

Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und ihrer Komplikationen (Teil 1)

P. Michetti, C. M. Oneta, F. Seibold

Die Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) stellt infolge der grossen Variabilität des Krankheitsverlaufes nach wie vor eine grosse Herausforderung für Internisten und Gastroenterologen dar. Zudem sind in den letzten Jahren neue Therapien eingeführt und die Indikationen für bestehende Therapien geändert worden.

Im Rahmen der letztjährigen Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (SGGH) in Interlaken wurde versucht, im Sinne einer «state of the art»-Übersicht das aktuelle Wissen über die Behandlung von CED auf der Basis von vier praktischen Fällen zu vermitteln. In Anlehnung an die damalige Präsentation soll im vorliegenden Artikel auf die Differentialtherapie des *akuten Schubes*, der *Remissionserhaltung* und der *Stenosesymptomatik bei M. Crohn* eingegangen werden. In einem Folgeartikel wird die Behandlung der Colitis ulcerosa, der Fisteln bei M. Crohn und der extraintestinalen Manifestationen der CED diskutiert werden.

Therapie des akuten Crohn-Schubes sowie Remissionserhaltungstherapie

Fall 1

Eine 26jährige Studentin stellt sich mit einer Anamnese von seit 2 Monaten bestehenden Durchfällen, rezidivierenden abdominalen Krämpfen sowie einem Gewichtsverlust von 5 kg und einer Temperatur von 38,1 °C vor. Die Patientin raucht ca. 20 Zigaretten pro Woche. Sie nimmt keine nicht-steroidalen Antirheumatika ein. Ihre 30jährige Schwester leidet an einem M. Crohn des ileozökalen Übergangs. Bei der körperlichen Untersuchung findet sich lediglich eine leichte Druckschmerzhaftigkeit im rechten unteren Quadranten des Abdomens. Das Labor zeigt ein MCV von 78, einen Hämatokrit von 33% und eine auf 45 mm/h erhöhte BSR. Bei der Koloskopie lassen sich aphthöse Erosio-

nen im Ileum sowie innere Hämorrhoiden nachweisen. Histologisch wird eine Ileitis mit Granulomen bei normaler Kolonschleimhaut diagnostiziert. Die selektive Dünndarmpassage ergibt einen Befall der letzten 20 cm des Ileums, vereinbar mit einem nicht stenosierenden Morbus Crohn.

Welche Therapieoptionen bestehen bei dieser Patientin?

Zur Wahl stehen Mesalazin, Antibiotika, Budesonid und Prednison.

Die Patientin kann überzeugt werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Des weiteren wird eine Therapie mit 4 g Mesalazin begonnen. Während sich der Allgemeinzustand daraufhin etwas bessert, verschlimmerte sich die Diarrhoe. Mesalazin wird wieder abgesetzt und eine Therapie mit 2 × 500 mg Ciprofloxacin täglich eingeleitet. Innerhalb einer Woche fühlt sich die Patientin deutlich besser. Sie wird schmerzfrei und die Stuhlkonsistenz nimmt zu. Nach 3monatiger Therapiedauer ist die Patientin komplett asymptomatisch, weshalb die Therapie mit Ciprofloxacin auf 1 × 500 mg täglich reduziert wird.

Wie sollte die Therapie nun fortgesetzt werden?

Keine weitere Therapie, Fortführung der Therapie mit Mesalazin, Ciprofloxacin (Dosis?), Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin?

Die Patientin unterzieht sich einer Dauertherapie mit 500 mg Ciprofloxacin täglich. Nach 6 Monaten tritt ein erneuter Schub mit Schmerzen, Diarrhoe und subfebrilen Temperaturen auf. Das Clostridium-difficile-Toxin ist negativ, weshalb das Ciprofloxacin wieder auf 2 × 500 mg täglich erhöht wird, ohne dass sich die Symptome vermindern.

Welche Therapie schlagen Sie nun vor?

Zusätzliches oder anderes Antibiotikum? Steroide? Infliximab? Azathioprin? 6-Mercaptopurin? Methotrexat?

Die Patientin wird in der Folge täglich mit

40 mg Prednison sowie 50 mg Azathioprin behandelt. Innerhalb von 48 Stunden geht es ihr deutlich besser. Nach einer Woche kann Prednison wöchentlich um 5 mg reduziert und die Azathioprin-Dosis auf 100 mg täglich angehoben werden (2 mg/kg Körpergewicht). Die Besserung hält lediglich 3 Wochen an. Die Patientin entwickelt plötzlich heftige Oberbauchschmerzen, die mit rezidivierendem Erbrechen einhergehen. Im Labor findet sich eine Erhöhung der Amylase auf 800 U/l, woraufhin das Azathioprin sistiert wird. Innerhalb von 48 Stunden erholt sich die Patientin klinisch wieder. In der Folge treten aber bei progredienter Reduktion der Steroide auf 10 mg pro Tag erneut Krämpfe und Diarrhoe auf.

Welches sind die weiteren Therapieoptionen?

Erhöhung von Prednison, Gabe von Infliximab oder Methotrexat?

Das Prednison wird auf 20 mg/Tag erhöht, was zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik der Patientin führt. Es wird eine Infusion mit 250 mg Infliximab verabreicht, worauf das Prednison ausgeschlichen werden kann. Eine Therapie mit Methotrexat wird wegen Schwangerschaftswunsch von der Patientin abgelehnt. Drei Monate nach der Infliximab-Infusion kommt es zu einem weiteren Schub, der durch eine zweite Infliximab-Infusion gut in den Griff bekommen wird. Unter einer probiotischen Therapie ist der Verlauf dann unkompliziert.

Therapie des akuten Morbus Crohn

Es ist inzwischen bekannt, dass der Krankheitsverlauf durch Umweltfaktoren, wie zum Beispiel das Rauchen, beeinflusst wird [1]. Das Sistieren des Nikotinkonsums bewirkt eine Halbierung des Risikos für erneute Schübe. Gleichzeitig kann die Prednison- oder immunsuppressive Therapie signifikant reduziert werden.

Nach wie vor bleibt die Therapie mit Prednison Standard in der Behandlung des akuten Crohn-Schubes. Mehrere Multicenterstudien haben den günstigen Effekt von Prednison beim aktiven Crohn zeigen können, allerdings werden ca. 50% dieser entzündlichen Darmerkrankungen innerhalb des ersten Behandlungsjahres steroidrefraktär oder die Patienten werden steroidabhängig [2].

Budesonid stellt eine mögliche Alternative zur Behandlung des aktiven Morbus Crohn dar und wird vorwiegend bei ileozökalem Befall eingesetzt. Obwohl die Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen Prednison und Budeso-

nid aufweisen, sind einige Experten aufgrund ihrer klinischen Erfahrung der Meinung, dass Budesonid vor allem bei schweren Krankheitsverläufen weniger effektiv ist als Prednison [3]. Antibiotika haben durchaus einen gewissen Stellenwert in der Therapie des aktiven Morbus Crohn. In mehreren Studien ist gezeigt worden, dass eine Ciprofloxacin-Monotherapie einer Prednison-Therapie gleichkommt [4]. Eine Monotherapie mit Metronidazol ist im Vergleich dazu weniger wirksam, kann aber als Kombination mit Ciprofloxacin durchaus eingesetzt werden [5].

Wie in einer Metaanalyse dargestellt, wirken Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei einem grossen Teil der Crohn-Patienten mit Steroidresistenz oder Steroidabhängigkeit, wenn gleich in der Regel zwei bis drei Monate vergehen, bis diese Substanzen ihre Wirkung entfaltet haben [6].

Der TNF-alpha-Antikörper Infliximab stellt mittlerweile eine gute Alternative dar für Patienten, die auf Steroide oder Immunsuppressiva refraktär reagiert haben. Diese allgemein im klinischen Alltag erworbene Erfahrung deckt sich erfreulicherweise mit den Ergebnissen von Zulassungsstudien [7].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für eine adäquate Therapie eines akuten Morbus Crohn sowohl die aktuelle Aktivität als auch der bisherige Verlauf der Erkrankung berücksichtigt werden müssen.

Erhaltungstherapie bei Patienten mit Morbus Crohn

Das wesentliche Standbein der Erhaltungstherapie, insbesondere beim steroidrefraktären oder steroidabhängigen Morbus Crohn, ist die Behandlung mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin [8]. Generell wird eine Dosierung von 2–2,5 mg/kg Körpergewicht bei Azathioprin und von 1,5 mg/kg Körpergewicht bei 6-Mercaptopurin verwendet. Im Falle einer Azathioprin-Unverträglichkeit kann Methotrexat als Ersatzmedikament eingesetzt werden. Die subkutane oder intramuskuläre Verabreichung von 15 mg Methotrexat ist in der Remissionserhaltung wirksam. Als Alternative kann Methotrexat auch oral in einer Dosierung von 7,5–25 mg pro Woche appliziert werden (allerdings nur bei Patienten, die weder eine Erkrankung des Ileums aufweisen noch eine Ileum-Resektion hinter sich haben) [9]. In den seltenen Fällen, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat nicht möglich ist, kann eine Erhaltungstherapie mit Infliximab durchgeführt werden. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass hiermit bislang nur eine ungenügende Langzeiterfahrung vorliegt. Zudem zeigen Stu-

dien, dass ein Grossteil der Patienten, bei denen Infiximab regelmässig appliziert worden ist, nach einem Jahr nicht mehr darauf ansprechen [10].

Es gibt Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen, die den Probiotika – bestehend aus nicht-pathogenen E.-coli-Stämmen (Nissle, 1917) oder aus *Saccharomyces boulardii* – eine gewisse Rolle in der Erhaltungstherapie des Morbus Crohn zukommen lassen [11].

Mesalazin ist in der Erhaltungstherapie einer medikamentös-induzierten Remission kaum von Bedeutung [12]. Auch bei postoperativem Morbus Crohn scheint der therapeutische Nutzen limitiert zu sein [13]. Experten ordnen allerdings dem Mesalazin aufgrund ihrer klinischen Erfahrung bei einer Untergruppe von Patienten einen gewissen Nutzen zu.

Plazebo- und Budesonid-behandelte Patienten unterscheiden sich nach Ablauf eines Jahres bezüglich des Ansprechens auf diese Therapie nicht mehr signifikant, weshalb Budesonid keine Bedeutung in der Langzeitbehandlung des Morbus Crohn zukommt [14]. Auch systemische Steroide haben hier keinen Platz.

Therapie der Stenose-symptomatik bei Patienten mit Morbus Crohn

Fall 2

Ein 42-jähriger Mann meldet sich auf der Notfall-Station mit krampfartigen Bauchschmerzen, Übelkeit und rezidivierendem Erbrechen. Diese Symptomatik besteht seit ca. 12 Stunden. Beim Patienten ist ein Morbus Crohn seit mehreren Jahren bekannt. Vor vier Jahren sind 25 cm des Ileums wegen einer Stenose reseziert worden. Seither ist es dem Patienten bis auf eine chologene Diarrhoe, welche mit Cholestyramin behandelt worden ist, gut ergangen. Er ist regelmässig mit Vitamin B₁₂ substituiert worden. Der Eintrittsbefund ergibt ein geblähtes Abdomen mit lebhaften Darmgeräuschen. Im rechten Unterbauch ist eine mässiggradige, druckschmerzhaft Resistenzen zu palpieren. Der Patient ist afebril. In der Abdomen-Übersicht-Röntgenaufnahme erkennt man dilatierte Dünndarmschlingen mit Flüssigkeitsspiegeln und im CT wird ein verdicktes distales Ileum nachgewiesen. Abszesse sind keine vorhanden.

Welche konservativen Therapieoptionen gibt es im Falle einer Stenosesymptomatik?

Operation; nüchtern lassen und abwarten; Steroide; Infiximab; endoskopische Dilatation?

Der Patient wird zunächst mit einer Magensonde versorgt, welche in der Folge reichlich Flüssigkeit fördert. Gleichzeitig wird Flüssigkeit substituiert und eine intravenöse Steroid-Therapie begonnen. Weder klinisch noch radiologisch kann innerhalb der nächsten 2 Tage ein Ansprechen festgestellt werden. Der Patient wird deshalb operiert. Um die hochgradige Stenose im neoterminalen Ileum zu resezieren, müssen erneut 30 cm Ileum entfernt werden.

Wie können postoperative Rezidive bei Morbus Crohn verhindert werden?

Keine Therapie, da Rezidiv nicht zu verhindern; 5-ASA; Steroide; Metronidazol; Azathioprin; Methotrexat?

Postoperativ wird nach eingehender Besprechung mit dem Patienten auf seinen Wunsch eine Rezidivprophylaxe mit Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet, die gut vertragen wird. Der Patient ist bisher, seit über 2 Jahren, beschwerdefrei.

Stenosen bei M. Crohn

Stenosen beruhen meistens auf akut entzündlichen Veränderungen auf der einen Seite und fibrotischen Veränderungen auf der anderen. Letztere sind medikamentös nicht zu beeinflussen. Hingegen reagiert die akute Entzündung, die mit einer ödematösen Wandverdickung einhergeht, klassischerweise gut auf Kortikosteroide. Überwiegend entzündliche Stenosen kann man oft sehr gut mittels Ultraschall (wegen der verdickten Darmwände im betroffenen Bereich) diagnostizieren. Prinzipiell gibt es mehrere Therapiemöglichkeiten bei einer Stenosesymptomatik. Neben der Nahrungskarenz und Entlastung des Magen-Darm-Traktes, z.B. über eine Magensonde (siehe Fallbeispiel), gibt es medikamentöse, endoskopische sowie auch chirurgische Therapieoptionen.

Ballon-Dilatation bei Crohn-Stenosen

Ballon-Dilatationen sind bei überwiegend fibrotischen Stenosen sinnvoll, während die überwiegend entzündlich bedingten Stenosen längerfristig nicht von einer solchen Intervention profitieren. Da Crohn-Stenosen oft teils aus fibrotischen, teils aus entzündlichen Veränderungen bestehen, sollte in Ergänzung zur Ballon-Dilatation eine effektive anti-inflammatorische Behandlung eingeleitet werden. In der Literatur gibt es keine grösseren Fallberichte zur endoskopischen Ballon-Dilatation. Die Erfolgsrate einer deutlichen klinischen Besserung

schwankt zwischen 62 und 78%. Gemäss der Literatur als auch unserer eigenen Erfahrung sind die erreichten Erfolge jedoch meistens zeitlich limitiert. Der Therapieerfolg kann aber durch repetitive Dilatationen aufrecht erhalten werden. Die Komplikationsrate beträgt in den einzelnen Studien bis 11% [15–17]. Bei einem Teil der Patienten ist die Dilatation aus technischen Gründen oder wegen zu langstreckiger Stenose nicht möglich.

Medikamentöse Therapie von entzündlichen Stenosen

Nach wie vor stellen Steroide die Therapie der Wahl dar. Sie bewirken meistens ein rasches Abschwellen der entzündeten Mukosa und führen damit zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Von einigen Arbeitsgruppen werden zusätzlich zur Steroid-Therapie auch Antibiotika verabreicht. Klinische Studien zu dieser Vorgehensweise fehlen jedoch. Bei rezidivierender Stenose-Symptomatik sollte entweder ein operatives Vorgehen angestrebt oder eine längerfristige immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht) bzw. 6-Mercaptopurin (Dosierung von 1,5 mg/kg Körpergewicht) versucht werden (s.o.). Mittels dieser Medikamente kann bei einem Grossteil der Patienten die Krankheitsaktivität dauerhaft gesenkt werden, so dass unter Umständen eine Operation vermieden werden kann. Vor Beginn einer solchen Therapie ist selbstverständlich das Nebenwirkungspotential mit dem Patienten zu diskutieren. Im Vordergrund stehen Leukopenie, Hepatitis, Pankreatitis, Haarausfall sowie Übelkeit. Durch regelmässige Laborkontrollen und einschleichende Therapie können jedoch die schwerwiegenden Nebenwirkungen rasch erkannt und rechtzeitig verhindert werden. Alternativ kann bei Azathioprin-Unverträglichkeit Methotrexat verabreicht werden (15 mg/Woche subkutan). Letzteres ist neben seiner Teratogenität durch ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Azathioprin gekennzeichnet, wobei allerdings ein kleiner Prozentsatz der Patienten eine Pneumonitis entwickelt, die irreversible Schäden in der Lunge im Sinne einer Lungenfibrose hinterlassen kann.

Operation bei Stenosen

Stenosen, die auf eine pharmakologische Therapie nicht angesprochen haben, endoskopisch für eine Ballon-Dilatation nicht zugänglich sind oder beim Patienten chronische Schmerzen verursachen, sollten operativ durch eine Resektion des befallenen Darmabschnittes oder durch eine sog. Strikturoplastik angegangen

werden. Insbesondere bei Konglomerattumoren oder Stenosen, die Fisteln miteinbeziehen, sollte von einer primären endoskopischen Dilatationsbehandlung oder einer alleinigen medikamentösen Therapie abgesehen und der Patient einer Operation zugeführt werden. Die Lebensqualität der Patienten steigt nach der Resektion meistens deutlich an, weil sie sich nicht mehr durch die Schmerzen beeinträchtigt fühlen. Nachteilig erweist sich – vor allen Dingen nach Resektion des Ileums – die chologene Diarrhoe, die aber in aller Regel mit Cholestyramin behandelbar ist.

Postoperative Rezidivprophylaxe?

Es ist bekannt, dass bei 40% der Crohn-Patienten innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre ein neuer symptomatischer Schub auftritt [18]. Man weiss auch, dass die Wahrscheinlichkeit eines operativen Eingriffs bei einem Patienten mit einem M. Crohn mit der Dauer der Erkrankung stark ansteigt. So liegt sie nach 5jähriger Erkrankungszeit bei ca. 30%, nach 10jährigem Krankheitsverlauf bereits bei 55% [19]. Aus diesem Grunde haben sich mehrere Studien mit der Frage befasst, wie postoperative Rezidive verhindert werden können. Eine Metaanalyse zeigt, dass Mesalamin-Präparate (5-ASA) einen günstigen Einfluss bezüglich einer Verhinderung weiterer postoperativer Schübe bei diesem Patientenkollektiv haben [12]. Diese Datenlage kann allerdings durch eine neuere Untersuchung, bei der Patienten direkt postoperativ mit 4 g 5-ASA behandelt worden sind, nicht bestätigt werden [13]. 23% der mit 5-ASA behandelten im Vergleich zu 32% der Placebo-behandelten Patienten haben im Beobachtungszeitraum einen Schub entwickelt, ein Ergebnis, das statistisch nicht signifikant ist. Die Subgruppenanalyse hingegen zeigt einen offensichtlich signifikanten Benefit dieser Therapie bei Patienten mit isoliertem Dünndarmbefall. Der klinische Nutzen einer 5-ASA-Therapie als Remissionserhaltung in der postoperativen Phase muss deshalb als relativ limitiert angesehen werden. Die Steroid-Therapie ist in der Remissionsinduktion bei akuten Schüben sicherlich eine sehr effektive und weithin angewendete Behandlung. Mehrere Untersuchungen können jedoch klar belegen, dass die Dauertherapie sowohl mit systemischen Steroiden als auch Budesonid im Vergleich zu Placebo nicht signifikant besser abschneiden [14]. Es ist anzunehmen, dass die Gabe von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin einen positiven Effekt auf die Remissionserhaltung auch bei operierten Crohn-Patienten hat. Gute prospektive Daten liegen aktuell nicht vor. Allerdings sind derzeit Stu-

Quintessenz

- Die Therapie des akuten Crohn-Schubes bleibt im wesentlichen unverändert (Steroide, Antibiotika). Neu stellt Infliximab eine wichtige Ergänzung dieser Therapie bei therapierefraktären schweren Schüben dar.
- Zur Remissionserhaltung des M. Crohn sollen Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat eingesetzt werden. Der Nikotinkonsum ist einzustellen.
- Im Rahmen der postoperativen Nachsorge des M. Crohn empfiehlt sich, bei gutartigem Verlauf nach 6 Monaten eine Kontroll-Koloskopie durchzuführen. Eine medikamentöse Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ist nur bei starker Krankheitsaktivität indiziert. Bei Fällen mit repetitiver Chirurgie bzw. aggressivem Verlauf ist jedoch der unmittelbare Einsatz dieser Immunsuppressiva zu erwägen.

dien im Gange, die diesen Sachverhalt klären sollen. Für den postoperativen Einsatz von Methotrexat gibt es ebenfalls keine Daten von prospektiven Studien. Antibiotika wie Metronidazol sind ebenfalls in kleineren Untersuchungen in der postoperativen Schubprophylaxe eingesetzt worden. Bei einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag ist es bei mit Metronidazol behandelten Patienten nach einem Jahr nur in 7% der Fälle zu Schüben gekommen, im Gegensatz zu den Placebo-behandelten Patienten, bei denen diese in 25% der Fälle aufgetreten sind. Nach 2jähriger Beobachtungszeit beträgt dieses Verhältnis 29% versus 43%, ebenfalls zu Gunsten der Metronidazol behandelten Patienten. Bei kleiner Patientenzahl liegt allerdings keine statistische Signifikanz vor [19].

Literatur

- Forbes A. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:761-3.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842-5.
- Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, Luzi C. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-5.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, 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;337:1029-35.
- Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001;48:591-2.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
- Hanauer S. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the Accent I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
- Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
- Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996;110:45-51.
- Dear KL, Hunter JO. Colonoscopic hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:315-8.
- Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective long-term analysis. *Gut* 1995;36:577-80.
- Breyssem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendricks G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilatation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142-7.
- McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;113:1823-7.
- Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninch F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.