

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



MALATTIE CRONICHE

# Attualità e controversie nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali

*News and controversy in inflammatory bowel disease treatment*

Giulia Straforini\*, Ramona Brugnera, Rosy Tambasco, Fernando Rizzello, Paolo Gionchetti, Massimo Campieri

*Medicina Interna, Struttura Semplice Dipartimentale di Studio e Cura per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, AO Sant'Orsola-Malpighi, Policlinico Sant'Orsola, Bologna*

Ricevuto l'11 febbraio 2009; accettato il 18 febbraio 2009  
disponibile online il 15 luglio 2009

## KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Crohn disease;  
Ulcerative colitis;  
Fistula.

## Summary

**Background:** The treatment of Inflammatory bowel disease comes from many years of experience, clinical trials and mistakes.

**Discussion:** In patients with active Crohn disease steroids are considered the first choice, but recently, the introduction of anti-TNF alfa agents (infliximab and adalimumab) has changed the protocols. Anti-TNF are also used for closing fistula after surgical curettage. An efficiently preventive treatment of Crohn disease still has not been found but high dose of oral salicylates, azathioprine or 6-MP and antibiotics might be useful. In severe attacks of ulcerative colitis, high dose iv treatment of steroids are required for a few days. Later on, a further treatment with anti-TNF might delay the need of surgery. In patients with mild to moderate attacks of ulcerative colitis, topical treatment is preferred, it consists of enemas, suppositories or foams containing 5-aminosalicylic acid, traditional steroids, topical active steroids. Topical treatment can be associated with oral steroids or oral salicylates. Oral salicylates or azathioprine are used for prevention of relaps.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Gestione del paziente con malattia di Crohn luminale in base al grado di attività di malattia

Il grosso dilemma nella terapia della malattia di Crohn (MC) non è solo "come" trattare il paziente, ma anche "quale paziente" trattare. La scelta terapeutica scaturisce da una serie di valutazioni: fattori di rischio del paziente (fumo, uso di contraccettivi orali), caratterizzazione della malattia (numero delle recidive annue), presenza di eventuali

\* Corrispondenza: Medicina interna, Unità di Studio e Cura delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, AO Sant'Orsola-Malpighi, Policlinico Sant'Orsola, via Massarenti 9 - 40138 Bologna.

E-mail: [giuliastraforini@libero.it](mailto:giuliastraforini@libero.it) (G. Straforini).

**Tabella 1** Parametri per la valutazione del grado di attività della malattia di Crohn.

- Quadro clinico
  - N. evacuazioni
  - Presenza di sangue e muco nelle feci
  - Dolore addominale
  - Febbre
  - Calo ponderale
- Quadro laboratoristico
  - Indici di flogosi
  - Anemia
- Malattia perianale
- Manifestazioni extraintestinali
- Eventuali interventi chirurgici precedenti
- Stato emotivo del paziente

complicanze che richiedono un approccio chirurgico e che non possono trarre giovamento dalla terapia medica. Il passo successivo consiste nel quantificare l'attività di malattia. Gli indici di attività, sebbene usati sempre negli studi clinici, sono scarsamente utilizzabili nella pratica quotidiana, nella quale si ricorre a un giudizio clinico globale (*tabella 1*). In base a quest'ultimo, l'attività viene divisa in tre gradi, lieve, moderato e severo.

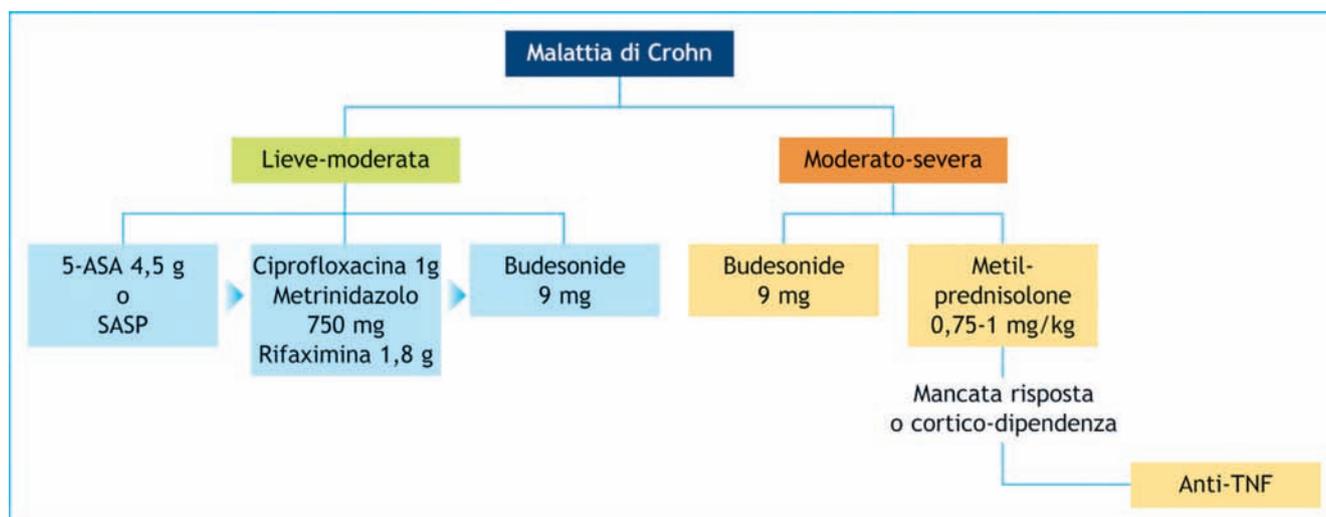
L'uso della salazopirina (SASP) e della mesalazina (acido 5-aminosalicilico, 5-ASA) nel trattamento della MC *lieve-moderata* ha fornito risultati controversi, non solo per la minore efficacia rispetto alla colite ulcerosa (CU), ma anche per l'elevata efficacia del placebo nei trial controllati. La SASP, utilizzata a un dosaggio pari a 3 g/die, induce la remissione nel 58% dei casi e trova impiego soprattutto nelle forme che coinvolgono anche il colon oppure che presentano manifestazioni extraintestinali quali, per esempio, le mioartralgie [1–3]. Il 5-ASA, invece, è efficace solo a dosaggi alti, pari a 4,5 g/die, con remissione nel 43% dei pazienti [4]. Una valida alternativa alla terapia tradizionale è rappresentata dalla budesonide, steroide ad azione locale; la formulazione a rilascio controllato di questo farmaco ne permette la liberazione nell'ultima ansa ileale e nel ceco.

I risultati forniti dai diversi trial clinici realizzati hanno dato ottimi risultati e, in particolare, si è visto come la budesonide sia più efficace del placebo e del 5-ASA; inoltre si è notata la stessa efficacia per questo farmaco e per il prednisone se li si somministra alla stessa dose ottimale, pari a 9 mg in un'unica soluzione per 8 settimane [5,6].

Allo stato attuale il metronidazolo e la ciprofloxacina, utilizzati da soli o in combinazione, alla posologia di 1 g/die ciascuno, costituiscono una valida alternativa allo steroide nella terapia delle forme acute di MC, soprattutto nei pazienti che presentano febbre, ascessi, pus nelle feci e manifestazioni tossiche, tutti segni evidenti di una partecipazione batterica al processo [7].

Negli attacchi *severi*, la terapia si basa quasi esclusivamente sulla somministrazione di un cortisonico per via sistemica. Il più usato è sicuramente il metilprednisolone, che alla dose iniziale di 0,75-1 mg/kg/die induce la remissione del quadro sintomatologico nell'80-90% dei casi [8–10]. Dopo l'induzione della remissione, la dose del farmaco deve essere ridotta progressivamente sino alla sospensione. Durante questa fase di terapia la sintomatologia si ripresenta in un 12-15% circa dei casi e, dopo sei mesi dalla sospensione, si ha una ripresa della malattia nel 31-45% dei pazienti. Il trattamento a lungo termine con steroidi sarebbe efficace nel mantenere la remissione della malattia, ma i numerosi effetti collaterali a questi legati non ne permettono l'utilizzo [11]. Inoltre il 30-40% dei pazienti sviluppa steroido-dipendenza già dopo il primo ciclo di terapia e dall'8 al 40% dei pazienti con attacco severo non risponde al cortisone (steroido-resistenza) [12–14] (*fig. 1*).

In questi casi può trovare applicazione l'infliximab; studi clinici controllati hanno dimostrato la sua efficacia nella prevenzione della fistolizzazione nelle ulcere profonde del retto e nella malattia luminale in cronica attività resistente alla terapia tradizionale [15,16]. Rimangono tuttavia aperte alcune problematiche importanti, quali: se effettuare terapia con infliximab precocemente per evitare l'evolvere delle lesioni iniziali o effettuarla invece quando un paziente non abbia risposto ai farmaci tradizionali; se protrarre la terapia con infliximab per periodi di un anno o per periodi più prolungati; se lo scopo sia quello di trattare i sintomi o le



**Figura 1** Algoritmo terapeutico nella malattia di Crohn luminale.

lesioni; quale sia il grado di sicurezza che può offrire nel breve e nel lungo termine.

Recente possibile alternativa terapeutica all'infliximab è l'adalimumab, anticorpo monoclonale completamente umanizzato e quindi con inferiori effetti immunogenici. Sono stati condotti vari studi placebo-controllati sul trattamento con adalimumab in pazienti adulti affetti da MC di grado moderato-severo. Tali studi (CLASSIC I e II, GAIN, CHARM) hanno dimostrato un'efficacia significativa e un buon profilo di sicurezza [17–20].

I dubbi inerenti al trattamento della malattia in fase attiva sono moltiplicati quando si deve considerare, invece, la terapia di *mantenimento della remissione*. I trial riportati in letteratura non sono omogenei soprattutto nella selezione dei pazienti arruolati. Lo studio con metanalisi sottolinea un vantaggio nel trattamento a lungo termine con 5-ASA rispetto al placebo, anche se la differenza statistica è stata raggiunta al limite della significatività [21–23]. Tuttavia, non esiste accordo sul tipo di formulazione da usare e sul dosaggio del farmaco, che comunque dovrebbe essere pari a 2,4-3 g/die. Nel caso di recidive frequenti e di steroide-dipendenza ci si può avvalere degli immunomodulatori per os (azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato) oggi introdotti sempre più precocemente e in molti centri utilizzati già dopo la prima riacutizzazione [24]. Gli analoghi purinici (azatioprina 2-2,5 mg/kg/die, 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/die) sono caratterizzati da un periodo di latenza e la loro efficacia si manifesta dopo almeno 17 settimane dall'inizio del trattamento; inoltre il paziente in terapia con questi farmaci deve essere sottoposto a uno stretto follow-up laboratoristico per evidenziare possibili alterazioni della crasi ematica, nonché della funzionalità epatica e pancreatica [25–27]. In caso di intolleranza è indicato l'uso del metotrexato alla dose di 15 mg/settimana im. È importante inoltre l'astensione dal fumo, ormai dimostrato fattore di rischio nel favorire le riacutizzazioni, l'insorgenza di complicanze e il rischio di precoce reintervento chirurgico [28–32].

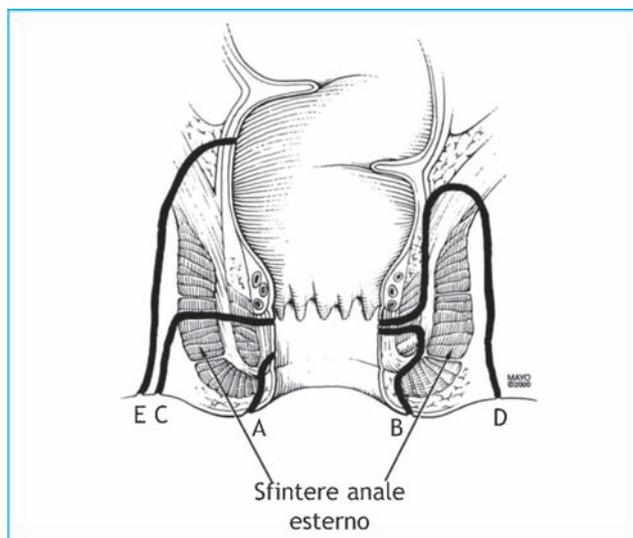
Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico "curativo", la recidiva endoscopica precoce a 6-12 mesi dall'intervento è predittiva di recidiva clinica della malattia nei successivi 18 mesi. In questi pazienti sembra che la terapia con 5-ASA, a un dosaggio di 3 g/die, riduca il numero delle recidive: diversi studi sembrano convalidare tale osservazione [33,34].

Nei pazienti con una malattia particolarmente aggressiva o che abbiano già subito due o più interventi resettivi, è indicato il trattamento con azatioprina o 6-mercaptopurina, dopo aver considerato che l'entità della resezione non sia tale da pregiudicare l'assorbimento del farmaco; in tal caso conviene protrarre la durata del trattamento per diversi anni (3-4 anni), ma anche a questo proposito le opinioni sono discordanti.

Circa il 70% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica presenta una recidiva di malattia entro 10 anni dall'intervento; è quindi necessario intraprendere il più precocemente possibile la terapia preventiva.

## Gestione del paziente con malattia perianale di Crohn

La malattia di Crohn è complicata dalla presenza di fistole perianali nel 17-43% dei pazienti (fig. 2). La sede della malattia influisce sull'incidenza delle fistole. Infatti, come



**Figura 2** Fistole perianali secondo i criteri di Parks. A: fistola superficiale; B: fistola intersfinterica; C: fistola transsfinterica; D: fistola soprasfinterica; E: fistola extrasfinterica.

confermano diversi studi, la localizzazione al colon ha una più alta incidenza di fistole perianali rispetto alla sola localizzazione ileale; inoltre l'incidenza raggiunge il 100% nei pazienti con il retto coinvolto dalla malattia.

Un'adeguata valutazione diagnostica che determini la sede e il tipo di fistola, la presenza di ascessi e l'eventuale coinvolgimento del retto è molto importante per un corretto approccio terapeutico, che si avvale di strategie sia mediche sia chirurgiche. Infatti, nonostante il trattamento delle fistole perianali sia storicamente chirurgico, nella malattia di Crohn è spesso necessario associare anche la terapia medica, che è basata sull'uso degli antibiotici.

L'efficacia di questa terapia è stata valutata in studi non controllati condotti su un piccolo numero di pazienti [35]. Il metronidazolo si è rivelato efficace alla dose di 1-1,5 g/die, ma questi risultati sono controbilanciati dalla scarsa tollerabilità del farmaco e dalla recidiva delle fistole alla sua sospensione. La terapia combinata con ciprofloxacina alla dose di 1.000-1.500 mg/die + metronidazolo alla dose di 500-1.500 mg/die determina una completa guarigione nel 28% dei pazienti e un notevole miglioramento nel 64%. Anche la 6-mercaptopurina sembra avere effetto nell'induzione e nel mantenimento della chiusura delle fistole, come dimostrato da diversi studi [36,37].

D'altro canto, il trattamento chirurgico delle fistole spesso richiede procedure multiple, tra le quali: il drenaggio degli ascessi, l'incisione della fistola (fistulotomia) per le forme superficiali, per le fistole transsfinteriche basse e per le intersfinteriche con tratto basso semplice, e il posizionamento di un setone in caso di fistole transsfinteriche alte, soprasfinteriche ed extrasfinteriche; le recidive sono comunque frequenti. Mentre le fistole semplici possono essere trattate con queste tecniche, le fistole complesse spesso richiedono una terapia chirurgica molto più aggressiva, come per esempio interventi di resezione intestinale e/o confezionamento di stomie di protezione. Un terzo delle fistole complesse, però, rimane aperto.

L'introduzione dell'infliximab ha comportato due grandi novità: per la prima volta è stato effettuato uno studio

controllato avente come obiettivo la terapia delle fistole; è stata dimostrata un'efficacia non solo nel breve ma anche nel lungo periodo. Il grande limite degli studi condotti con infliximab sia nell'induzione della guarigione sia nel mantenimento risiede nella modalità di valutazione del successo terapeutico. La chiusura delle fistole, infatti, veniva giudicata con la semplice manovra di leggera compressione dell'orifizio esterno, assolutamente insufficiente nella valutazione della chiusura del tragitto fistoloso. Questo tipo di valutazione ha portato alla formazione di ascessi perianali, registrati nell'11% dei pazienti nello studio di Present et al. [38] e nel 12% dei casi nello studio di Sands et al. [39].

L'alta percentuale di tale complicanza è verosimilmente dovuta a una valutazione effettuata in modo superficiale (chiusura dell'orifizio esterno) e può essere espressione della persistente pervietà dell'orifizio interno del tramite fistoloso, condizione che predispone alla formazione di raccolte ascessuali durante il trattamento con infliximab. Per ottimizzare la valutazione delle fistole perianali, Schwartz et al. [40,41] hanno confrontato l'accuratezza di varie metodiche ottenendo i seguenti risultati: il 91% con ecografia trans-anale, l'87% con risonanza magnetica nucleare e il 91% con valutazione chirurgica sotto anestesia. La combinazione di due metodiche conduce a un'accuratezza del 100%. Quando sussistono complicanze quali stenosi serrate o sepsi che controindicano l'utilizzo dell'infliximab somministrato per via generale, è possibile l'utilizzo dello stesso farmaco iniettato per via locale. È stata infatti dimostrata la sua efficacia, in casi selezionati e in mani esperte, nell'induzione della cicatrizzazione di situazioni perianali complesse, con il vantaggio di minimi effetti sistemici [42] (fig. 3).

### Gestione del paziente con colite ulcerosa in base al grado di attività di malattia

Il monitoraggio dei pazienti con CU è più facile rispetto a quello nei pazienti con MC, in quanto la severità dei sintomi e l'attività di infiammazione sono strettamente correlate

**Tabella 2** Classificazione di Baron (gradi di attività della malattia di Crohn in base ai differenti quadri endoscopici).

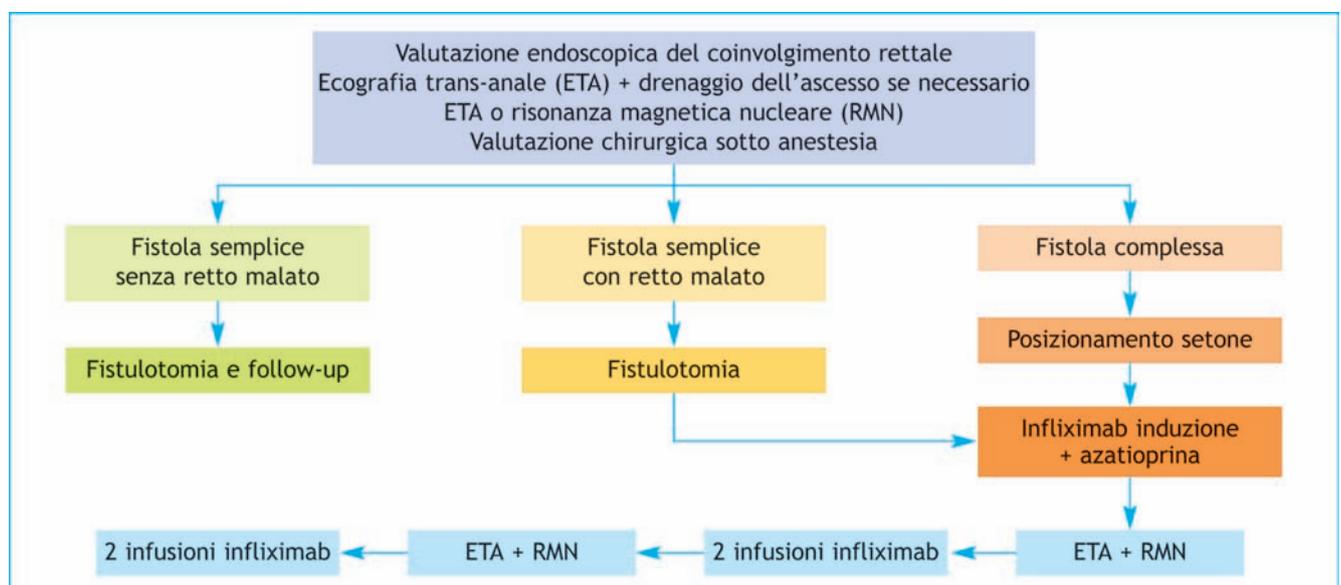
Stadio 0	Mucosa colica normale
Stadio 1	Edema della mucosa e perdita del pattern vascolare
Stadio 2	Edema della mucosa, perdita del pattern vascolare, erosioni e fragilità
Stadio 3	Ulcerazioni ampie e confluenti a carta geografica, sanguinamento spontaneo

quando il coinvolgimento del grosso intestino è di importante entità. La facile accessibilità della mucosa colica all'esame endoscopico e istologico assicura, inoltre, ulteriori informazioni rispetto al grado di infiammazione (tabella 2).

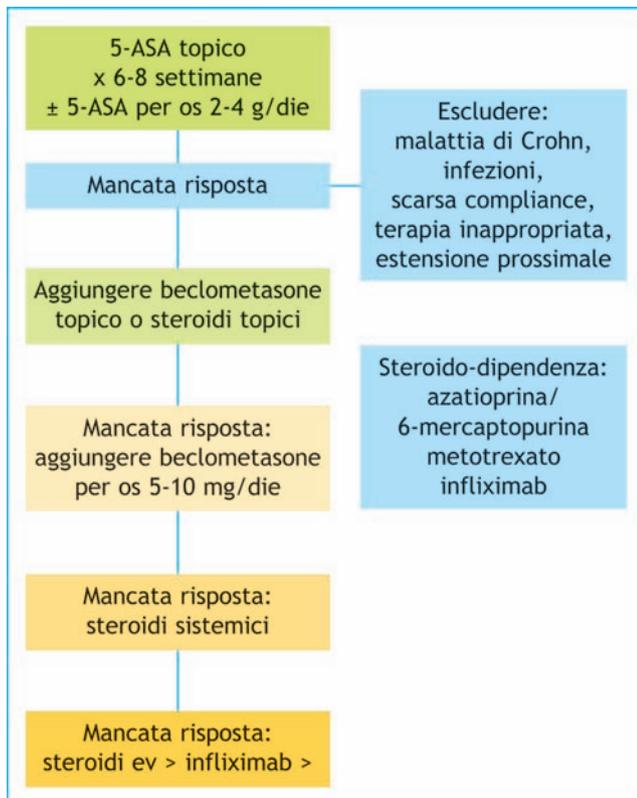
Per un corretto approccio terapeutico, è necessario valutare sia la severità sia l'estensione della malattia. Le forme lievi-moderate rappresentano il 90% dei casi. Il trattamento di scelta nelle coliti distali *lievi-moderate* è il 5-ASA in somministrazione topica. Gli aminosalicilati orali sono efficaci sia nella malattia distale sia nella malattia estesa, ma in quella distale la percentuale di remissione ottenibile è significativamente inferiore in confronto a quella raggiunta con le preparazioni topiche. Una combinazione di aminosalicilati orali e topiche può essere maggiormente efficace, rispetto al singolo agente, nei pazienti refrattari [43,44].

Se il paziente non risponde dopo 2-4 settimane di terapia topica e/o orale con 5-ASA, può essere considerato l'uso di nuovi steroidi, quale beclometasone dipropionato (BDP), somministrati come clisteri. Essi hanno un'efficacia sovrapponibile a quella dei corticosteroidi sistemici, ma determinano un'inibizione significativamente inferiore dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale e dei livelli plasmatici di cortisolo [45,46].

In caso di persistente refrattarietà o nei casi in cui i sintomi siano particolarmente problematici sono indispensabili gli steroidi convenzionali. Solitamente viene utilizzato il prednisone alla dose di 40-60 mg/die fino a un sostanziale



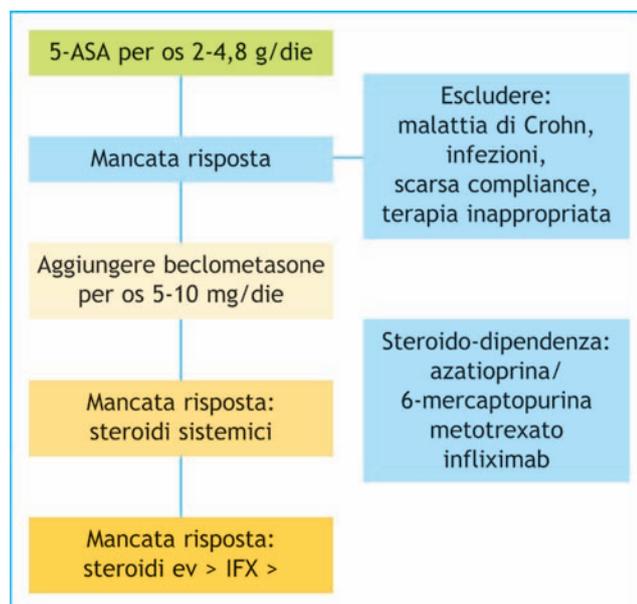
**Figura 3** Algoritmo terapeutico della malattia perianale.



**Figura 4** Terapia della colite ulcerosa distale ad attività lieve-moderata.

miglioramento dei sintomi, cui segue la graduale riduzione della dose dapprima di 5-10 mg/settimana fino al raggiungimento dei 20 mg/die, poi di 2,5 mg/settimana fino a sospensione.

Nei pazienti con attività cronica di malattia o che non possono essere svezzati dagli steroidi, è stato dimostrato



**Figura 5** Terapia della colite ulcerosa estesa ad attività lieve-moderata.

**Tabella 3** Definizione di attacco severo di colite ulcerosa secondo Truelove e Witts.

> 6 scariche con diarrea mucosanguinolenta + almeno uno dei seguenti segni:

- Febbre (temperatura corporea > 37,8 °C)
- Tachicardia (frequenza cardiaca > 90 bpm)
- Anemia (Emoglobina < 10,5 g/dL)
- Indici di flogosi (VES > 30 mm/h)

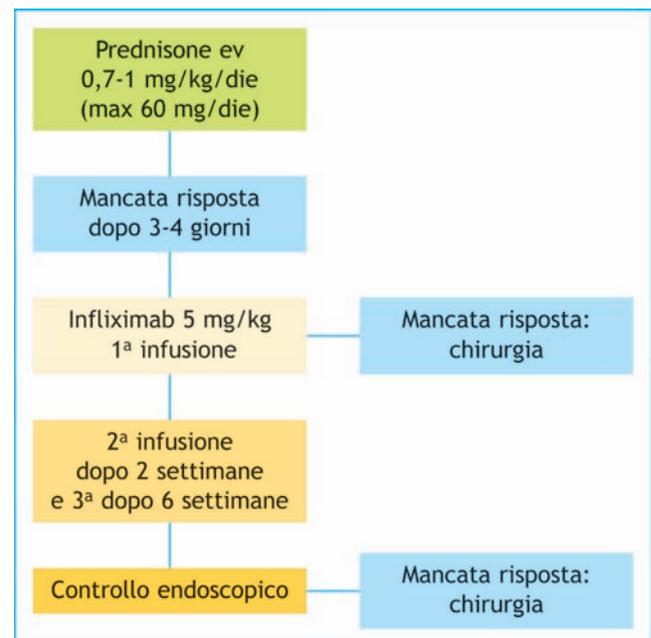
**Tabella 4** Daily check list per colite ulcerosa ad attività severa.

- Regolare misurazione di temperature corporea e frequenza cardiaca
- Registrazione del numero di scariche, della consistenza delle feci e della presenza di sangue
- Valutazione delle condizioni generali del paziente
- Emocromo, PCR, VES, elettroliti e albumina
- Radiografia diretta dell'addome
- Proctosigmoidoscopia (all'ingresso e dopo 5-7 giorni)

che l'azatioprina alle dosi di 2-2,5 mg/kg/die o la mercaptopurina alle dosi di 1-1,5 mg/kg/die possono essere efficaci nel mantenimento della remissione [47] (figg. 4 e 5).

Ancora oggi, la definizione di attacco severo di CU più utilizzata nella pratica clinica è quella proposta da Truelove e Witts circa 50 anni fa, che implica la presenza di 6 o più scariche diarroiche con muco e sangue e di almeno uno dei seguenti segni sistemici: febbre (temperatura corporea > 37,8 °C), tachicardia (frequenza cardiaca > 90 bpm), anemia (emoglobina > 10,5 g/dL) e aumento degli indici di flogosi (VES > 30 mm/h) (tabelle 3 e 4).

Nelle forme severe di CU, nel tentativo di evitare l'intervento chirurgico, deve essere tentato un trattamento medico



**Figura 6** Terapia della colite ulcerosa ad attività severa.

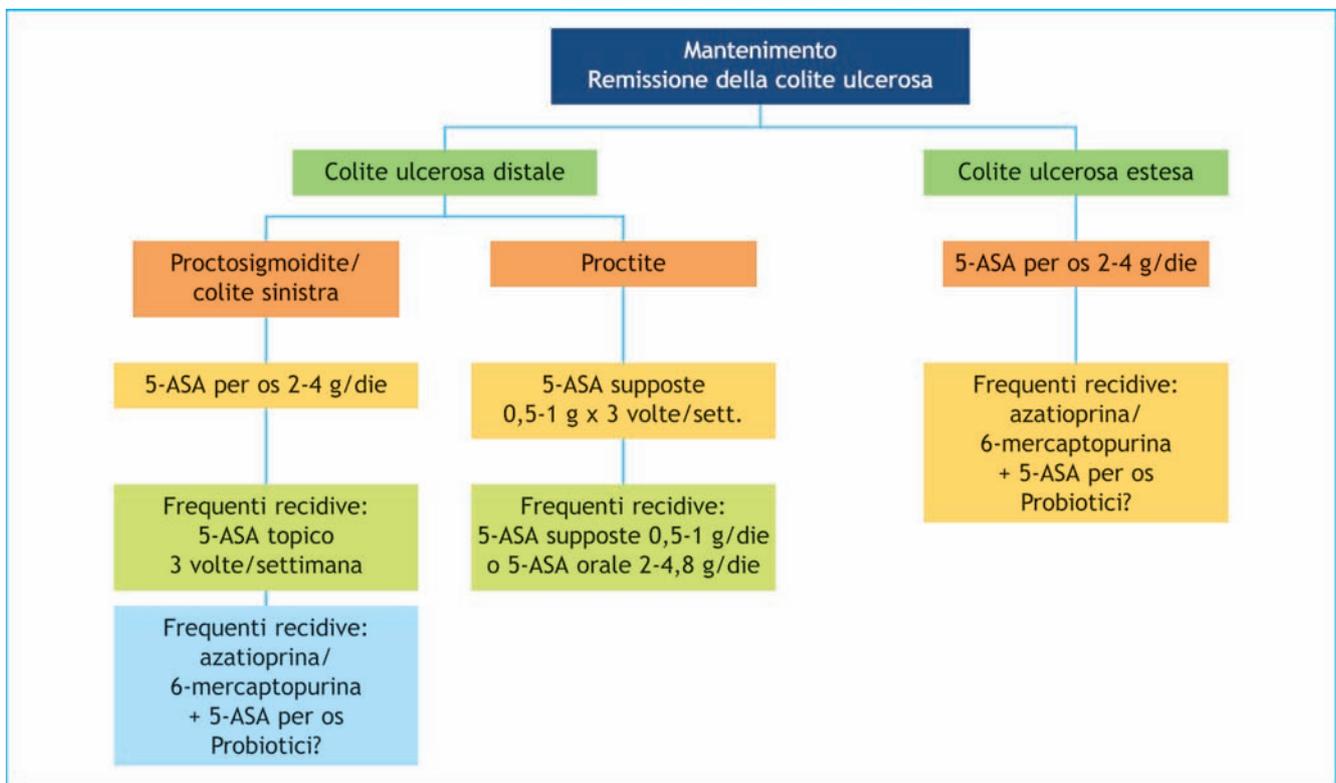


Figura 7 Algoritmo terapeutico nel mantenimento della colite ulcerosa.

intensivo. Si raccomanda di iniziare la terapia con alte dosi di prednisone per via endovenosa (0,7-1 mg/kg/die; max 60 mg/die) e successivamente, raggiunto il miglioramento clinico, di scalare il dosaggio gradualmente. Non vi è differenza in termini né di efficacia né di safety fra l'impiego dell'infusione continua o della somministrazione in boli ev degli steroidi come dimostrato da un recente studio in doppio cieco italiano [48]. Numerosi studi hanno dimostrato che la sospensione dell'alimentazione per os non modifica l'esito dell'attacco severo, a meno che non vi sia una complicanza in atto (impending megacolon). La dieta orale, anzi, assicura la fisiologica nutrizione della mucosa.

Il ruolo degli antibiotici nel trattamento della CU ad attività severa è ancora controverso; sono stati effettuati molti studi incoraggianti utilizzando tobramicina, rifaximina, ciprofloxacina, ma ancora insufficienti a determinarne il ruolo effettivo. Tuttavia i protocolli per il trattamento della colite severa includono l'impiego degli antibiotici ad ampio spettro per i pazienti con segni di tossicità o peggioramento dei sintomi [49–51].

Nel caso di attività moderato-severa e di mancata risposta allo steroide o di steroide-dipendenza vi è indicazione all'utilizzo dell'infliximab ev. Diversi studi [52–54] hanno dimostrato che un regime d'attacco di 3 dosi di infliximab seguito dal mantenimento delle infusioni ogni 8 settimane è superiore al placebo nel raggiungimento di risposta e remissione clinica, cicatrizzazione della mucosa e svezamento dagli steroidi per una durata variabile da 30 a 54 settimane. Dubbi rimangono ancora sulla durata di trattamento, sull'associazione con l'immunomodulatore orale e sull'end-point da perseguire (cicatrizzazione o no delle lesioni endoscopiche) (fig. 6).

Gli aminosalicilati orali sono la terapia di scelta per quanto riguarda il *mantenimento*, in quanto modificano il decorso naturale di malattia, riducendo il numero di recidive (soprattutto severe) e il rischio di displasia [55–58] (fig. 7). Nel caso di intolleranza o allergia alla 5-ASA/sulfasalazina o nei pazienti steroide-dipendenti, l'unico trattamento in grado di mantenere la remissione della malattia è quello con immunosoppressori (azatioprina alla dose di 2-2,5 mg/kg, 6-mercaptopurina alla dose di 1-1,5 mg/kg). È stato proposto l'uso dei probiotici. Studi recenti hanno infatti dimostrato per i probiotici un'efficacia paragonabile al trattamento tradizionale nel mantenere i pazienti in remissione, sottolineando, inoltre, l'assenza di effetti collaterali significativi. Il razionale nell'impiego dei probiotici nella CU si fonda sulla documentata correlazione tra processo infiammatorio e caratteristiche della microflora intestinale [59,60].

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

### Bibliografia

- [1] Anthonisen P, Barany F, Folkenborg O, Holtz A, Jarnum S, Kristensen M, et al. The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin r) in Crohn's disease. A controlled double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1974;9(6):549–54.
- [2] Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH, Driessen M, Van Hogezaand RA, Ten Velde GP, et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. *Gut* 1981;22(5):404–9.

- [3] Singleton JW, Summers RW, Kern Jr F, Becketl JM, Best WR, Hansen RN, et al. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2):887-97.
- [4] Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franzè A, Cerutti R, et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116(3):521-6.
- [5] Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000296.
- [6] Sutherland LR. Budesonide: is no evidence of a difference the same as evidence of no difference? *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(1):58-9.
- [7] Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91(2):328-32.
- [8] Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Becketl JM, Best WR, Kern Jr F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2):847-69.
- [9] Winship DH, Summers RW, Singleton JW, Best WR, Becketl JM, Lenk LF, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2):829-42.
- [10] Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811-8.
- [11] Brignola C, De Simone G, Belloli C, Iannone P, Belluzzi A, Gionchetti P, et al. Steroid treatment in active Crohn's disease: a comparison between two regimens of different duration. *Alim Pharm Ther* 1994;8:465-8.
- [12] Mingrone G, DeGaetano A, Pugeat M, Capristo E, Greco AV, Gasbarrini G. The steroid resistance of Crohn's disease. *J Investig Med* 1999;47(6):319-25.
- [13] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
- [14] Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *Endocrinol* 2003;178(3):339-46.
- [15] D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: An European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116(5):1029-34.
- [16] Rutgeerts PJ. Review article: Efficacy of infliximab in Crohn's disease-induction and maintenance of remission. *Alim Pharm Ther* 1999;13(Suppl 4):9-15.
- [17] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33.
- [18] Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232-9.
- [19] Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 200;146(12):888-90.
- [20] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
- [21] Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003715.
- [22] Brignola C, Iannone P, Pasquali S, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(1):29-32.
- [23] Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110(3):688-93.
- [24] Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5512-8.
- [25] Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, Pinto AL, Chebli LA, Felga GE, et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: open-label prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(2):268-74.
- [26] Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, Spina L, Bortoli A, Paccagnella M, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2008;40(10):814-20.
- [27] Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302(18):981-7.
- [28] Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci* 2007;52(11):2897-903.
- [29] Hilsden RJ, Hodgins D, Czechowsky D, Verhoef MJ, Sutherland LR. Attitudes toward smoking and smoking behaviors of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1849-53.
- [30] Sher ME, Bank S, Greenberg R, Sardinha TC, Weissman S, Bailey B, et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):73-8.
- [31] Cosnes J, Carbonnel F, Beauverie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110(2):424-31.
- [32] Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke: a case-control study. *Gut* 1990;31(12):1377-81.
- [33] Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(1):63-73.
- [34] Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, Sturmiolo G, Castiglione F, Annese V, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(4):517-23.
- [35] Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79(7):533-40.
- [36] Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30(1):58-64.
- [37] Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, Piccoli DA, Verma R, Maller ES, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(3):294-8.
- [38] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398-405.
- [39] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876-85.
- [40] Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, 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):1064–72.
- [41] Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, Schwartz DA. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(10):2527–35.
- [42] Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchetti P, et al. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48(4):768–74.
- [43] Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Review article: aminosalicylates for distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3):41–4.
- [44] Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(2):251–6.
- [45] Biancone L, Gionchetti P, Blanco Gdel V, Orlando A, Annese V, Papi C, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007;39(4):329–37.
- [46] Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, Manguso F, Maieron R, Lecis PE, et al. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4):291–7.
- [47] Gionchetti P, Rizzello F, Habal F, Morselli C, Amadini C, Romagnoli R, et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003;21(2):157–67.
- [48] Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):601–8.
- [49] Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17(4):331–5.
- [50] Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(21):3306–13.
- [51] Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Antimicrobials in the management of inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006;73(Suppl 1):77–85.
- [52] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462–76.
- [53] Present DH. Infliximab therapy for ulcerative colitis: many unanswered questions. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2294–6.
- [54] Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1805–11.
- [55] Orchard T, Probert CS, Keshav S. Review article: maintenance therapy in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 1):17–22.
- [56] Sandborn WJ. Treatment of ulcerative colitis with oral mesalazine: advances in drug formulation, efficacy expectations and dose response, compliance, and chemoprevention. *Rev Gastroenterol Disord* 2006;6(2):97–105.
- [57] 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):1573–8.
- [58] 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):1345–53.
- [59] Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(8):1103–8.
- [60] Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and barrier function in colitis. *Gut* 2005;54(7):955–9.