke valideret.

I et velbeskrevet followupstudie deltog 40 kvinder, som gennemførte i alt 54 vaginale fødsler<sup>194</sup>. I observationsperioden på to år udviklede kun én ud af 39 kvinder nye perianale gener. Fire kvinder havde aktivitet i sygdommen på fødselstidspunktet med forværring post partum, mens 11 kvinder, som forud for graviditeten havde haft inaktive perianale læsioner, forblev inaktive post partum. Ti ud af disse 11 patienter fik foretaget episiotomi. Risikoen for at udvikle perianale komplikationer synes på baggrund heraf at være beskeden både for patienter uden tidligere perianal affektion og for patienter med tidligere affektion, som har inaktiv perianal sygdom ved partus. Hos patienter med alvorlig aktiv perianal sygdom eller med sequelae i form af ueftergiveligt perinæum vælger man de fleste steder at foretage planlagt sectio.

**C** Kvinder med inaktiv perianal morbus Crohn kan anbefales vaginal fødsel, men endelig stillingtagen bør ske i samråd med obstetriker (III).

**C** Vaginal forløsning øger ikke risikoen for perianale komplikationer ved morbus Crohn (III).

## 9.6 Fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom

Flere undersøgelser har vist, at mænd med IBD får færre børn, efter at diagnosen er stillet, end kontrolpopulationen<sup>195</sup>. Et mere validt udtryk er dog fekunditeten, defineret som chancen for konception pr. menstruationscyklus hos partneren. Et amerikansk spørgeskemastudie bekræftede, at mænd med CD fik færre børn end såvel mænd med UC som raske kontroller, hvorimod fekunditeten på 0,92-0,96 efter et år var den samme hos alle tre grupper<sup>196</sup>. Der er i studiet ingen oplysninger om medicinsk behandling eller sygdomsaktivitet i reproduktionsperioden.

Der foreligger ingen sammenlignende undersøgelser af sædkvaliteten hos mænd med aktiv sygdom og hos mænd i remission på uændret medicinsk behandling.

**D** Der er ikke evidens for nedsat fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom (IV).

## 9.7 Den medicinske behandling og sygdomsaktivitetens indflydelse på fertiliteten hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom

Mange undersøgelser har søgt at afklare, hvorledes sædkvaliteten påvirkes af medicinsk behandling. Problemstillingen er væsentlig, idet der gik 30 år, fra salazopyrinbehandlingen blev introduceret, til man erfarede, at behandlingen resulterede i nedsat sædkvalitet hos op til 85%, heraf oligospermi hos op til 70%<sup>197-200</sup>. Studierne viser en markant bedring, men ikke altid en normalisering, af sædkvaliteten ved skift fra salazopyrin til et rent 5-ASA-præparat inden for 2-3 måneder, hvilket svarer til produktionstiden for spermatozoer. At salazopyrinbehandling også har klinisk betydning for fertiliteten afspejles i, at andelen af salazopyrinbehandlede var 60% blandt ufrivilligt barnløse mænd med IBD i en populationsbaseret undersøgelse<sup>201</sup>.

Der er ikke publiceret studier om steroids mulige effekt på fertiliteten.

Den stigende anvendelse af azathioprin og 6-mercaptopurin til flerårig recidivprofylaktisk behandling af IBD har naturligt øget opmærksomheden omkring disse præparaters mulige indflydelse på sædkvaliteten. Præparaternes indflydelse på fertiliteten er ikke belyst. I et studie, som både inkluderede patienter med CD og med UC, fandtes der ingen forskel på sædkvaliteten før og under azathioprinbehandling<sup>180</sup>. Den mulige teratogene effekt af azathioprinbehandling af fædre er undersøgt i flere studier, der dog har betydelige metodologiske svagheder, herunder en inklusionstid på henholdsvis 27 år<sup>202</sup> og 47 år<sup>178</sup>, og begge med så få patienter, at der ikke opnås tilstrækkelig styrke. Individuel stillingtagen til fortsat azathioprinbehandling af mænd, som ønsker at blive fædre, er påkrævet, og en azathioprinpause indtil undfangelse er foreslået, men ikke efterprøvet<sup>203</sup>.

Undersøgelse af sædkvaliteten hos mænd med CD, som har modtaget infliximab, har i et enkelt studie vist nedsat mobilitet og antal morfologisk normale spermatozoer, men den kliniske betydning heraf er uafklaret.

**B** Ved mistanke om nedsat fertilitet hos mænd med inflammatorisk tarmsygdom tilrådes ophør med salazopyrinbehandling og i stedet behandling med rene 5-ASA-præparater (IIb).

**D** Mænd kan fortsætte med azathioprinbehandling under reproduktionsperioden (IV.)

#### 9.8 Medicinudskillelse i modermælk

Der er påvist beskeden medicinudskillelse i modermælk hos kvinder på en daglig dosis prednisolon på 40 mg eller lavere<sup>204</sup> eller en daglig dosis 5-ASA på 3 g og derunder<sup>205</sup> samt hos ammende kvinder i azathioprinbehandling på en daglig dosis på op til 200 mg (Christensen LA, Dahlerup JF, Schmiegelow K. Excretion of Azathioprine metabolites in maternal milk (Abstract). Gut 2005; Suppl 7:A45). Den kliniske betydning af disse fund er aldrig undersøgt systematisk, idet der hverken findes undersøgelser af ammefrekvensen hos mødre, som er i behandling med disse medikamina, eller opfølgning af børnene.

**C** Ammende kvinder kan fortsætte amningen under prednisolon-, 5-ASA- og azathioprinbehandling (III).

# 10 Ernæring og inflammatorisk tarm-sygdom

## 10.1 Forekomst og vurdering af underernæring

Underernæring hos IBD-patienter kan være betinget af fx sygdomsudbredelse og -intensitet, malabsorption, nedsat appetit og nedsat indtagelse af vitaminer og mineraler<sup>206</sup>, men også af en øget energiomsætning<sup>207</sup>.

Der foreligger kun få undersøgelser over omfanget af underernæring blandt patienter med IBD, og disse omfatter hovedsageligt patienter i stabil fase<sup>206, 207, 208, 208-216</sup>. Ernæringsstatus hos IBD-patienter er i case-control-undersøgelser vurderet via flere forskellige måleparametre såsom vægt, hudfoldsmål, kostindtagelse og muskelstyrke<sup>206, 207, 208, 209, 210, 215, 216</sup>.

Risikoen for sygdom og komplikationer til sygdom og behandling øges ved underernæring defineret som et body mass index (BMI) <20 eller et vægtindeks under 80%<sup>217</sup>. Patienter med CD har signifikant lavere vægt, men normalt BMI<sup>206, 207, 210</sup>, i forhold til UC-patienter og raske. Andre, ældre undersøgelser med henholdsvis 35 og 212 patienter<sup>215, 216</sup> har vist, at 44-50% af patienter med CD har et vægtindeks under 80-90% og signifikant lavere vægt end raske<sup>209, 215, 216</sup> og UC-patienter<sup>216</sup>. Den kliniske betydning af den lavere vægt er ikke vurderet.

Hos patienter med CD blev der fundet nedsatte hudfoldsmål, men hovedparten af undersøgelserne finder i forhold til de raske kontrolgrupper ingen statistisk signifikant forskel<sup>206, 208, 209</sup>. Undersøgelserne har generelt få deltagere. En større case-control-undersøgelse (n=212) fandt, at patienter med CD har signifikant lavere hudfoldsmål end raske eller patienter med UC. Samme undersøgelse viste, at især patienter med diffus tyndtarmsaffektion var mere underernærede end patienter med sygdom i colon<sup>216</sup>. En undersøgelse af 32 CD-patienter i stabil fase og med normal vægt viste, at disse havde lavere muskelstyrke<sup>206</sup> end en rask kontrolgruppe. Patienter med CD ser således ud til at have signifikant lavere vægt og mindre hudfoldsmål end patienter med UC og raske kontrolgrupper.

Der er ikke identificeret undersøgelser, som beskriver specifikke retningslinjer for vurdering af ernæringsstatus hos patienter med IBD. En undersøgelse konkluderer dog, at ernæringsstatus hos IBD-patienter bør undersøges via flere måleparametre, såsom vægt, kostindtagelse og muskelfunktion<sup>206</sup>. I forhold til vurdering af ernæringsrisikoen anbefales de gældende retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen<sup>218</sup>.

Måling af energiomsætningen med indirekte kalorimetri viste i to undersøgelser med henholdsvis 35 og 34 patienter, at patienter med IBD, hvis vægt var under deres idealvægt, havde en signifikant højere og ændret energiomsætning sammenlignet med raske og normalvægtige IBD-patienter<sup>207, 215</sup>.

- D** Patienter med inflammatorisk tarmsygdom bør have vurderet deres ernæringsstatus ved indlæggelsen og den efterfølgende kontrol (IV).

## 10.2 Vitamin- og mineralstatus

To case-control-studier med henholdsvis 79 og 32 patienter samt en kontrolleret undersøgelse med 137 patienter har vist, at CD-patienter har en lavere indtagelse af A-, C- og B12-vitamin, riboflavin, thiamin, folinsyre, kalk, fosfor og jern i forhold til anbefalingerne og i forhold til indtagelsen hos raske<sup>206, 210, 219-221</sup>. Mineral- og vitaminstatus, fx udtrykt ved D-vitamin-, zink- og jernkoncentrationen målt i serum, viser lave værdier hos underernærede og tyndtarmsopererede IBD-patienter<sup>206-212</sup>. IBD-patienter kan have vitaminmangel uden kliniske symptomer og uden at være klinisk underernærede<sup>208</sup>. Magnesium målt ved muskelbiopsi viste nedsatte værdier hos 48 ud af 87 tyndtarmsopererede CD-patienter. Alle patienter med nedsat muskelmagnesium var trætte<sup>213</sup>. Hovedparten af undersøgelserne beskriver dog ikke den kliniske betydning af vitamin- og mineralmangel.

- C** Patienter med morbus Crohn kan have nedsat indtagelse af vitaminer og mineraler i forhold til anbefalingerne for raske. Patienterne kan have vitaminmangel uden kliniske symptomer og uden at være klinisk underernærede (III).

## 10.3 Ernæringsterapi

Kun få undersøgelser beskriver effekten af ernæringsterapi til patienter med IBD.

Hos svært syge CD-patienter med store vægttab fandt en case-control-undersøgelse med 30 patienter, at sondeernæring medvirkede til signifikant øgning af vægten og mængden af kropsprotein og fedtmasse<sup>222</sup>.

Hos svært syge UC-patienter fandt man i et RCT med 44 patienter, at enteral ernæring gav færre komplikationer relateret til ernæringsterapien og færre postoperative komplikationer end parenteral ernæring<sup>223</sup>.

En kontrolleret undersøgelse med 137 patienter med CD viste, at diætistvejledning af CD-patienter over et halvt år medførte en større indtagelse af vitaminer, mineraler og makronæringsstoffer<sup>221</sup>. Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for, at ekstra tilskud af energi og protein til IBD-patienter, som gennemgår større kirurgiske indgreb, mindsker patienternes morbiditet.

- B** Diætistvejledning synes at øge indtagelsen af næringsstoffer hos patienter med morbus Crohn (IIb).
- C** Enteral ernæringsterapi hos svært syge patienter med morbus Crohn synes at øge vægten og mængden af kropsprotein (III).
- B** Enteral ernæring til svært syge patienter med colitis ulcerosa giver færre komplikationer relateret til ernæringsterapi og færre postoperative komplikationer end parenteral ernæring (IIa).



#### 10.4 Effekt af ernæringsterapi med henblik på sygdomsremission hos voksne med morbus Crohn

Der er udført en række randomiserede, kontrollerede undersøgelser af virkningen af aminosyrediæt, peptiddiæt og sondeernæringspræparater baseret på helprotein på opnåelse af sygdomsremission hos patienter med CD<sup>224-226</sup>. Et systematisk review fra 2005 baseret på i alt 17 undersøgelser blandt voksne og tre blandt børn viste, at behandling med steroid er signifikant mere effektiv (OR=0,3 (0,17-0,52) end forskellige enterale ernæringsformer<sup>226</sup>. To tidligere metaanalyser baseret på henholdsvis 16 og 15 publicerede undersøgelser blandt voksne og en blandt børn viste samme resultat<sup>224, 225</sup>. Der blev ikke fundet nogen forskel på effekten af de forskellige ernæringsformer. Generelt var der i undersøgelserne større frafald i ernæringsgrupperne.

- A** Steroidbehandling har større remissionsinducerende effekt end aminosyrediæt, peptiddiæt og sondeernæringspræparater baseret på helprotein ved behandling af voksne patienter med morbus Crohn. Der er ingen forskel på effekten af de forskellige enterale ernæringsformer (Ia).

#### 10.5 Laktoseintolerans

Patienter med IBD nævner hyppigt problemer med at tolerere mælk<sup>227, 228</sup>. Patienter med UC har ikke større risiko end raske kontroller for laktoseintolerans<sup>228, 229</sup>. Case-control-studier viser, at patologisk laktosebelastning kan påvises hos 33-49% af patienter med CD<sup>227, 229, 230</sup>. En undersøgelse har vist en høj prævalens på 49% af laktoseintolerans hos CD-patienter med høj sygdomsaktivitet uafhængig af sygdomslokaliseringen<sup>227</sup>. Andre undersøgelser viser signifikant højere prævalens af laktoseintolerans hos patienter med CD i tyndtarm end i colon<sup>229, 230</sup>.

En enkelt undersøgelse blandt 260 IBD-patienter (121 med CD og 139 med UC) har vist, at IBD-patienter med laktoseintolerans ganske som personer med laktoseintolerans uden IBD tåler små mængder laktose på 5-10 g<sup>229</sup>. Mælkeprodukter kan tilsættes laktaseenzym. Smør og ost kan frit indtages. Endvidere kan man købe laktosefri mælk.

- C** Patienter med morbus Crohn og diarre bør undersøges for laktoseintolerans (III).

#### 10.6 Kostrestriktioner for patienter med stenose, ileostomi, jejunostomi og pouch

For at mindske risikoen for udvikling af ileus tilrådes man de fleste steder kostrestriktioner for patienter med ileostomi, jejunostomi og pouch. Kostrestriktionerne er forskellige for de enkelte behandlingssteder i Danmark, men består generelt i begrænsning af fiberrige og trævlede fødevarer. Der er ikke identificeret undersøgelser, der beskriver området, og restriktionerne er således baseret på klinisk erfaring.

## 10.7 Udvikling af osteoporose hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Flere store case-control-undersøgelser<sup>231-234</sup> og et systematisk review<sup>235</sup> har undersøgt sammenhængen mellem IBD, nedsat BMD og risikoen for fraktur. Det systematiske review viste nedsat BMD både hos patienter med UC og med CD samt en ikke signifikant øget risiko for frakturer ved CD på 24% (OR=1,24, (0,94-1,64)) og ved UC på 8% (OR=1,08 (0,98-1,20))<sup>235</sup>. Der var ingen forskel på risikoen for brud hos patienter med hhv. UC og CD.

Risikofaktorer for udvikling af nedsat BMD og fraktur er: a) malabsorption af vitamin D og K samt kalk, b) inflammation, c) behandling med steroid og d) hypogonadisme<sup>235</sup>. Betydningen af de enkelte risikofaktorer er ikke undersøgt i detaljer.

- A Patienter med inflammatorisk tarmsygdom har øget risiko for udvikling af osteoporose (Ib).

# 11 Sygeplejemæssige aspekter af inflammatoriske tarmsygdomme

## 11.1 Specialistsygeplejersker og inflammatorisk tarmsygdom

Indførelse af en specialistsygeplejerske i plejen af patienter med IBD kan muligvis have en gavnlig effekt på frekvensen af hospitalsbesøg, indlæggelsestiden, patientens tilfredshed med sygdomsinformationen og den oplevede livskvalitet<sup>236</sup>. Andre har fundet en effekt efter seks måneder, som ikke kunne genfindes efter 12 måneder<sup>237</sup>. Litteraturen indeholder meget få randomiserede undersøgelser af effekten af specialistsygepleje inden for plejen af patienter med IBD. Ligeledes er de anvendte effektmål meget forskellige. Der foreligger kun få studier, hvorfor emnet bør være genstand for yderligere forskning. Endvidere bør specialistsygeplejerskens funktion og mulige interventionsmuligheder beskrives mere dybdegående.

- C\* En specialistsygeplejerske har formentlig en gavnlig effekt på kvaliteten af plejen af den voksne patient med inflammatorisk tarmsygdom (Ib).

## 11.2 Systematisk undervisning og inflammatorisk tarmsygdom

Systematisk tilrettelagt undervisning kan muligvis have en gavnlig effekt på indlæggelsesfrekvensen og patientens mestringsevne og tilfredshed med sygdomsinformationen, hvorimod livskvaliteten synes uændret eller kun kortvarigt forbedret<sup>237-239</sup>. En undersøgelse har slet ikke kunnet finde nogen effekt på livskvaliteten, måske snarere en forværring<sup>240</sup>. Der findes i det hele taget meget få randomiserede undersøgelser af systematisk tilrettelagt undervisning af patienter med IBD, og de forskellige programmer, der er beskrevet og anvendt, er meget forskellige i indhold og tyngde, hvorfor det ikke er muligt at generalisere. Området er sparsomt belyst, og undersøgelserne belyser meget forskellige former for intervention.

- C\* Systematisk tilrettelagt undervisning kan have en gavnlig effekt på indlæggelsesfrekvensen og patientens mestringsevne og tilfredshed med sygdomsinformationen (Ib).

## 11.3 Rygnings effekt på inflammatorisk tarmsygdom

Andelen af rygere er i alle undersøgelser større ved CD end ved UC<sup>241</sup> og andrager 32-68%. Retrospektive undersøgelser viser større risiko for såvel kliniske som operationskrævende tilbagefald blandt CD-patienter, som ryger (RR=1,4-4). Effekten er dosisafhængig og mest udtalt hos kvinder. I et interventionsstudie<sup>242</sup> fandt man, at patienter, som ophørte med at ryge i mindst et år, havde en signifikant lavere risiko for at få opblussen af sygdommen eller supplerende medicinsk behandling end patienter, som fortsatte med at ryge. Denne risiko var mere end halveret i forhold til rygere og svarede til risikoen hos patienter, som aldrig havde røget. Hos UC-patienter er tobaksrygning derimod associeret med et nedsat behov for medicinsk behandling. Tobaksrygning er ikke associeret med sygdomslokaliseringen, ligesom kolektomiraten ikke er sikkert forøget blandt ikke-rygende patienter med UC<sup>243</sup>.

- A Patienter med morbus Crohn bør ophøre med tobaksrygning (Ib).

#### 11.4 Inflammatorisk tarmsygdom og zoneterapi/akupunktur

Det har været arbejdsgruppens hensigt ved hjælp af fokuserede spørgsmål at undersøge effekten af zoneterapi og akupunktur på IBD. Litteratursøgningen gav få resultater, og kvaliteten af undersøgelserne har ikke kunnet anvendes til en anbefaling. Før anbefalinger kan gives, bør området være belyst gennem forskning.

# Ordliste og forkortelser

Absces: Byld

Analosphinktere: Endetarmens lukkemuskler

Anastomose: Sammensyning af to stykker tarm

5-ASA: 5-aminosalicylsyre, mesalazin

BMD: Bone mineral density. Dansk: Knoglemineraltæthed.

BMI: Body mass index.

CD: Morbus Crohn (Crohn's disease)

CDAI: Crohn's disease activity index

CT: Computer tomografi

Dysplasi: Celleforandringer, der kan være et forstadium til cancer

Ekstraintestinale symptomer: Symptomer uden for tarmsystemet

Ekstramurale: Uden for tarmen

Enteriske fistler: Fistler udgående fra tarmen

Enterokutane fistler: Fistler mellem tarmen og hudoverfladen

Flatus: Afgang af tarmluft

Fæces: Afføring

Føtal: Vedrørende fosteret

Gastrointestinal: Vedrørende mave-tarm

IBD: Inflammatorisk tarmsygdom (inflammatory bowel disease)

IFX: Infliximab

Ileo-J-pouch-anal anastomose: Kirurgisk dannelse af et reservoir (pouch) ud af det nederste stykke af tyndtarmen. Pouchen forbindes til endetarmsåbningen.

Ileokoloskopi: Kikkertundersøgelse af tyktarmen og den nederste del af tyndtarmen

Ileum: Den nederste del af tyndtarmen

Incidens: Antal nye sygdomstilfælde pr. år i en afgrænset befolkning

Inflammation: Betændelse

Intrauterin: I livmoderen

ITT-analyse: Intention-to-treat-analyse

IVF: In vitro-fertilisation

Kolektomi: Kirurgisk fjernelse af tyktarmen

Koloskopi: Kikkertundersøgelse af tyktarmen

Konceptionstidspunktet: Tidspunktet for befrugtning

6-MP: 6-mercaptopurin

MR: Magnetisk resonans

MTX: Methotrexat

Mucosa: Slimhinde

NNH: Numbers needed to harm

NNT: Numbers needed to treat

Oral: Via munden

OR: Odds ratio

Parenteral: Via blodbanen

Perianale: Omkring endetarmen

Perkutan: Gennem huden

Placebo: "Snydemedicin"

Pouch: Se Ileo-J-pouch-anal anastomose

Pouchitis. Betændelse i en pouch

Profylakse: Forebyggelse

Proktokolektomi: Kirurgisk fjernelse af tyktarmen og endetarmen

Prævalens: Antal sygdomstilfælde i en afgrænset befolkning

RCT (Randomized controlled trial): Randomiseret, kontrolleret undersøgelse

Recidiv: Tilbagefald

Rektovaginale fistler: Fistler fra endetarmen til skeden

Rectum: Endetarmen

RR: Relativ risiko

Sigmoideum: Den distale s-formede del af tyktarmen

Soiling: Inkontinens for små mængder tynd afføring eller slim

Stenose: Forsnævring

Tarmresektion: Kirurgisk fjernelse af et stykke tarm

Teratogen: Fosterskadelig

TNF: Tumornekrosefaktor

Toksisk megacolon: Kraftigt luftfyldt, betændt tyktarm

Transabdominal: Gennem bugvæggen

Transsfinkteriske fistler: Fistler, der går gennem endetarmens lukkemuskler

UC: Colitis ulcerosa (ulcerative colitis)

UL: Ultralydscanning

## Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk som beskrevet detaljeret i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer". Vejledningen kan downloades fra SfR's hjemmeside [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr)

Der er udarbejdet en søgestrategi på baggrund af klinisk relevante fokuserede spørgsmål, som indeholder emneord for population, intervention og effektmål. Søgestrategi og søgninger for de enkelte fokuserede spørgsmål kan rekvireres hos SfR.

Det er tilstræbt at tilvejebringe den bedst mulige sundhedsvidenskabelige dokumentation til besvarelse af de spørgsmål, referenceprogrammet ønsker at afdække. For at minimere bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur er det tilstræbt, at søgningen dækker et vist antal databaser.

Søgningen har som minimum dækket: The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE. I relevante tilfælde er der suppleret med søgninger i CINAHL og på internettet. Desuden er der inddraget manuel gennemgang af referencelister fra de fundne metaanalyser og systematiske oversigtsartikler.

Tidsintervallet for søgningen har været forskellig afhængigt af den aktuelle problemstilling. Søgningerne blev foretaget i forår-sommer 2005. De enkelte søgestrategier er bevaret, så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

Der er i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer, metaanalyser, systematiske oversigtsartikler, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, ikke-kontrollerede forsøg og deskriptive studier.



# Litteraturliste

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ*. 1998; 316(7139):1232-1235.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9553004&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9553004&dopt=abstract)
2. Matzen P. Evidensbaseret medicin. In: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE (eds). *Medicinsk Kompendium*. København: Munksgaard, 2004:15.
3. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: A population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18(6):601-606.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16702848&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16702848&dopt=abstract)
4. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease. Current concepts of pathogenesis and implications for therapy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2002; 48(3):215-226.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16491045&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16491045&dopt=abstract)
5. Munkholm P. Crohn's disease-occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull*. 1997; 44(3):287-302.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9233548&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9233548&dopt=abstract)
6. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull*. 1999; 46(5):400-415.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10605619&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10605619&dopt=abstract)
7. Hassan C, Cerro P, Zullo A, Spina C, Morini S. Computed tomography enteroclysis in comparison with ileoscopy in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18(2):121-125.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12548413&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12548413&dopt=abstract)

8. Madsen SM, Thomsen HS, Munkholm P, et al. Inflammatory bowel disease evaluated by low-field magnetic resonance imaging. Comparison with endoscopy, 99mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy, conventional radiography and surgery. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37(3):307-316.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11916193&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11916193&dopt=abstract)
  
9. Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of crohn's disease and detection of related small bowel strictures: A prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut.* 2002; 50(4):490-495.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11889068&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11889068&dopt=abstract)
  
10. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut.* 2004; 53(11):1652-1657.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15479688&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15479688&dopt=abstract)
  
11. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: A prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(7):1545-1555.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12873576&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12873576&dopt=abstract)
  
12. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology.* 2001; 121(5):1064-1072.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11677197&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11677197&dopt=Citation)
  
13. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg.* 1999; 86(3):360-364.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10201779&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10201779&dopt=abstract)

14. Schaefer O, Lohrmann C, Langer M. Assessment of anal fistulas with high-resolution subtraction MR-fistulography: Comparison with surgical findings. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19(1):91-98.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14696225&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14696225&dopt=abstract)
15. Eliakim R, Fischer D, Suissa A, et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(4):363-367.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12655255&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12655255&dopt=abstract)
16. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 1997; 40(6):775-781.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9245932&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9245932&dopt=abstract)
17. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(5):1263-1276.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10811338&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10811338&dopt=abstract)
18. 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(2):79-83.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9589293&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9589293&dopt=abstract)
19. Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone. *Br Med J*. 1956; (5004):1267-1272.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=13374319&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=13374319&dopt=abstract)
20. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study. U.S. budesonide enema study group. *Gastroenterology*. 1998; 115(3):525-532.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9721148&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9721148&dopt=abstract)

21. 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(2):195-199.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9536943&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9536943&dopt=abstract)
  
22. 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(9):1079-1082.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2202199&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2202199&dopt=abstract)
  
23. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. Long-term use of mesalamine (rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(7):1749-1754.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10925979&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10925979&dopt=abstract)
  
24. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3)(3):CD000543.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12917894&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12917894&dopt=abstract)
  
25. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954; 4884:375-378.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=13182220&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=13182220&dopt=abstract)
  
26. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960; 1:217-222.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=13760840&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=13760840&dopt=abstract)
  
27. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962; 5302:441-443.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=13865152&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=13865152&dopt=abstract)

28. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(2):143-149.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15233693&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15233693&dopt=abstract)
29. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353(23):2462-2476.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16339095&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16339095&dopt=abstract)
30. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: Results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(6):1362-1369.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15929771&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15929771&dopt=abstract)
31. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: Final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J.* 1974; 4(5945):627-630.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=4441827&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=4441827&dopt=abstract)
32. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ.* 1992; 305(6844):20-22.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1638191&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1638191&dopt=abstract)
33. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6):1122-1128.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15180735&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15180735&dopt=abstract)
34. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2002; 37(4):270-274.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11993510&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11993510&dopt=abstract)

35. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol.* 2003; 22(3):79-81.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12839376&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12839376&dopt=abstract)
36. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996; 110(5):1416-1421.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8613046&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8613046&dopt=abstract)
37. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955; (4947):1041-1048.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=13260656&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=13260656&dopt=abstract)
38. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, Amatruda T, Spiro H. A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. *Gastroenterology.* 1975; 69(1):91-95.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=168121&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=168121&dopt=abstract)
39. Panes J, Esteve M, Cabre E, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2000; 119(4):903-908.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11040177&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11040177&dopt=abstract)
40. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut.* 1986; 27(5):481-485.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3084344&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3084344&dopt=abstract)
41. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1986; 27(10):1210-1212.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3536677&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3536677&dopt=abstract)

42. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36(9):971-974.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11521989&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11521989&dopt=abstract)
  
43. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994; 330(26):1841-1845.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8196726&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8196726&dopt=abstract)
  
44. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001; 120(6):1323-1329.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11313301&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11313301&dopt=abstract)
  
45. 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(4):1025-1031.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14517785&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14517785&dopt=abstract)
  
46. Ochsenuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: A randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(11):1167-1171.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15489577&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15489577&dopt=abstract)
  
47. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004; 8(5):231-233.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15638236&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15638236&dopt=abstract)
  
48. Jarnerot G, Hertervig 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(7):1805-1811.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15940615&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15940615&dopt=abstract)

49. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. Gastroenterology. 1976; 70(3):439-444.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1248701&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1248701&dopt=abstract)
50. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr, et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. Gastroenterology. 1979; 77(4 Pt 2):847-869.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=38176&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=38176&dopt=Citation)
51. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): Results of drug treatment. Gastroenterology. 1984; 86(2):249-266.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6140202&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6140202&dopt=abstract)
52. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active crohn's disease: Results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's disease study group. Gastroenterology. 1993; 104(5):1293-1301.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8482443&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8482443&dopt=abstract)
53. Hanauer SB, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2(5):379-388.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15118975&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15118975&dopt=abstract)
54. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study VI. Gastroenterology. 2000; 118(2):264-273.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10648454&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10648454&dopt=abstract)
55. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4)(4):CD000296.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16235274&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16235274&dopt=abstract)



56. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(8):1509-1517.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12182751&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12182751&dopt=abstract)
  
57. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1)(1):CD003459.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15674908&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15674908&dopt=abstract)
  
58. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: A randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis.* 2003; 35(9):619-627.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14563183&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14563183&dopt=abstract)
  
59. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The north american Crohn's study group investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332(5):292-297.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7816064&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7816064&dopt=abstract)
  
60. 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)(2):CD000545.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10796557&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10796557&dopt=abstract)
  
61. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(4):451-463.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16441465&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16441465&dopt=abstract)
  
62. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. 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):1029-1035.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9321530&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9321530&dopt=abstract)

63. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317):1541-1549.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12047962&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12047962&dopt=abstract)
  
64. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active crohn's disease: The cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. result. *Gastroenterology*. 1982; 83(3):550-562.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6124474&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6124474&dopt=abstract)
  
65. Steinhart. Sulphasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(12):2116-24
  
66. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991; 32(9):1071-1075.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1916494&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1916494&dopt=abstract)
  
67. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'etudes therapeutiques des affections inflammatoires digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(3):674-678.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10086650&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10086650&dopt=abstract)
  
68. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, Mook WJ. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(1):10-15.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11837933&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11837933&dopt=abstract)
  
69. Messori A, Brignola C, Trallori G, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(5):692-698.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8172139&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8172139&dopt=abstract)
  
70. Camma 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):1465-1473.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9352848&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9352848&dopt=abstract)

71. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1)(1):CD003715.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15674913&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15674913&dopt=abstract)
72. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46(27):1724-1729.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10430331&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10430331&dopt=abstract)
73. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2)(2):CD000067.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10796482&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10796482&dopt=abstract)
74. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004; 127(3):723-729.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15362027&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15362027&dopt=abstract)
75. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2005; 128(4):856-861.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15825069&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15825069&dopt=abstract)
76. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(18):1398-1405.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10228190&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10228190&dopt=abstract)
77. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(10):912-920.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15476155&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15476155&dopt=abstract)

78. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9):876-885.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14985485&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14985485&dopt=abstract)
79. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004; 53 Suppl 5:V1-16.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15306569&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15306569&dopt=abstract)
80. 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.* 2004; 99(7):1371-1385.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15233681&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15233681&dopt=abstract)
81. Wewer V, Hesselfeldt P, Qvist N, Husby S, Paerregaard A. J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: Functional outcome, satisfaction and impact on social life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(2):189-193.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15699695&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15699695&dopt=abstract)
82. Alexander F, Sarigol S, DiFiore J, et al. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(1):78-82.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12592624&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12592624&dopt=abstract)
83. Takao Y, Gilliland R, Noguera JJ, Weiss EG, Wexner SD. Is age relevant to functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis?: Prospective assessment of 122 cases. *Ann Surg.* 1998; 227(2):187-194.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9488515&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9488515&dopt=abstract)
84. Gunnarsson U, Karlbom U, Docker M, Raab Y, Pahlman L. Proctocolectomy and pelvic pouch--is a diverting stoma dangerous for the patient? *Colorectal Dis.* 2004; 6(1):23-27.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14692948&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14692948&dopt=abstract)

85. Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, et al. Safety of one-stage restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(8):1550-1555.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15937613&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15937613&dopt=abstract)
86. Grobler SP, Hosie KB, Keighley MR. Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 1992; 79(9):903-906.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1422751&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1422751&dopt=abstract)
87. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg*. 1996; 131(5):497-500; discussion 501-2.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8624195&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8624195&dopt=abstract)
88. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain lactobacillus rhamnosus GG. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(6):876-884.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15108026&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15108026&dopt=abstract)
89. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124(5):1202-1209.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12730861&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12730861&dopt=abstract)
90. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000; 119(2):305-309.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10930365&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10930365&dopt=abstract)
91. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: Experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(8):721-728.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16197493&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16197493&dopt=abstract)

92. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(4):509-515.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12622759&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12622759&dopt=abstract)
  
93. Leijonmarck CE, Lofberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm county. *Dis Colon Rectum.* 1990; 33(3):195-200.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2311462&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2311462&dopt=abstract)
  
94. Grunner OP, Flatmark A, Naas R, Fretheim B, Gjone E. Iliorectal anastomosis in ulcerative colitis. Results in 57 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1975; 10:641-646.
  
95. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(12):1455-1464.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9407985&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9407985&dopt=abstract)
  
96. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2000; 231(1):38-45.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10636100&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10636100&dopt=abstract)
  
97. Hulten L. Surgical management and strategy in classical Crohn's disease. *Int Surg.* 1992; 77(1):2-8.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1577576&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1577576&dopt=abstract)
  
98. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(8):1141-1145.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10950014&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10950014&dopt=abstract)
  
99. Dirks E, Goebell H, Schaarschmidt K, Forster S, Quebe-Fehling E, Eigler FW. Clinical relapse of Crohn's disease under standardized conservative treatment and after excisional surgery. *Dig Dis Sci.* 1989; 34(12):1832-1840.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2574656&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2574656&dopt=abstract)

100. Bemelman WA, Ivenski M, van Hogezaand RA, Hermans J, Veenendaal RA, Griffioen G. How effective is extensive nonsurgical treatment of patients with clinically active Crohn's disease of the terminal ileum in preventing surgery? *Dig Surg*. 2001; 18(1):56-60.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11244261&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11244261&dopt=abstract)
101. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileo-cecal resection for Crohn's disease. *Am Surg*. 1997; 63(7):627-633.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9202538&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9202538&dopt=abstract)
102. Prieto-Nieto I, Perez-Robledo JP, Hardisson D, Rodriguez-Montes JA, Larrauri-Martinez J, Garcia-Sancho-Martin L. Crohn's disease limited to the appendix. *Am J Surg*. 2001; 182(5):531-533.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11754865&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11754865&dopt=abstract)
103. Timmcke AE. Granulomatous appendicitis: Is it Crohn's disease? Report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1986; 81(4):283-287.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3962954&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3962954&dopt=abstract)
104. Richards ML, Aberger FJ, Landercasper J. Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's or not Crohn's at all? *J Am Coll Surg*. 1997; 185(1):13-17.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9208955&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9208955&dopt=abstract)
105. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr, Coller JA, Murray JJ, Rusin LC. Ileo-colic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(8):841-846.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8756837&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8756837&dopt=abstract)
106. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002; 184(1):45-51.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12135718&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12135718&dopt=abstract)
107. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: Outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32(5):409-412.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11319312&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11319312&dopt=abstract)

108. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, Forbes A, Bartram CI, Hawley PR. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: Results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg.* 1998; 85(3):367-371.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9529495&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9529495&dopt=abstract)
109. Holtmann MH, Neurath MF. Anti-TNF strategies in stenosing and fistulizing Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20(1):1-8.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15459771&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15459771&dopt=abstract)
110. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 2004; 91(12):1646-1651.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15505866&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15505866&dopt=abstract)
111. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z. Surgical management of entero and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19(5):481-5; discussion 486.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15168043&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15168043&dopt=abstract)
112. Regan JP, Salky BA. Laparoscopic treatment of enteric fistulas. *Surg Endosc.* 2004; 18(2):252-254.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14691702&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14691702&dopt=abstract)
113. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996; 224(4):563-71; discussion 571-3.  
<http://www.annalsurgery.com/pt/re/annos/abstract.00000658-199610000-00014.htm;jsessionid=F3qGrwF3GzLvIBytMLPCZ52QPznrx2K5BvMWJms55GZhGJ1bbJbv!2030273863!-949856145!8091!-1>
114. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjudahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg.* 1983; 70(9):519-521.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6616154&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6616154&dopt=abstract)



115. Tersigni R, Alessandrini L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology*. 2003; 50(53):1422-1425.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14571753&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14571753&dopt=abstract)
116. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51(58):1053-1057.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15239245&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15239245&dopt=abstract)
117. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41(10):1293-1296.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9788394&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9788394&dopt=abstract)
118. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(3):464-468.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15719193&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15719193&dopt=abstract)
119. Sabate JM, Villarejo J, Bouhnik Y, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18(4):409-413.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12940926&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12940926&dopt=abstract)
120. Dietz DW, Laureti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg*. 2001; 192(3):330-7; discussion 337-8.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11245375&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11245375&dopt=abstract)
121. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2004; 6(6):438-441.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15521932&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15521932&dopt=abstract)

122. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, Fazi M. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(4):494-501.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14978615&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14978615&dopt=abstract)
123. Sampietro GM, Cristaldi M, Maconi G, et al. A prospective, longitudinal study of nonconventional strictureplasty in Crohn's disease. *J Am Coll Surg*. 2004; 199(1):8-20; discussion 20-2.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15217622&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15217622&dopt=abstract)
124. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: Quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2001; 16(2):81-87.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11355323&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11355323&dopt=abstract)
125. Holtmann M, Wanitschke R, Helisch A, Bartenstein P, Galle PR, Neurath M. Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenoses in Crohn's disease. *Z Gastroenterol*. 2003; 41(1):11-17.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12541166&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12541166&dopt=Citation)
126. Yamamoto T, Keighley MR. Long-term results of strictureplasty for ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 1999; 3(5):555-560.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10482715&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10482715&dopt=abstract)
127. Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1981; 24(1):22-24.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7472097&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7472097&dopt=abstract)
128. Sangwan YP, Schoetz DJ, Jr, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(5):529-535.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8620803&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8620803&dopt=abstract)

129. Morrison JG, Gathright JB, Jr, Ray JE, Ferrari BT, Hicks TC, Timmcke AE. Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32(6):492-496.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2791786&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2791786&dopt=abstract)
130. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(9):1039-1043.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8797656&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8797656&dopt=abstract)
131. Faucheron JL, Saint-Marc O, Guibert L, Parc R. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease--a sphincter-saving operation? *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(2):208-211.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8620789&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8620789&dopt=abstract)
132. Sugita A, Koganei K, Harada H, Yamazaki Y, Fukushima T, Shimada H. Surgery for Crohn's anal fistulas. *J Gastroenterol*. 1995; 30 Suppl 8:143-146.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8563879&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8563879&dopt=abstract)
133. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg*. 1991; 78(10):1159-1161.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1958973&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1958973&dopt=abstract)
134. Hyman N. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas. *Am J Surg*. 1999; 178(4):337-340.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10587195&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10587195&dopt=abstract)
135. Sher ME, Bauer JJ, Gelernt I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: Transvaginal approach. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34(8):641-648.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1855419&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1855419&dopt=abstract)
136. Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ, Kettlewell MG. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000; 87(8):1063-1066.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10931051&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10931051&dopt=abstract)

137. Post S, Herfarth C, Schumacher H, Golling M, Schurmann G, Timmermanns G. Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br J Surg*. 1995; 82(12):1629-1633.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8548223&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8548223&dopt=abstract)
138. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn's disease: Predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg*. 2005; 241(5):796-801; discussion 801-2.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15849515&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15849515&dopt=abstract)
139. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: Postoperative complications and recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(2):249-256.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10696900&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10696900&dopt=abstract)
140. Prabhakar LP, Laramie C, Nelson H, Dozois RR. Avoiding a stoma: Role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40(1):71-78.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9102265&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9102265&dopt=abstract)
141. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323(18):1228-1233.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2215606&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2215606&dopt=abstract)
142. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, Farahmand BY, Hellers G, Ahlbom A. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1996; 110(5):1339-1345.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8613037&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8613037&dopt=abstract)
143. Stewenius J, Adnerhill I, Anderson H, et al. Incidence of colorectal cancer and all cause mortality in non-selected patients with ulcerative colitis and indeterminate colitis in Malmo, Sweden. *Int J Colorectal Dis*. 1995; 10(2):117-122.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7636371&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7636371&dopt=abstract)

144. Palli D, Trallori G, Saieva C, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: The Florence study. *Gut*. 1998; 42(2):175-179.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9536940&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9536940&dopt=abstract)
145. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study from Copenhagen county. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(12):1088-1095.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15625654&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15625654&dopt=abstract)
146. Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(9):2308-2312.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11007233&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11007233&dopt=abstract)
147. Viscido A, Bagnardi V, Sturniolo GC, et al. Survival and causes of death in Italian patients with ulcerative colitis. A GISC nationwide study. *Dig Liver Dis*. 2001; 33(8):686-692.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11785715&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11785715&dopt=abstract)
148. Masala G, Bagnoli S, Ceroti M, et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: The florence IBD study 1978-2001. *Gut*. 2004; 53(9):1309-1313.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15306591&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15306591&dopt=abstract)
149. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: Results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44(1):77-85.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11805567&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11805567&dopt=abstract)
150. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004; 126(2):451-459.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14762782&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14762782&dopt=abstract)

151. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004; 53(12):1813-1816.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15542520&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15542520&dopt=abstract)
152. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2)(2):CD000279.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16625534&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16625534&dopt=abstract)
153. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19(3):287-293.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14984375&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14984375&dopt=abstract)
154. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(12):2724-2729.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16393226&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16393226&dopt=abstract)
155. Persson PG, Karlen P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7958678&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7958678&dopt=abstract)
156. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10(1):32-35.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15058524&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15058524&dopt=abstract)
157. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005; 54(5):617-622.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15831904&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15831904&dopt=abstract)

158. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: Benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000; 118(6):1018-1024.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10833475&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10833475&dopt=abstract)
159. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000; 119(3):647-653.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10982757&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10982757&dopt=abstract)
160. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1994; 343(8908):1249-1252.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7910274&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7910274&dopt=abstract)
161. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut*. 2000; 47(4):514-519.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10986211&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10986211&dopt=abstract)
162. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(7):1225-1232.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12144571&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12144571&dopt=abstract)
163. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: The effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(10):1015-1021.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16234048&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16234048&dopt=abstract)
164. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(6):1345-1353.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15929768&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15929768&dopt=abstract)

165. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: A large epidemiological study. *Gut*. 2005; 54(11):1573-1578.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15994215&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15994215&dopt=abstract)
166. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001; 134(2):89-95.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11177311&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11177311&dopt=abstract)
167. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Gut*. 2006; 55 Suppl 1:i36-58.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=16481630&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=16481630&dopt=abstract)
168. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(4):942-946.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9369849&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9369849&dopt=abstract)
169. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990; 99(4):987-994.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2394353&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2394353&dopt=abstract)
170. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: A nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(11):3165-3170.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11095336&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11095336&dopt=abstract)
171. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: A follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(12):2426-2430.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9860403&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9860403&dopt=abstract)



172. Mogadam M, Dobbins WO,3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981; 80(1):72-76.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6108894&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6108894&dopt=abstract)
173. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: A controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160(4):998-1001.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2712128&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2712128&dopt=abstract)
174. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum*. 1990; 33(10):869-873.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2209277&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2209277&dopt=abstract)
175. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998; 114(1):23-28.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9428214&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9428214&dopt=abstract)
176. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997; 58(2):229-237.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9252260&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9252260&dopt=abstract)
177. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990; 99(2):443-446.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2365192&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2365192&dopt=abstract)
178. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):9-17.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12512024&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12512024&dopt=abstract)

179. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(4):656-661.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15089898&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15089898&dopt=abstract)
180. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001; 121(5):1048-1053.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11677195&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11677195&dopt=abstract)
181. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(12):2385-2392.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15571587&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15571587&dopt=abstract)
182. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(6):733-738.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15771759&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15771759&dopt=abstract)
183. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(4):1021-1026.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10763954&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10763954&dopt=abstract)
184. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19(6):724-732.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6515312&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6515312&dopt=abstract)
185. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol.* 1996; 28(4):199-204.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8842834&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8842834&dopt=abstract)

186. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(5):509-513.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15740532&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15740532&dopt=abstract)
187. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, Allan RN. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut.* 1994; 35(2):220-223.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8307473&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8307473&dopt=abstract)
188. Johnson P, Richard C, Ravid A, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47(7):1119-1126.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15164254&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15164254&dopt=abstract)
189. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology.* 2002; 122(1):15-19.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11781275&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11781275&dopt=abstract)
190. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg.* 1999; 86(4):493-495.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10215821&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10215821&dopt=abstract)
191. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980; 21(6):525-527.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7429313&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7429313&dopt=abstract)
192. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1986; 1(2):104-107.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3611935&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3611935&dopt=abstract)
193. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(11):1918-1922.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7484992&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7484992&dopt=abstract)

194. Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: Role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(11):3274-3278.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10566729&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10566729&dopt=abstract)
195. Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, Morris JS, Rhodes J. Male fertility in Crohn's disease. *Postgrad Med J.* 1986; 62(726):269-272.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2872665&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2872665&dopt=abstract)
196. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11(4):403-406.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2760429&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2760429&dopt=abstract)
197. Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: Results of mesalazine substitution. *Gut.* 1987; 28(8):1008-1012.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2889648&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2889648&dopt=abstract)
198. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut.* 1981; 22(6):452-455.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6114898&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6114898&dopt=abstract)
199. Zelissen PM, van Hattum J, Poen H, Scholten P, Gerritse R, te Velde ER. Influence of salazosulphapyridine and 5-aminosalicylic acid on seminal qualities and male sex hormones. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(9):1100-1104.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2907823&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2907823&dopt=abstract)
200. Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulphapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24(7):891-896.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2572047&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2572047&dopt=abstract)

201. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis.* 1997; 12(4):220-224.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9272451&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9272451&dopt=abstract)
202. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(3):684-688.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10710057&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10710057&dopt=abstract)
203. Korelitz BI, Rajapakse RO, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. 6MP for fathers with IBD at the time of conception: The value of a large clinical experience over unrelated controls. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(9):2386-2387.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11007251&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11007251&dopt=abstract)
204. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985; 106(6):1008-1011.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3998938&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3998938&dopt=abstract)
205. Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 73(5):399-402.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8009971&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8009971&dopt=abstract)
206. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn's disease currently in remission. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(5):919-926.  
<http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/67/5/919>
207. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J Intern Med.* 1998; 243(5):339-347.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9651555&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9651555&dopt=abstract)

208. Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X, et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84(7):744-748.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2500847&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2500847&dopt=Citation)
209. Ainley C, Cason J, Slavin BM, Wolstencroft RA, Thompson RP. The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1991; 100(6):1616-1625.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=1902189&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=1902189&dopt=abstract)
210. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(6):514-521.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10878655&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10878655&dopt=abstract)
211. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37(2):192-199.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11843057&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11843057&dopt=abstract)
212. Schoelmerich J, Becher MS, Hoppe-Seyler P, et al. Zinc and vitamin A deficiency in patients with Crohn's disease is correlated with activity but not with localization or extent of the disease. *Hepatogastroenterology.* 1985; 32(1):34-38.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3988225&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3988225&dopt=abstract)
213. Hessov I, Hasselblad C, Fasth S, Hulten L. Magnesium deficiency after ileal resections for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1983; 18(5):643-649.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=6675185&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=6675185&dopt=abstract)
214. Rigaud D, Angel LA, Cerf M, et al. Mechanisms of decreased food intake during weight loss in adult Crohn's disease patients without obvious malabsorption. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60(5):775-781.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7942586&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7942586&dopt=abstract)

215. Barot LR, Rombeau JL, Feurer ID, Mullen JL. Caloric requirements in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Surg.* 1982; 195(2):214-218.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7055399&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7055399&dopt=abstract)
216. Harries AD, Jones LA, Heatley RV, Rhodes J. Malnutrition in inflammatory bowel disease: An anthropometric study. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1982; 36(4):307-313.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7141885&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7141885&dopt=abstract)
217. Hessov I (ed). *Klinisk Ernæring*. 4. ed ed. København: Munksgaard, 2003.
218. Sundhedsstyrelsen. *Vejledning Til Læger, Sygeplejersker, Social- Og Sundhedsassistenter, Sygehjælpere Og Kliniske Diætister*. 1 ed. ed. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.  
<http://www.sst.dk/Udgivelsesdatabasen.aspx?lang=da>
219. Imes S, Dinwoodie A, Walker K, Pinchbeck B, Thomson AB. Vitamin C status in 137 outpatients with Crohn's disease. Effect of diet counseling. *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8(4):443-446.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3760522&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3760522&dopt=abstract)
220. Imes S, Pinchbeck BR, Dinwoodie A, Walker K, Thomson AB. Iron, folate, vitamin B-12, zinc, and copper status in outpatients with Crohn's disease: Effect of diet counseling. *J Am Diet Assoc.* 1987; 87(7):928-930.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3598043&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3598043&dopt=abstract)
221. Imes S, Pinchbeck BR, Thomson AB. Diet counseling modifies nutrient intake of patients with Crohn's disease. *J Am Diet Assoc.* 1987; 87(4):457-462.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3559004&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3559004&dopt=abstract)
222. Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19(2):95-99.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=7609287&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=7609287&dopt=abstract)

223. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88(2):227-232.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8424426&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8424426&dopt=abstract)
224. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1995; 108(4):1056-1067.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list\\_uids=95212823](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=95212823)
225. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19(5):356-364.  
<http://jpen.aspenjournals.org/cgi/content/abstract/19/5/356>
226. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3)(3):CD000542.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11686966&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11686966&dopt=abstract)
227. von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, et al. Lactose intolerance in active Crohn's disease: Clinical value of duodenal lactase analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34(1):49-53.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11743245&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11743245&dopt=abstract)
228. Bernstein CN, Ament M, Artinian L, Ridgeway J, Shanahan F. Milk tolerance in adults with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89(6):872-877.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8198097&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8198097&dopt=abstract)
229. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(7):1148-1153.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=9219788&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=9219788&dopt=abstract)



230. Pironi L, Callegari C, Cornia GL, Lami F, Miglioli M, Barbara L. Lactose malabsorption in adult patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1988; 83(11):1267-1271.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3189265&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3189265&dopt=abstract)
231. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology.* 2003; 125(6):1591-1597.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14724810&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14724810&dopt=abstract)
232. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: There is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med.* 2000; 247(1):63-70.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=10672132&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=10672132&dopt=abstract)
233. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: A population based cohort study. *Gut.* 2004; 53(2):251-255.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=14724159&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=14724159&dopt=abstract)
234. Loftus EV, Jr, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: A population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1(6):465-473.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15017646&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15017646&dopt=abstract)
235. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med.* 2004; 95(6):469-480.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15785432&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15785432&dopt=abstract)
236. Nightingale AJ, Middleton W, Middleton SJ, Hunter JO. Evaluation of the effectiveness of a specialist nurse in the management of inflammatory bowel disease (IBD). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12(9):967-973.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=11007131&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=11007131&dopt=abstract)

237. Smith GD, Watson R, Roger D, et al. Impact of a nurse-led counselling service on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Adv Nurs*. 2002; 38(2):152-160.  
<http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/jan/2002/00000038/00000002/art02159>
238. Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004; 53(11):1639-1645.  
<http://gut.bmj.com/cgi/content/abstract/53/11/1639>
239. Larsson K, Sundberg Hjelm M, Karlbom U, Nordin K, Anderberg UM, Loof L. A group-based patient education programme for high-anxiety patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(7):763-769.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=12889564&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=12889564&dopt=abstract)
240. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(4):264-269.  
<http://www.ibdjournal.com/pt/re/ibd/abstract.00054725-200207000-00005.htm;jsessionid=F36LhhVJ1MSvtcn1XsTmyHLKNNjMhPg81Mf2jl5GInfWqpyWTqY!2030273863!-949856145!8091!-1>
241. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989; 34(12):1841-1854.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=2598752&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2598752&dopt=abstract)
242. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology*. 2001; 120(5):1093-1099.
243. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(1):41-48.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=15017631&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=15017631&dopt=abstract)
244. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8020674&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8020674&dopt=Citation)