
Prognose og behandling ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

BJØRN MOUM

Email: bamoum@online.no
Sykehuset Østfold Fredrikstad
1603 Fredrikstad
Medisinsk avdeling

Det kan være vanskelig å forutsi det kliniske forløpet ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Moderat syke pasienter med Crohns sykdom og pasienter med distal ulcerøs kolitt kan bli bedre uten noen form for medisinsk eller kirurgisk behandling. De fleste pasienter vil alternere mellom remisjon og tilbakefall. 10 % vil ha vært uten tilbakefall etter ti års sykdom, mens kun 1 % vil ha opplevd kontinuerlig aktivitet i sin sykdom. Hyppige tilbakefall i starten av sykdommen vil bety økt risiko for tilbakefall senere i forløpet, mens det første sykdomsanfall og utfallet av den medisinske behandling derimot ikke vil være av prognostisk verdi for det senere forløp.

Det er en kumulativ risiko for operasjon ved Crohns sykdom på 50 – 80 % og for reoperasjon hos en tredel av disse. Ulcerøs kolitt som starter som totalkolitt, vil ha en samlet risiko for operasjon på ca. 30 %, men risikoen er kun 10 % hos dem som initialt får påvist proktitt. De fleste med ulcerøs kolitt blir operert i løpet av de første årene etter sykdomsstart.

Den medikamentelle behandling ved ulcerøs kolitt har redusert antall sykdomstilbakefall til halvparten, mens nytten av 5-aminosalisylsyre for å forebygge tilbakefall av tynntarmssykdom ved Crohns sykdom synes tvilsom. Derimot har vedlikeholdsbehandling med azatioprin og merkaptopurin ved Crohns sykdom vist seg nyttig ved å forebygge residiv. Inflammatorisk tarmsykdom krever ofte medikamentell behandling, med til dels betydelige bivirkninger. Bivirkningene kan redusere pasientenes motivasjon for å fortsette behandlingen.

Forandringer i sykdomsutbredelse er en del av det naturlige forløp ved ulcerøs kolitt og vil ha innvirkning på behandlingsstrategier og oppfølging. Miljøfaktorer så vel som pasientetterlevelse vil også ha betydning for det

kliniske forløp ved både ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Prognosen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har bedret seg i løpet av de siste 20 – 30 år, bl.a. som resultat av fremskritt innen medisinsk behandling og ved nye behandlingsmessige prinsipper og kirurgiske metoder. Fremskrittene kan imidlertid til dels også skyldes endringer i sykdommens naturlige forløp og pasientetterlevelse (compliance) (1, 2).

De fleste studier om forløpet av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har vært retrospektive og utført på selekterte pasientpopulasjoner. Diagnostiske metoder og kriterier og krav til enhetlig oppfølging har ikke vært standardisert. Dette innebærer at våre antakelser om prognose og klinisk forløp er usikre. Det kliniske forløpet vil bl.a. avhenge av behandlingsmessige prinsipper, helsevesenets tilgjengelighet og pasientetterlevelse.

Historisk tilbakeblikk

Forløpet ved ubehandlet kronisk inflammatorisk tarmsykdom varierer fra lette symptomer med mange år mellom symptomstart til diagnose og uten behov for medikamentell behandling til alvorlig og aggressivt forløpende sykdom med økt mortalitet og tidlig død.

Etter innføring av glukokortikoider til systemisk bruk på 1950-tallet økte overlevelsen betydelig. Det skjedde også da man begynte med kolektomi (3 – 6). Bedret prognose kan også skyldes at flere pasienter blir diagnostisert med kun lett og distal sykdom fordi kolonoskopi er mer utbredt og biopsier nå brukes rutinemessig i diagnostikken. Den medisinske behandling er blitt mer tilpasset den enkelte pasient. Behovet for kirurgi vurderes fortløpende og på et tidligere tidspunkt og foretas nå med bedre postoperativ overvåking i spesialavdelinger (7 – 9).

Behandlingsalternativer

Sulfasalazin og mesalazin (5-aminosalisylsyre) blir brukt som vedlikeholdsbehandling av kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Peroral behandling med glukokortikoider vil normalt bli påbegynt så snart som mulig ved klinisk eller endoskopisk påvist tilbakefall (2). Immunsuppressiv behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat og ciklosporin eller antibiotika (metronidazol, ciprofloksacin) blir brukt sporadisk og er en typisk spesialistoppgave (10, 11).

Operasjon ved Crohns sykdom blir i hovedsak utført ved stenosesymptomer, kompliserende fistler og/eller ved abscesser eller der hvor ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom med aktiv sykdom ikke responderer på medikamentell behandling.

Prognose ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom med dagens behandling

Sykdomsaktivitet – kortsiktig forløp

I en norsk studie fant vi at den kumulative sannsynlighet for tilbakefall i løpet av det første året etter diagnostisering var ca. 50 % for både ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (10). Økt risiko for tidlig tilbakefall forelå hos pasienter under 50 år med ulcerøs kolitt og hos dem med ulcerøs proktitt. Sannsynligheten for uforandret sykdomsforløp det andre året, og dermed identisk med første års sykehistorie etter diagnose ved inaktiv sykdom, vil være ca. 80 % ved både ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Motsatt vil aktiv sykdom første år tilsi 60 % sannsynlighet for fortsatt aktivitet neste år (12, 13). Alvorlighetsgraden ved debuttidspunktet vil derimot ikke ha noen prognostisk verdi for hyppighet av tilbakefall eller alvorlighetsgrad av senere sykdom (14).

Sykdomsaktivitet – langtidsprognose

Det foreligger store individuelle variasjoner i forløpet for begge sykdomsgruppers vedkommende. I en dansk studie fant man etter to års sykdom fra diagnosetidspunktet at risikoen for henholdsvis høy sykdomsaktivitet, lav sykdomsaktivitet og full remisjon var 30 %, 15 % og 55 % (12, 13). Sannsynligheten for remisjon etter ti år var imidlertid kun 12 %. 1 % av pasientene hadde et kronisk aktivt forløp ti år etter diagnosen. Det var ingen sammenheng mellom det langsiktige sykdomsforløp og valg av medikamentell behandling initialt.

Sykdomsaktiviteten ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom synes ikke å avta med tiden, da en konstant andel på ca. 55 % av pasientene vil være i remisjon hvert år. For pasienter med ulcerøs kolitt kan det imidlertid synes å være en tilbakegang i sykdomsutbredelse hos dem med totalkolitt etter 10 – 12 års sykdomsvarighet (13). Ved Crohns sykdom synes det etter 15 års sykdom som om flere er i remisjon og behovet for tynntarmskirurgi avtar (12, 15).

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og operasjonsrisiko

Ved Crohns sykdom preges forløpet av kronisitet. Forverring og tilbakefall er mindre forutsigbart enn ved ulcerøs kolitt. Sykdomslokalisasjonen avgjør ofte det kliniske forløp og hvilke komplikasjoner som oppstår. Stenose forekommer typisk ved tynntarmslokalisasjon. Tykktarmssykdom er oftest komplisert med abscess og fistler ved Crohns sykdom. Det foreligger en kumulativ risiko for reseksjon ved Crohns sykdom på 50 – 80 %, og en tredel av pasientene må reopereres pga. ny stenosering. Dette forekommer hyppigst når sykdommen er lokalisert i ileocøkalområdet (12). Radikal kirurgi har ikke vist seg å kunne forhindre tilbakefall ved Crohns sykdom. Tvert imot synes tilbakefallshyppigheten både å være lavere og tilbakefallene å komme senere ved ikke-radikal kirurgi (16, 17). Det foreligger ingen holdepunkter for at valg av operasjonsteknikk ved ileocøkal reseksjon (side-til-side-eller ende-til-ende-anastomose) har betydning for residivforekomsten. Sykdomsforløpet hos den

enkelte pasient synes å være forholdsvis ensartet, både for aggressivt forløpende sykdom så vel som for den fredelige typen (18, 19). Liten tilbakefallsrisiko er knyttet opp mot et langt preoperativt sykdomsforløp, mens høy preoperativ sykdomsaktivitet er korrelert med økt risiko for postoperativt tilbakefall. Der det initiale sykdomsforløpet er klassifisert som inflammatorisk eller strikturerende, vil et senere tilbakefall være av samme type hos 70 % av pasientene (20).

Siden ulcerøs kolitt er lokalisert til tykktarmen, kan sykdommen helbredes ved kolektomi med ileostomi eller ileoanal anastomose. Indikasjon for kirurgi ved ulcerøs kolitt er medikamentell behandlingssvikt, potensielt livstruende tilbakefall og utsikter til bedring av livskvaliteten ved invalidiserende kronisk aktiv sykdom. Behovet for operativt inngrep ved ulcerøs kolitt er sterkt knyttet opp mot initial sykdomsutbredelse og mindre til hvor alvorlig sykdommen starter (21). De fleste pasientene blir kolektomert i løpet av de første tre til fem år etter diagnose, hvoretter behovet for operasjon faller dramatisk.

Sannsynligheten for operasjon det første året er 10 %, men med forskjeller mellom undersøkte pasientpopulasjoner og hvilken tidsperiode man har foretatt registreringen (10, 22, 23). Den samlede risiko for kirurgi ved ulcerøs kolitt er anslått til omtrent en tredel ved totalkolitt, en femdel ved venstresidig utbredelse og en tidel ved proktosigmoiditt etter fem års sykdom. Dårlig allmenntilstand, feber pga. tarmsykdommen, lavt serum-albuminnivå, blod og puss i avføring sammen med diaré er faktorer som øker risiko for kolektomi (23, 24).

Medikamentell vedlikeholdsbehandling

Medisinsk behandling tilstreber å redusere sykdomsaktiviteten og dermed forhindre kirurgisk intervensjon som kolektomi, reseksjon eller operasjon på fistler og abscesser. Dersom det er mulig, vil også målet være å redusere eller forhindre utbredelse av sykdommen og komplikasjoner som artritt, hud- og øyesykdommer samt cancer i colon og død pga. sykdommen per se eller dens komplikasjoner (tab 1).

Tabell 1

Mål for medikamentell behandling av kronisk inflammatorisk tarmsykdom

Redusere sykdomsaktivitet
Begrense sykdomsutbredelse
Forebygge og unngå operasjon
Unngå komplikasjoner
Forbedre livskvalitet
Redusere mortalitet pga. sykdommen og komplikasjoner

Ulcerøs kolitt

Siden stadige tilbakefall er typisk for ulcerøs kolitt, vil siktemålet for den medikamentelle vedlikeholdsbehandlingen være å holde sykdommen i remisjon. Sulfasalazin og mesalazin har vist seg effektive i å vedlikeholde remisjon, mens de nyere mesalazinproduktene har en bedre sikkerhetsprofil og toleranse (2, 25). Det foreligger ingen holdepunkter for en lineær dose-responskurve, men en minimumsdosering synes nødvendig for å oppnå klinisk effekt. Den optimale dosering må derfor vurderes opp mot grad av sykdom hos den enkelte pasient (26). Residivfrekvensen er halvert i en oppfølgingsperiode over 6 – 12 måneder med sulfasalazin og mesalazin. Glukokortikoider og mesalazin gitt som suppositorier, rektalskum eller klyster har vist seg effektivt som vedlikeholdsbehandling ved distal ulcerøs kolitt, både som kontinuerlig og intermitterende behandling (27).

I tillegg til de åpne studiene som er utført med azatioprin ved ulcerøs kolitt, er det kun én kontrollert undersøkelse der man sammenlikner azatioprin og placebo i vedlikeholdsbehandling av sykdom i remisjon. Residivforekomsten var 59 % i placebogruppen, mot 36 % i behandlingsgruppen (28). Den anbefalte dose for azatioprin er 2 mg/kg kroppsvekt. Det tilrådes regelmessige kontroller for å oppdage utvikling av beinmargsdepresjon.

Proktokolektomi vil i prinsippet være alternativet til medikamentell langtidsbehandling. Medikamentell behandling vil derfor være førstevalget når man kan kontrollere sykdommen og forhindre stadige residiv. Imidlertid må ulempene ved medikamentell langtidsbehandling vurderes mot operasjon når forløpet blir preget av residiverende sykdom og stadige glukokortikoidkurer, med de bivirkninger dette medfører.

Crohns sykdom.

I motsetning til pasienter med ulcerøs kolitt, er de som har Crohns sykdom en mer heterogen gruppe. Det vanskeliggjør vurderingen av medikamentell behandlingseffekt. Sykdomslokalisasjon, betennelsestyper og komplikasjoner vil influere på prognosen ved aktiv sykdom. Valg av medikamentell induksjonsbehandling og kirurgiske metoder (reseksjon, plastikk eller stomi) vil ha betydning for valg av eventuell vedlikeholdsbehandling.

Metaanalyser av mesalazin i vedlikeholdsbehandling av Crohns sykdom har vist en beskjeden effekt og reduserer i døgndoser på 3 g eller mer postoperativt klinisk residiv etter tre år med kun 20 % (29, 30). Det er ikke vist at kortikosteroider kan forebygge residiv ved Crohn sykdom, men budesonidformuleringen med frigjøring av den aktive substans i ileum kan forsinke residiv i løpet av det første året (31, 32).

Ved Crohns sykdom er det vist at azatioprin og 6-merkaptopurin bedrer korttidseffekten av kortikosteroider og har en steroidsparende effekt. Medikamentene forebygger residiv ved vedlikeholdsbehandling og gir tilheling av fistulerende Crohns sykdom. Behandlingen bør derfor ikke begrenses til et bestemt tidsintervall, da effekten i oppfølgingsstudier har vist seg å vare i minst fem år (33, 34). Imidlertid er den optimale dosering fortsatt gjenstand for diskusjon. Det er ikke vist økt forekomst av coloncancer eller andre tumorer

ved langtidsbruk av azatioprin hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt (33, 35). Metotreksat har en steroidsparende effekt ved kronisk aktiv sykdom eller steroidavhengighet, og steroidseponering har vist seg mulig i 40 % av tilfellene (33, 36). En ny type behandling med immunsuppressive immunglobuliner av typen monoklonale antistoffer (infliximab) har svært god effekt på alvorlig aktiv og fistulerende Crohns sykdom som er resistent mot annen behandling (37). Det foreligger imidlertid en rekke uavklarte spørsmål vedrørende behandlingen, derfor bør pasientene utvelges nøye og behandlingen foregå etter protokoll.

Studier med bruk av antibiotika ved Crohns sykdom har ikke vist entydige resultater, men antibiotika brukes på tross av dette ved aktiv sykdom.

Metronidazol og ciprofloksacin er effektivt ved komplikasjoner som fistelsykdom og perianale abscesser. Disse medikamentene kan brukes ved oppblussing av sykdom alene eller i kombinasjon med glukokortikoider. Derimot synes de ikke å ha noen plass i langtidsbehandlingen (38).

Effekten av enteral ernæring er bedre dokumentert for aktiv Crohns sykdom enn for ulcerøs kolitt. Imidlertid foreligger det ikke god nok dokumentasjon for at diett bør erstatte medikamentell behandling ved aktiv Crohns sykdom. Denne type behandling kan være et supplement. Sett i lys av langsiktige glukokortikoidbivirkninger kan diett være et alternativ, spesielt hos barn og unge (39).

Forandringer i sykdomsutbredelse – betydning for valg av og resultat av behandling

Ved ulcerøs kolitt skjer det forandring i sykdomsutbredelse i colon både de første årene etter diagnose og senere i sykdomsforløpet (40). I en norsk studie ble endoskopisk og histologisk sykdomsutbredelse ved diagnosetidspunkt sammenliknet med sykdomsutbredelse ett år senere. Det forelå da endringer hos to tredeler av pasientene (41). Forandringer i sykdomsaktivitet og utbredelse i tarm er derfor en del av det naturlige forløp i like stor grad som et resultat av medikamentell behandling. Forandringene skjer hyppigst de første ti årene av sykdomsforløpet. Hos pasienter med venstresidig betennelsesutbredelse skjer det en kumulativ endring til totalkolitt hos 10 – 20 % etter ti år, mens det ved proktosigmoiditt skjer en progresjon hos mer enn halvdelen etter 25 år (40, 42). Disse forandringene kan skje både spontant og som resultat av medikamentell behandling. Noen av de endringene i sykdomsutbredelse man observerer, kan skyldes at man har brukt forskjellige undersøkelsesmetoder fra gang til gang og over tid (kolonoskopi versus røntgen colon eller kombinasjon av rektosigmoidoskopi og røntgen) (43).

Forandringer i sykdomsutbredelse reiser noen prinsipielle spørsmål vedrørende behandlingen. Dersom vedlikeholdsbehandlingen ikke bare påvirker sykdomsaktiviteten, men også sykdomsutbredelsen i tarmen, vil dette ha betydning både for alvorlighetsgrad og for risiko for malignitetsutvikling. Risiko for operasjon og cancerutvikling ser ut til å være relatert til sykdomsutbredelse bedømt endoskopisk. Det foreligger til dels store forskjeller

mellom endoskopisk og histologisk sykdomsutbredelse ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Dersom den mikroskopiske utbredelse også har betydning for disse risikofaktorene, reiser det prinsipielle spørsmål om valg av medikamentell behandling og varighet av behandlingen, og om risiko for kolektomi og canceroppfølging.

Andre faktorer av betydning for sykdomsforløpet

Miljøfaktorer

Den generelle oppfatning i dag er at Crohns sykdom oppstår hos genetisk disponerte individer som igjen er utsatt for en eller flere miljøfaktorer. Epidemiologiske studier har antydnet flere faktorer som kan påvirke start av sykdommen eller forløpet av sykdommen. Utfordringen ligger derfor i å identifisere disse faktorene og i å kartlegge genetikkens betydning. Røyking har en klar sammenheng med ulcerøs kolitt og forekommer langt sjeldnere i denne pasientgruppen. Ved Crohns sykdom røyker flere av pasientene enn i kontrollpopulasjonene. Spesielt hos kvinner er røyking relatert til økt risiko for postoperativt residiv etter tarmreseksjon. P-piller og meslingvirus har vært diskutert som medvirkende faktorer ved utvikling av Crohns sykdom, mens bakterielle infeksjoner og antibiotika har vært nevnt som avgjørende for sykdomsaktivitet og forløp ved ulcerøs kolitt (44 – 52).

Pasientetterlevelse

Pasienter som er inkludert i studier, oppfører seg annerledes enn dem vi møter i daglig praksis i forhold til det å ta sine medisiner. Det vil være naturlig å tro at etterlevelsen er bedre når pasientene er utvalgt til å delta i en studie, fordi det da forutsettes at de kan samarbeide og forstå. Når de blir kontrollert regelmessig med omfattende registrering av kliniske data og det samtidig forventes at den medikamentelle behandling vil være svært effektiv, vil resultatene oftest bli bedre enn uten slik oppfølging.

I medikamentelle behandlingstudier av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er den kliniske residivhyppigheten på 20 – 30 %, i motsetning til i prospektive populasjonsbaserte studier, hvor tallet er betydelig høyere (10, 53). En forklaring er at pasientene ikke tar medisinerne som foreskrevet. Deltakelse i studier kan også influere på placeboeffekten. I en metaanalyse av den objektive målbare remisjonsraten og nytteeffekten fra et pasientsynspunkt var tallene sterkt korrelert til antall kliniske besøk under studien. Forfatterens konklusjon var at legen var en ”betydelig terapeutisk faktor” og bidrog sterkt til placeboeffekten (54).

Alternativ behandling

Inflammatorisk tarmsykdom krever ofte potent medikamentell behandling som gir bivirkninger. Glukokortikoider, ett av de mest effektive medikamentene vi har for å oppnå remisjon, gir hos mange uakseptable bivirkninger. Noen pasienter velger å forsøke alternative behandlingsformer som naturmedisiner, homøopati og akupunktur i tillegg til eller istedenfor konvensjonell behandling.

Dette kan gi uønskede resultater. I en studie hadde halvparten av pasientene i løpet av en toårsperiode brukt alternative behandlingsformer, mens en tredel brukte dette på undersøkelsestidspunktet (55). Pasientene oppgav hyppigst manglende virkning av foreskrevet konvensjonell behandling eller bivirkninger av denne som årsak til deres bruk av alternativ medisin. Bruk av alternativ behandling forekom hyppigst hos pasienter som hadde en lang sykehistorie og tidligere sykehusinnleggelser.

Konklusjon

En del pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom har et alvorlig sykdomsforløp og er vanskelig å få i remisjon. Slike pasienter behøver til dels kraftig og risikofylt immunosuppressiv behandling. Forsøk på å klassifisere pasienter og sykdomsforløp pågår stadig. Slike studier kan gi oss muligheten for å differensiere bedre mellom ulike risikogrupper. Dette vil gjøre det lettere å optimalisere de medikamentelle behandlingsoalternativene og kirurgiske metoder. Pasienters opplevelse av å leve med kronisk sykdom bør kartlegges for å bedre deres helserelaterte livskvalitet.

LITTERATUR

1. Bayless TM: The prognosis of idiopathic inflammatory bowel disease. I: Kirsner JB, Shorter RG, red. *Inflammatory Bowel Disease*, 3. utg. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 747 – 55.
2. Sutherland LR. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease: what really works. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 261 – 4.
3. Weedon DD, Shorter RG, Duane M, Ilstrup MS, Huizenga KA, Taylor WF. Crohns disease and cancer. *N Engl J Med* 1973; 289: 1099 – 103.
4. Michener W, Caulfield M, Wyllie R, Farmer R. Management of inflammatory bowel disease: 30 years of observation. *Cleveland Clin J Med* 1990; 57: 685 – 91.
5. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H et al. European co-operative Crohns disease study (ECCDS): results on drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249 – 66.
6. Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohns disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2171 – 6.
7. Brostrøm O. Prognosis in ulcerative colitis. *Med Clin North Am* 1990; 74: 201 – 18.
8. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 103: 954 – 60.

9. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thompson ABR. Inflammatory bowel disease in North Alberta: an epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 505 – 15.
10. Moum B, Ekblom A, Vatn M, Aadland E, Sauar J, Lygren I et al. Clinical course the first year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1005 – 12.
11. Lennard-Jones JE, Shivananda S and the EC-IBD study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 353 – 9.
12. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity course in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699 – 706.
13. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3 – 11.
14. Katz J. The course of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1275 – 80.
15. Tan WC, Allan RN. Diffuse jejuno-ileitis of Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 1374 – 8.
16. Pennigton L, Hamilton SR, Bayless TM, Cameron JL. Surgery management of Crohn's disease: influence of disease margin of resection. *Ann Surg* 1980; 192: 311 – 8.
17. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulphasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989; 42: 224 – 32.
18. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyles J, Kerrmans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956 – 63.
19. Sachar DB, Wolson DM, Greenstein AJ, Goldberg J, Styczynski R, Janowitz HD. Risk factors for postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 917 – 21.
20. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1103 – 9.
21. Leijonmark CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990; 21: 329 – 36.
22. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444 – 51.

23. Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2000; 6: 214 – 27.
24. Chakravarty BJ. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 852 – 5.
25. Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 1997; 3: 65 – 78.
26. Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Gut* 1998; 42: 761 – 3.
27. D'Albsio A, Pacini F, Camarri E. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143 – 7.
28. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20 – 2.
29. Sutherland L. Mesalamine for the prevention of postoperative recurrence: is nearly there the same as being there? *Gastroenterology* 2000; 118: 436 – 8.
30. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in maintenance treatment of Crohn's disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465 – 73.
31. Brignola C, de Simone G, Belloni C, Iannone P, Belluzi A, Ginochetti P et al. Steroid treatment in active Crohn's disease: a comparison between two regimens of different durations. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 465 – 8.
32. Løfberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielson Å, Olsson G et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo-controlled, one year study. *Gut* 1996; 39: 82 – 6.
33. Rutgeerts P. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Digestion* 1998; 59: 453 – 69.33.
34. Kim PS, Zlatanovic J, Korelitz B, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3254 – 7.
35. Conell 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: 1249 – 52.
36. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292 – 7.
37. Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 48 – 57.

38. Prantera C, Scribano ML, Berto E, Zannoni F. Antibiotic use in Crohn's disease. *BioDrugs* 1997; 4: 293 – 306.
39. King TS, Woolner JT, Hunter JO. Review article: the dietary management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 17 – 31.
40. Langholz E, Munkholm P, Davidsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260 – 6.
41. Moum B, Ekbom A, Vatn M, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1564 – 9.
42. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174 – 8.
43. Moum B, Vatn M, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren O et al. Incidence of Crohn's disease in four countries in south-eastern Norway 1990 – 93. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 355 – 61.
44. Gareth AO, Thomas B, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking – a review. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 144 – 9.
45. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and the smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 398 – 46.
46. Cosnes J, Carbonell F, Carrat F. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohns disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45: 218 – 22.
47. Moum B, Aadland E, Ekbom A, Vatn M. Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 376 – 8.
48. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Lucas S. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1990; 31: 179 – 83.
49. Rampton DS, McNeil NI, Sarner M. Analgesic and other factors preceding relapse in ulcerative colitis. *Gut* 1983; 24: 187 – 9.
50. Ekbom A, Adami H-O, Helmick CG, Jonson A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1111 – 9.
51. Kangro HO, Chong SKF, Hardiman B. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 549 – 53.
52. Kruis W, Pohl S, Cortot A, Desreumaux P. How to prevent a flare up in ulcerative colitis and Crohns disease. *Drugs of Today* 1999; 35 (suppl A): 119 – 38.
53. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks H, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 215 – 8.

54. Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton F, Cheang M, Bernstein C. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1854 – 8.
55. Hilsden R, Scott C, Verhoef MJ. Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 696 – 701.
-

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. juli 2026.