

Efficacia della terapia medica nella prevenzione della recidiva post-chirurgica della malattia di Crohn



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 6, 2003

S. ARDIZZONE, S. BOLLANI,
G. MANZIONNA, E. COLOMBO,
G. MACONI, V. IMBESI, G. BIANCHI
PORRO

Cattedra e Divisione di Gastroenterologia
Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze
Cliniche “Luigi Sacco”
Ospedale Luigi Sacco – Azienda Ospedaliera
e Polo Universitario - Milano

Introduzione

La malattia di Crohn (MC) è una patologia infiammatoria cronica dell'intestino ad etiologia ignota che, come è noto, a differenza della colite ulcerosa non è suscettibile di terapia chirurgica curativa. L'intervento chirurgico, infatti, è indicato nella risoluzione delle complicanze intestinali (stenosi, ascessi, fistole), ma non è mai definitivamente risolutivo della patologia di base. Va, inoltre, osservato che nei pazienti con MC la probabilità di andare incontro durante la loro vita ad un intervento chirurgico di resezione è elevato. Tuttavia, dopo l'intervento la malattia recidiva sia con la ricomparsa, in genere precocissima, delle lesioni mucose sia con il ripresentarsi dei sintomi. Se si analizzano i dati relativi ai pazienti trattati con placebo, negli studi di profilassi della recidiva post-operatoria in pazienti sottoposti a resezione ileale o ileocecale, è possibile osservare come le lesioni endoscopiche siano già presenti in più del 60% dei casi dopo 3 mesi e superino l'80% dopo 24 mesi dall'intervento. La ripresa dei sintomi è stata osservata nel 22%, 30 %, 41% e 46% rispettivamente dopo 12, 18, 24 e 36 mesi dall'intervento chirurgico. È, pertanto, razionale e necessaria la ricerca di farmaci attivi e capaci di prevenire sia lo sviluppo delle lesioni anatomiche che la conseguente ripresa della attività clinica della malattia.

In questo capitolo saranno considerate le varie classi di farmaci attualmente disponibili per il trattamento della malattia di Crohn operata, evidenziandone efficacia e tol-

Abstract

EFFICACY OF MEDICAL THERAPY IN PREVENTING THE POST-SURGICAL RECURRENCE IN CROHN'S DISEASE

Crohn's Disease (CD) is a chronic intestinal inflammatory disease of unknown origins that cannot be definitely resolved with surgical intervention. Therefore, pharmacologic therapies are of great importance both in preventing relapses and by determining remissions. In this paper the authors analyse the different drugs available for the treatment of Crohn's disease, and focus on their efficacy and tollerability.

Key words: Crohn's disease, medical therapy, surgery recurrence.

Riassunto

La Malattia di Crohn (MC) è una patologia infiammatoria cronica dell'intestino ad eziologia ignota che come noto non è suscettibile di terapia chirurgica curativa. La terapia farmacologica assume pertanto una notevole importanza sia nel prevenire le riacutizzazioni della malattia che nell'indurre la remissione. In questo lavoro gli autori analizzano le varie classi di farmaci attualmente disponibili per il trattamento della malattia di Crohn operata, evidenziandone l'efficacia e la tollerabilità.

Parole chiave: Malattia di Crohn, terapia medica, chirurgia recidiva.

lerabilità. Si tenga presente, infatti che una volta sottoposto ad intervento chirurgico ed ottenuta remissione della sintomatologia, il paziente è meno disponibile ad accettare un trattamento medico cronico che comporti effetti collaterali o controlli clinici eccessivamente impegnativi. Va, inoltre, ricordato che il trattamento della remissione, proprio per la sua durata, incide notevolmente sulla spesa sanitaria indotta da questa malattia cronica ed è da considerarsi vantaggioso, in termini di farmacoeconomia, solo se riduce in qualche modo il numero di ricoveri ospedalieri per riacutizzazione o il numero dei reinterventi, cioè quelli che costituiscono oggi i due maggiori capitoli di spesa per questa malattia.

Acido 5-aminosalicilico

L'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) o mesalazina, per la bassa percentuale di effetti collaterali anche nel corso di trattamenti prolungati e a dosi elevate, è stato considerato con grande interesse nel trattamento cronico della MC.

Nel 1997, Cammà et al. (1) ha effettuato una metanalisi nella quale sono stati valutati tutti gli studi fino ad allora effettuati con il 5-ASA nel MC in fase di remissione. Lo studio aveva concluso che il trattamento cronico con questo farmaco riduceva, rispetto al placebo il rischio di recidiva del 6.3%. Ma se venivano analizzati separatamente i 4 studi effettuati nei pazienti recentemente operati tale percentuale saliva al 13% (CI da 21,8% a 4,5%), rispetto al 4,7% degli studi effettuati nei pazienti in remissione clinica non chirurgica.

Nel febbraio 2000 è stato pubblicato un trial a doppio cieco (2) in 318 pazienti recentemente operati, utilizzando 4 gr di 5-ASA contro placebo. La percentuale di recidive cliniche dopo 18 mesi è stata del 24,5% \pm 3,6 nel gruppo trattato con 5-ASA rispetto al 31,4% \pm 3,7 in quello a placebo ($p = >0.05$). Fra i pazienti trattati con 5-ASA il sottogruppo con malattia isolata all'ileo ebbe una percentuale di recidive significativamente inferiore rispetto ai pazienti con interessamento anche del colon (21,8% \pm 5,6 vs 39,7% \pm 6,1 $p < 0.02$). Gli Autori della metanalisi sopra menzionata, hanno rifeffettuato il calcolo metanalitico (3) aggiungendo agli studi già considerati i dati del trial sopra menzionato; la differenza fra 5-ASA e placebo si riduceva al 10% (CI dal 16,7% a 3,2%), pur rimanendo sempre significativa ($p < 0,0041$). Per prevenire un episodio di recidiva, secondo questa ultima metanalisi, il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) deve essere di 10 pazienti per un anno. È possibile che i risultati ottenuti con il 5-ASA possano essere migliori utilizzando sia dosi più elevate di farmaco sia formulazioni che liberano il principio attivo con maggiore sicurezza a livello della sede più frequente di recidiva, cioè l'anastomosi chirurgica. Va comunque detto che, in attesa di ulteriori studi, la riduzione del 10% del rischio di recidiva rappresenta un vantaggio piuttosto limitato della terapia con 5-ASA, ma pur sempre un vantaggio rispetto alla semplice osservazione clinica.

Steroidi

Gli steroidi sono farmaci di fondamentale importanza per il trattamento della MC in fase di attività, mentre si sono dimostrati del tutto inefficaci come terapia di mantenimento della remissione. Questo dato è stato anche recentemente confermato da una review (4), che prendendo in considerazione gli unici tre studi a doppio cieco in pazienti in remissione, effettuati con steroidi tradizionali, non ha evidenziato differenze nelle per-

centuali di recidive fra farmaco attivo e placebo (odds ratio a 6 mesi 0,71 CI 0,39-1,31, a 12 mesi 0,82 CI 0,47-1,43, a 24 mesi 0,72 CI 0,38-1,35).

Grande interesse ha suscitato la possibilità di utilizzare steroidi la cui attività terapeutica si esplica topicamente e direttamente sulla mucosa infiammata, quindi con limitati effetti sistemici, quali il Tixocortolo, il beclometasone dipropionato ed in particolare la budesonide, sono le formulazioni più frequentemente impiegate. L'efficacia della budesonide è stata valutata in due studi clinici controllati nei quali sono stati arruolati pazienti sottoposti a recente resezione intestinale. Nel primo studio (5) sono stati trattati 63 pazienti con 6 mg di budesonide e 66 con placebo. Il rischio di recidiva endoscopica a 3 e a 12 mesi dei pazienti in budesonide ed in placebo fu sovrapponibile (31% vs 35% e 52% vs 58); uguale risultato' anche la percentuale di recidive cliniche a 12 mesi (32% vs 31%). Nel sottogruppo di pazienti ($n=41$) nei quali l'indicazione all'intervento chirurgico era stata la severità del processo infiammatorio, la budesonide si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente la percentuale di recidive endoscopiche (32% vs 65%). Al contrario, invece, tale differenza non è stata osservata tra i pazienti operati per stenosi cicatriziale. Il secondo trial (6) ha trattato 43 pazienti con budesonide 3 mg e 40 con placebo. La percentuale di recidive cliniche ed endoscopiche a 12 mesi fu inferiore nel gruppo trattato con steroidi rispetto a quello in placebo (19% vs 28% e 57% vs 70%) ma la differenza non fu significativa, anche per il numero non elevato di pazienti inseriti nel trial. Anche una recente metanalisi (7), nella quale sono stati valutati 6 trials effettuati con la budesonide nella MC in fase di remissione (sono stati considerati cumulativamente sia gli studi effettuati nei pazienti operati che quelli nei pazienti non recentemente operati), non ha messo in evidenza differenze significative del farmaco rispetto al placebo sia nella prevenzione degli episodi di riacutizzazione clinica che nel ridurre le recidive endoscopiche.

In conclusione gli steroidi, sia quelli tradizionali che quelli a prevalente azione topica, non sono risultati utili nel ridurre il rischio di recidiva nei pazienti recentemente operati.

Azatioprina e 6-mercaptopurina

Una recente metanalisi (8) su 5 studi clinici ha confermato che l'azatioprina è un farmaco sicuramente efficace nella MC nel mantenere la remissione clinica. L'efficacia in termini di odds ratio è di 2.16 CI 1.35-3.47; devono essere trattati 7 pazienti per prevenire un episodio di recidiva. Sono invece a disposizione pochi dati per affermare che l'azatioprina è utile anche nella prevenzione della recidiva post-chirurgica. Nel 1999 è stato pubblicato un lavoro di follow up endoscopico (9) in 20 pazienti trattati con azatioprina per 9 mesi. Lo stu-

dio ha dimostrato una scomparsa delle lesioni endoscopiche nel colon in 14 pazienti su 20 e nell'ileo in 7 pazienti su 13. Korelitz ha pubblicato uno studio (10) dove sono stati confrontati con il placebo sia il 5-ASA alla dose di 4 gr/die, sia la 6-mercaptopurina alla dose di 50 mg/die. Dopo due anni la percentuale di recidive cliniche era del 53% nel gruppo trattato con 6-mercaptopurina, 62% in quello in terapia con 5-ASA e del 70% in quello in placebo. La percentuale di recidiva riscontrata con 6-mercaptopurina era significativamente inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo ($p < 0.05$), ma sovrapponibile a quella ottenuta con il 5-ASA. I risultati non eclatanti registrati in questo studio con l'immunosoppressore potrebbero essere dovuti alla dose modesta di 6 mercaptopurina utilizzata. In un precedente studio in aperto su 38 pazienti trattati con azatioprina alla dose di 2 mg/Kg/die si era osservata una recidiva clinica nel 9%, 19% e 26% rispettivamente dopo 1, 2 e 3 anni.

L'azatioprina è in genere ben tollerata. Tuttavia, il 10% dei pazienti trattati deve interromperne l'assunzione per la comparsa di effetti collaterali. Un recente lavoro (11) ha affrontato un problema molto pratico e cioè se ha senso provare a trattare i pazienti intolleranti all'azatioprina, utilizzando il suo metabolita attivo cioè con la 6-mercaptopurina. Lo studio condotto su 19 pazienti ha dimostrato che il 68% di questi sono stati in grado di tollerare la 6-mercaptopurina.

Methotrexate

Oltre all'Azatioprina e alla 6-Mercaptopurina, si stanno sperimentando altri immunosoppressori come il Methotrexate. Recentemente è stato pubblicato uno studio (12) nel quale 76 pazienti nei quali la remissione era stata indotta con lo stesso farmaco alla dose di 25 mg im la settimana, sono stati successivamente randomizzati a ricevere in doppio cieco Methotrexate 15 mg i.m. alla settimana o placebo, per 40 settimane. Al termine dello studio la percentuale dei pazienti in remissione trattati con il farmaco attivo era significativamente superiore rispetto a quella in placebo (65% vs 39% $p < 0.04$); il 72% dei pazienti trattati con Methotrexate riusciva a sospendere gli steroidi rispetto al 42% dei pazienti in placebo. Lo studio, anche se ha dimostrato l'efficacia del methotrexate nel sottogruppo di pazienti andati in remissione grazie allo stesso farmaco, è sembrato tuttavia molto convincente. Non sono comunque a tutt'oggi disponibili studi con il Methotrexate in pazienti recentemente operati.

Rispetto all'Azatioprina, il Methotrexate, costa meno ma è gravato da una più elevata incidenza di epatotossicità e soprattutto da teratogenicità che ne limitano l'impiego. Il Methotrexate quindi sembra posizionarsi oggi come farmaco da utilizzare nei pazienti intolleranti all'Azatioprina.

Anti-TNF:

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) è considerato come un mediatore infiammatorio di fondamentale importanza nella patogenesi della MC. Così è sembrato razionale la ricerca e la formulazione di specifiche molecole capaci di bloccarne l'attività e, di conseguenza, il processo infiammatorio (13).

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG₁, costituito per il 75% da una sequenza umana e in ragione del 25% da una sequenza murina (14). Studi clinici controllati (15-17) ed in aperto (18-20) hanno dimostrato che tale anticorpo anti-TNF è efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione in pazienti affetti da MC refrattaria alla terapia medica tradizionale, di migliorare e risolvere le lesioni endoscopiche e, infine, nel trattamento della MC fistolizzante (fistole perianali ed enterocutanee).

Il farmaco non è stato ancora valutato con l'obiettivo di ridurre il rischio postoperatorio di recidiva. Tuttavia, la capacità mostrata dall'Infliximab nel determinare guarigione o miglioramento delle lesioni endoscopiche dopo 4 settimane di trattamento, suggerisce una sua possibile utilità anche nella prevenzione della ricomparsa delle lesioni endoscopiche dopo intervento chirurgico di resezione.

Antibiotici e probiotici

È stato dimostrato come il contenuto intestinale sia essenziale per la ricomparsa delle lesioni intestinali nel MC; il materiale fecale è costituito in percentuali preponderanti da alimenti e da batteri. In alcuni studi quindi è stato valutato l'impiego degli antibiotici a prevalente azione intestinale con l'obiettivo di ridurre la carica batterica. In un trial a doppio cieco (21) in pazienti operati è stato utilizzato il metronidazolo alla dose di 20 mg/Kg/die. Rispetto al placebo il metronidazolo ha ridotto sia la percentuale di recidive endoscopiche (52% vs 75%) sia la percentuale di recidive cliniche (4% vs 25%). Purtroppo però numerosi pazienti, con il protrarsi del trattamento, sono stati costretti ad interrompere l'assunzione di metronidazolo, per la comparsa di effetti collaterali.

Accanto agli antibiotici, è stato proposto anche l'uso dei probiotici cioè di alimenti o prodotti farmaceutici che contengono batteri lattici vivi in grado di interferire sull'equilibrio microbico della flora batterica intestinale. In uno studio (22) effettuato su 40 pazienti recentemente operati, la metà fu trattata per i primi 3 mesi con Rifaximina 1.8 gr e successivamente con 6 gr di un prodotto contenente 8 differenti ceppi di batteri intestinali, mentre l'altra metà dei pazienti ricevette la mesalazina alla dose di 4 gr die. Dopo un anno le recidive endoscopiche severe erano presenti nel 20% dei casi nel primo gruppo e nel 40% nel secondo gruppo.

Olio di pesce, glucosamina

È stato proposto nel 1996 la possibilità di utilizzare gli acidi grassi Omega-3 contenuti nell'olio di pesce, nel trattamento del MC. Il meccanismo con cui tali farmaci funzionerebbero non è del tutto chiaro; essi riducono la produzione del leucotriene B₄ e del TNF e posseggono una azione scavenger. 1.8 gr di acido eicosapentaenoico e 0.9 gr di acido docosapentaenoico, in capsule gastro resistenti, somministrati per un anno in un trial a doppio cieco (23) in pazienti in remissione hanno ridotto significativamente il numero delle recidive cliniche rispetto al placebo (41% vs 74% p<0.003). Questi risultati non sono stati confermati da uno studio tedesco (24).

È stato condotto anche un piccolo studio in doppio cieco (25), sempre con le capsule gastroprotette di olio di pesce utilizzate nel primo studio riportato, inserendo 50 pazienti recentemente operati. Dopo un anno la percentuale di recidive endoscopiche severe era del 34% nel gruppo trattato, rispetto al 62% del placebo (p<0.04). Gli effetti collaterali di tale terapia erano assai modesti.

Sospensione del fumo di sigaretta

Il fumo sicuramente peggiora il decorso della MC. Se confrontati con i non fumatori, i pazienti che fumano vanno incontro più frequentemente ad episodi di recidive cliniche, di complicanze, sono operati più spesso e necessitano più frequentemente di terapie immunosoppressive. In due studi prospettici (26, 27), pazienti che avevano smesso di fumare avevano un numero di recidive simile a quello dei non fumatori e più basso dei fumatori. Uno studio recente (28) molto interessante riporta i risultati di un programma volto a convincere i pazienti con MC a smettere di fumare. Su 474 pazienti inseriti nel progetto solo 59 smisero in effetti di fumare per più di un anno. Il follow up di questi 59 pazienti ha dimostrato un andamento della malattia del tutto simile a quello dei non fumatori, e notevolmente più benigno rispetto ai fumatori. Durante i 29 mesi di follow up medio coloro che smisero di fumare presentarono un rischio di recidiva significativamente più basso dei fumatori (p<0.001) con una riduzione del rischio del 65%. A tutt'oggi non esiste farmaco in grado di ridurre il rischio di recidiva in percentuale così elevata. Il numero di coloro che smisero di fumare fu assai piccolo e non è stata quindi studiata specificatamente la riduzione del rischio di recidiva post operatoria. È stato documentato invece che la sospensione del fumo non ha modificato il rischio di intervento, ma ciò presumibilmente va imputato alla durata del follow up non lunga a sufficienza per evidenziare differenze su questo parametro. Questi dati comunque debbono stressare l'importanza dei programmi volti ad aiutare i pazienti a smettere di fumare, programmi che a tutt'oggi sembrano rap-

presentare "la terapia" più efficace per la prevenzione delle recidive cliniche nei pazienti in remissione.

Conclusioni

Come abbiamo cercato di spiegare nelle pagine precedenti, il problema della profilassi della recidiva postoperatoria è ben lungi dall'essere stato risolto. Se da un lato, sappiamo che la recidiva endoscopica è già presente dopo pochissimo tempo nella quasi totalità dei pazienti operati, dall'altro pochi sono i farmaci testati in questo particolare aspetto della terapia del MC. Fra questi è utilizzato diffusamente, almeno in Italia, il 5-ASA, in particolare per la sua maneggevolezza ed assenza di effetti collaterali importanti. Il farmaco va usato alla dose di 3 grammi/die e vanno preferiti i prodotti il cui rivestimento consente di rilasciare il 5-aminosalicilico il più distalmente possibile per essere certi che la molecola venga liberata a livello dell'anastomosi chirurgica. Con tale terapia si riduce in una percentuale non particolarmente elevata il rischio di recidiva. Inoltre non è noto per quanto tempo tale terapia vada protratta. Nei casi invece nei quali o è stata effettuata una resezione molto ampia o in cui gli interventi chirurgici si susseguono a breve distanza di tempo l'uno dall'altro, ci si rivolge ad una terapia ritenuta più efficace cioè all'Azatioprina o la 6-mercaptopurina. Anche qui non è chiara la durata del trattamento. Inoltre alcuni pazienti sono allergici al prodotto, mentre altri, leucopenici di base, non riescono ad assumere dosi congrue del farmaco. Sicuramente il methotrexate e l'infliximab sembrano rappresentare alternative interessanti nel campo della prevenzione delle recidive non chirurgiche. Altre molecole, quali antibiotici, probiotici, olio di pesce ecc sono invece molecole assai interessanti perchè potrebbero essere somministrate per lungo tempo senza effetti collaterali.

"Il farmaco" comunque oggi più efficace per la prevenzione delle recidive si è dimostrato essere la sospensione del fumo, nei pazienti fumatori.

Bibliografia

- 1) Camma C., Giunta M., Rosselli M., Cottone M.: *Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding*. Gastroenterol, 113:1465-1473, 1997.
- 2) Lochs H., Mayer M., Fleig W.E., Mortensen P.B., Bauer P., Genser D. et al.: *Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with Mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI*. Gastroenterol, 118:264-273, 2000.
- 3) Cottone M., Camma C.: *Mesalamine and relapse prevention in Crohn's Disease*. Gastroenterol, 119:597, 2000.
- 4) Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., Modigliani R., Thomsen O.O.: *Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2:CD000301, 2000.
- 5) Hellers G., Cortot A., Jewell D.P., Leijonmarck C.E., Lofberg

- R., Malchow H. et al.: *Oral Budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's Disease. The IOIBD Budesonide Study Group.* Gastroenterol, 116:294-300, 1999.
- 6) Ewe K., Bottger T., Buhr H.J., Ecker K.W., Otto H.F.: *Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's Disease: a multicentre randomised placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 11:277-282, 1999.
- 7) Papi C., Lucchetti R., Gili L., Montanti S., Koch M., Capurso L.: *Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis.* Aliment Pharmacol Ther, 14:1419-1428, 2000.
- 8) Pearson D.C., May G.R., Fick G., Sutherland L.R.: *Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease.* Mcleod RS Cochrane Database Syst Rev, 2:CD000067, 2000.
- 9) D'Haens G., Geboes K., Rutgeerts P.: *Endoscopic and histologic healing of Crohn's ileo-colitis with azathioprine.* Gastrointest endosc, 50:667-671, 1999.
- 10) Korelitz B., Hanauer S., Rutgeerts P., Present D., Peppercorn M.: *Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial.* Gastroenterol, 114:A4141, 1998.
- 11) Boulton-Jones J.R., Pritchard K., Mahmoud A.A.: *The use of 6mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy.* Aliment Pharmacol Ther, 14:1561-1565, 2000.
- 12) Feagan B.G., Fedorak R.N., Irvine E.J., Wild G., Sutherland L., Steinhart A.H. et al.: *A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission of Crohn's disease.* N Engl J Med, 342:1627-1632, 2000.
- 13) Blam M.E., Stein R.B., Lichtenstein G.R.: *Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives.* Am J Gastroenterol, 96:1977-97, 2001.
- 14) Sands B.E.: *Novel therapies for inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Clin North Am, 28:323-51, 1999.
- 15) Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J.H., Mayer L., Present D.H., Braakman T. et al.: *A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor a for Crohn's disease.* N Engl J Med, 337:1029-35, 1997.
- 16) Rutgeerts P., D'Haens G., Targan S., Vasiliasukas E., Hanauer S.B., Present D.H. et al.: *Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease.* Gastroenterol, 117:761-9, 1999.
- 17) D'Haens G., van Deventer S., van Hogeand R.: *Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial.* Gastroenterol, 116:1029-34, 1999.
- 18) Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., Hanauer S.B., Mayer L., van Hogeand R.A. et al.: *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease.* N Engl J Med, 340:1398-405, 1999.
- 19) Arnott I.D.R., McDonald D., Williams A., Ghosh S.: *Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience.* Aliment Pharmacol Ther, 15:1639-46, 2001.
- 20) Ardizzone S., Colombo E., Maconi G., Bollani S., Manzionna G., M.C., Petrone Bianchi Porro G.: *Infliximab in treatment of Crohn's disease: the Milan experience.* Digest Liver Dis, 34:411-8, 2002.
- 21) Rutgeerts P., Hiele M., Geboes K., Peeters M., Penninckx F., Aerts R. et al.: *Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's disease recurrence after ileal resection.* Gastroenterol, 108:1617-1621, 1995.
- 22) Campieri M., Rizzello F., Venturi A., Poggioli G., Ugolini F.: *Helwig Ulf et al Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalamine.* Gastroenterol, 118:A1764, 2000.
- 23) Belluzzi A., Brignola C., Campieri M., Pera A., Boschi S., Miglioli M.: *Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease.* N Engl J Med, 334:1557-1560, 1996.
- 24) Lorenz-Mayer H., Bauer P., Nicolay C., Schulz B., Purmann J., Fleig W.E. et al.: *Omega-3 fatty acid, a low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease.* Scan J Gastroenterol, 31:778-785, 1996.
- 25) Belluzzi A., Campieri C., Belloli C., Boschi S., Cottone M., Rizzello F. et al.: *A new enteric-coated preparation of omega-3 fatty acid for preventing post-surgical recurrence in Crohn's disease.* Gastroenterol, 112:A 930, 1997.
- 26) Cosnes J., Carbonnel F., Carrat F., Beaugerie L., Gendre J.P.: *Respective effect of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease.* Alim Pharmacol Ther, 13:1403-1411, 1999.
- 27) Timmer A., Sutherland L.R., Martin F.: *Canadian Mesalamine for remission of Crohn's Disease Study Group. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease.* Gastroenterol, 114:1143-1150, 1998.
- 28) Cosnes J., Beaugerie L., Carbonnel F., Gendre J.P.: *Smoking Cessation and course of Crohn's Disease: an intervention study.* Gastroenterol, 120:1093-1099, 2001.

Autore corrispondente:

Dott. Sandro ARDIZZONE
Via G.B. Grassi, 74
20157 MILANO

