

Vissa immungener kan påverka Crohns sjukdom

Nyheter inom diagnostik, patogenes och behandling

Vad gäller diagnostik av Crohns sjukdom är tunntarmsröntgen och endoskopi fortfarande hörnstenar, men skintigrafi och datortomografi goda komplement, liksom endoskopiskt ultraljud. Orsaken till sjukdomen är ännu okänd, men en hypotes är att patienter med viss HLA-uppsättning blir sjukare än andra på grund av förmågan att utsöndra cytokiner. Behandlingen har de senaste åren gått mot mer långtidsbehandling, med nya 5-ASA-preparat, högaktiva steroider och aziatoprin.

Crohns sjukdom beskrevs första gången på 1930-talet [1] och sedan dess har intresset för sjukdomen vuxit kraftigt, eftersom den leder till ibland svåra långdragna skov med komplicerade och svårskötta symtom. Patienterna behöver träffa specialister i gastroenterologi och utgör också en stor del av specialitetens verksamhet. Patienter med Crohns sjukdom kan vara symtomfria i långa perioder men sjukdomen går i skov och påverkar under skoven patienternas livssituation. Därför måste Crohns sjukdom betraktas som ett handikapp, i vissa avseenden väl jämförbart med andra handikapp i samhället.

Sjukdomen kan starta i vilken ålder som helst men har en högsta incidens mellan 20 och 45 år. Incidensen är 5–7/100 000 och prevalensen cirka 150/100 000. Dessa siffror ligger numera relativt stabilt i Sverige medan de föreföll öka under hela 1950-talet och fram till 1970-talet [2]. Ett problem under de senare åren har varit att många

patienter som tidigare haft diagnosen ulcerös colit numera får diagnosen Crohns sjukdom till exempel efter kollektomi då patologen får tillgång till ett helt preparat och kan undersöka hela kolonväggen på ett säkrare sätt. Detta leder till en osäkerhet i bedömningen av förekomsten av de två sjukdomarna.

Sjukdom i skov

Crohns sjukdom kan förekomma i hela mag-tarmkanalen och kan inte opereras bort. Operationer utförs numera inte på det radikala sätt som skedde på 1960-talet, vilket ledde till att en del patienter drabbades av kortarmssyndrom. Sjukdomen karakteriseras av regionala inflammationer framförallt i distala tunntarmen och kolon. Symtomen utgörs framförallt av buksmärter och diarréer, men kan vara diffusa och differentialsymtom mot kolon irritabile kan vara svår. Det som ofta gör att patienten misstänks ha en allvarligare sjukdom är att de börjar bli trötta, går ned i vikt, ibland får blodiga diarréer och försämrade blodprov. Typiskt för sjukdomen är också att den går i skov. Status avslöjar sällan något specifikt. Bukpalpationen kan förutom ömhet ge ett helt normalt resultat och endast vid avancerad sjukdom kan resistenser ibland palperas.

Laboratoriemässigt kan man göra tre olika observationer. Den första är tecken på inflammation med förhöjd SR, CRP, orosomukoid och LPK. Man bör dock komma ihåg att akutfasparametrar är signaler från levern och inte direkt från tarmen. Tarmen måste således utsöndra tillräckligt med cytokiner för att levercellerna skall svara med akutfasproteiner. Den andra är en eventuell malabsorption på grund av uttalad tunntarmsinflammation och den tredje är den blödningsanemi som uppkommer på grund av blödningen från tarmsåren.

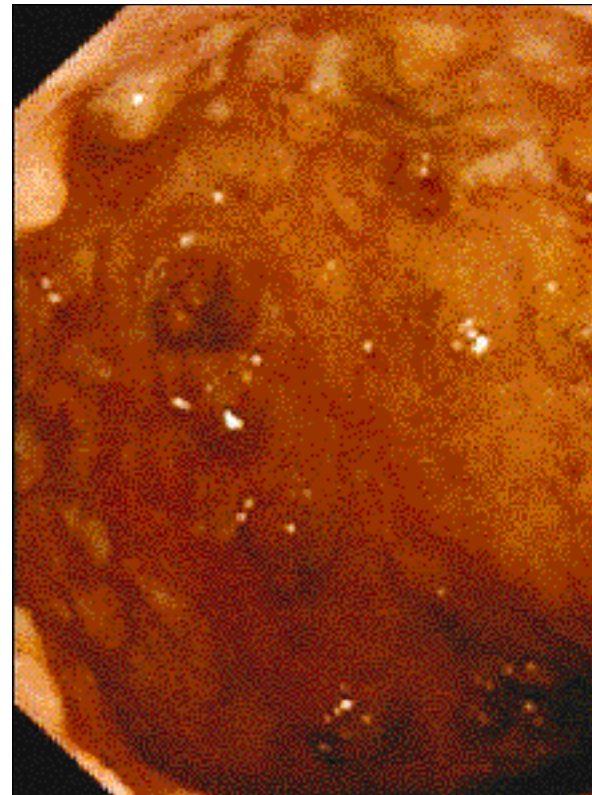
En mer ovanlig orsak till diarré hos dessa patienter kan vara gallsaltsmalabsorption på grund av engagemang av terminala ileum. I den traditionella diagnostiken ingår tunntarmsröntgen och koloskopi, kolonröntgen utförs endast om koloskopi inte kan genomföras. Utbredningen av inflammationen är ofta fläckvis med intilliggande till synes helt friska områden. Långsträckta, fibrinbe-

lagda sår ger ofta en karakteristisk slemhinnebild (Figur 1). Sjukdomen kan ta sig flera besvärliga uttryck där fistlar är ett av de mest svårkontrollerade. Fistlarna förekommer mest analt men kan vara enterokutana, rektovaginala och rektovesikulära. Patienterna kan också ha extraintestinala manifestationer såsom artriter och iriter. Det föreligger också en ökad förekomst av Bechterews sjukdom.

Patienterna har en god livskvalitet i de perioder som de inte har skov, medan livet kan vara mycket besvärligt när de har mer uttalade inflammatoriska symtom, vilka ibland leder till uttalad trötthet och viktnedgång. Det blir då svårt att upprätthålla tempo i studier eller i arbete och de behöver då ibland vara helt eller delvis sjukskrivna. Situationen kan också bli pressad hemma eftersom patienterna är i en ålder då livet är som mest aktivt med arbete och familj. Patienterna behöver således stöd under dessa perioder även utöver de rent medicinska terapeutiska insatserna.

Sjukdomens svårighetsgrad kan bero på immungenetik

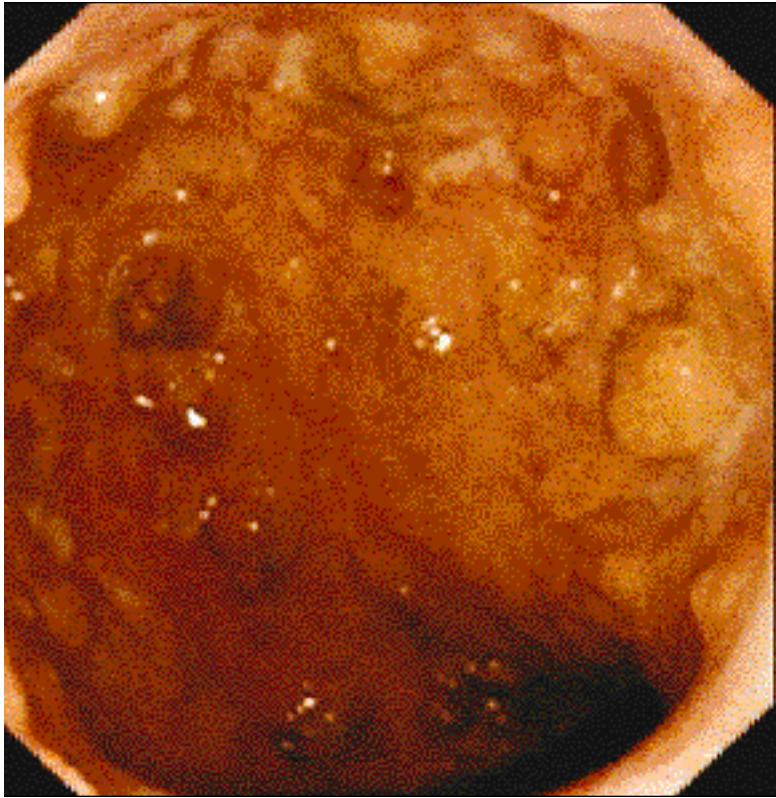
Nyheter inom etiologi och patogenes Några stora genombrott har inte skett inom kunskapen om vad som orsakar Crohns sjukdom trots relativt stora forskningsinsatser. Sedan många år spekulerar man i om det är en infektion som ger upphov till sjukdomen, men man har inte lyckats leda detta i bevis. Eftersom det finns granulom hos flertalet patienter har man sammankopplat den med mykobakterier, speciellt *Mycobacterium paratuberculosis*. Man har även lyckats isolera fram DNA från denna bakterie i högre frekvens vid Crohns sjukdom än vid ulcerös colit, men för det krävs en extremt känslig metodik baserad på PCR [3]. Vidare kan man inte förklara hela sjukdomsbilden med enbart en sådan infektion, eftersom bakterien förekommer även hos personer som inte har Crohns sjukdom. För några år sedan kom en rapport från en svensk grupp som visade att patienter med Crohns sjukdom oftare var mässlingsinfekterade intrauterint eller i den perinatale perioden [4]. Detta fynd leder tanken till andra autoimmuna sju-



Författare

RAGNAR BEFRITS
med dr, biträdande överläkare

ROLF HULTCRANTZ
docent, överläkare; båda kliniken
för gastroenterologi och hepatologi,
Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Endoskopisk bild från kolon som visar typiska slemhinneförändringar vid Crohns sjukdom, rodnad slemhinna och ulcerationer samt begynnande så kallat gatstensmönster (bilden tillhandahållen av med dr Edgar Jaramillo, kliniken för gastroenterologi och hepatologi, Karolinska sjukhuset).

domar där man misstänker att en infektion kan utlösa en immunologisk reaktion som leder till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd. I ett flertal arbeten från England har man också framfört teorier om att sjukdomen utvecklas på grund av inflammationer i kärlväggen det vill säga vaskulit [5].

Det förefaller som om det finns en genetisk predisposition för att utveckla sjukdomen, det finns till exempel en ökad risk hos enäggstvillingar till personer som har sjukdomen och även hos barn som har en sjuk mor. Risken är cirka 5 procent för dessa barn och betydligt högre för enäggstvillingar. Det intressanta är att detta gäller även för de enäggstvillingar som inte har vuxit upp tillsammans [6]. Ärftligheten är relativt välundersökt och det är troligen flera gener i samverkan med omgivningsfaktorer som gör att man blir sjuk, en så kallad multifaktoriell nedärvning [7].

Att vissa patienter har en mer besvärlig sjukdom kan bero på immungenetik, det vill säga generna för det immunologiska systemet. Man har jämfört de så kallade HLA klass II-antigenerna (transplantationsantigenerna) hos personer med respektive utan Crohns sjukdom, men inte funnit några tydliga skillnader [8]. Man har däremot gjort

intressanta fynd då det gäller sekretion av cytokinerna TNF- α och lymfotoxin-a, och polymorfismer i dessa gener. Dessa gener är lokaliserade till samma område som HLA klass I- och II-generna varför det är frestande att tro att det finns ett samband mellan förekomst av transplantationsantigen och reglering av dessa cytokin gener. Hypotesen är att patienter med viss HLA- uppsättning får en svårare sjukdom på grund av förmågan att utsöndra cytokiner. Man har funnit att dessa förekommer även hos andra patientgrupper, som patienter med ulcerös colit, varför de inte kan förklara sjukdomens uppkomst [8]. Däremot kan de kanske vara en förklaring till att det utvecklas en kronisk sjukdom. Patienter med HLA D3 har visat sig ha en

högre utsöndring av TNF- α från lymfocyter om de samtidigt har en specifik polymorfism på TNF-genen, TNF-E [9-12]. Eftersom TNF- α är ett cytokin som ger symptom vid skov kan man postulera att sådana mekanismer kan vara oraken till att vissa patienter med Crohns sjukdom får en svårare reaktion än andra.

Nyheter inom diagnostik

Undersökningsmetoderna vid Crohns sjukdom är framförallt tunn-tarmsröntgen och endoskopi. Då båda metoderna har risker och är krävande för patienten letar man efter andra möjligheter att påvisa lokalisering och aktivitet av skov. Skintigrafiska metoder har använts främst för diagnostik i tunn-tarmen. Det anses också möjligt att upptäcka abscesser med skintigrafi. Det har under flera år varit möjligt att ge radioaktivt märkta autologa leukocyter (indium-111 alternativt teknitium-99m) eller monoklonala granulocytantikroppar, vilka beger sig till ulcerationer och abscesser i tarmen. Dessa tillstånd kan därmed identifieras med skintigrafi (Figur 2). Metoden har dock inte fått så stor genomslagskraft, dels därför att den är komplicerad och dyr, dels därför att den kräver apparatur och kunskap som inte finns på alla sjukhus. Den har dock visat sig vara sensitiv och även ha hög specificitet [13]. De senaste åren har man använt dels ospecifika antikroppar av immunglobuliner, dels antikroppar mot adhesionsmolekyler, det vill säga molekyler på kärlendotel som uppreglas vid inflammation. Tack vare sin

radioaktivitet kan de identifieras med hjälp av skintigrafi [14]. Dessa metoder är av värde eftersom man inte behöver använda patienternas egna vita blodkroppar.

Skintigrafi förefaller inte vara bättre än datortomografi för att upptäcka komplikationer som abscesser och fistlar. Datortomografi används framförallt för att identifiera abscesser i buken vid Crohns sjukdom. Den metoden är lika bra som skintigrafi för att påvisa sjukdomsaktivitet och överlägsen vid diagnostik av komplikationer [13]. Intraabdominellt ultraljud, endoskopiskt eller analt, speciellt vid utredning av anala fistlar har visat sig vara till stor nytta. Detta är relativt lite använt i Sverige till skillnad från i Centraleuropa. Metoden anses vara mycket bra och det är önskvärt att användningen av denna metod ökar. Ett problem är att utrustningen är mycket dyr. Magnetresonanskamera har ännu inte fått någon framträdande roll i gastrointestinal diagnostik. Man kan dock förvänta sig att Crohns sjukdom är ett område där metoden kan komma till nytta. Man har använt den för att diagnostisera rektovaginala fistlar.

Flera nya mediciner

Den medicinska behandlingen vid Crohns sjukdom har till syfte att inducera remission vid aktiv sjukdom samt att förhindra recidiv. Även om patienten är symptomfri föreligger oftast inflammation och det man kallar skov är då en fas när inflammationen har en sådan omfattning att patienten blir allmänpåverkad. Den medicinska behandlingen har under många år varit densamma som för ulcerös kolit, det vill säga sulfasalazin och kortikosteroider. Det har tidigare inte funnits någon medicin som effektivt kunnat förhindra recidiv. De senaste åren har dock ett flertal nya terapiformer rapporterats ha god effekt för att förhindra återfall.

Här följer en genomgång av olika preparat för medicinsk behandling av Crohns sjukdom.

5-Aminosalicylsyra (5-ASA): Data från två stora kontrollerade multicenterstudier [15, 16] visar en remissionsfrekvens (mätt med Crohn's disease activity index) på 70-80 procent för steroider och på 45-50 procent för sulfasalazin (patienter med inflammation av kolon), men ingen profylaktisk effekt av någondera substanserna givna i relativt låga doser. De senaste åren har ett flertal nya 5-ASA-beredningar registrerats, vilka har fördelen att inte innehålla sulfasalazin. Mesalamin har i högre doser, >3 gram/dag, likvärd effekt med sulfasalazin vid aktiv sjukdom och dessutom en profylaktisk effekt, framför allt vid

distal tunntarmsinflammation [17-21] och efter resektion [22-23].

Steroider: Budesonid är en steroid med hög receptorbindning och kraftigt ökad (>90 procent) presystemisk metabolisering till inaktiva metaboliter. Den används sedan många år för inhalation vid behandling av kronisk, obstruktiv lungsjukdom och har visat sig vara effektiv vid aktiv Crohns sjukdom i terminala ileum och proximala kolon [24]. Den förlänger dessutom tiden till recidiv [25]. Dess effekt är jämförbar med prednisolonets, men eftersom den till stor del metaboliseras under första passagen genom levern får patienten mindre risk för steroidbiverkningar och mindre påverkan på binjurefunktionen [26]. Budesonid postoperativt minskar återfallen, men endast hos patienter med hög preoperativ sjukdomsaktivitet [27]. Budesonid förefaller således ha en plats i långtidsbehandling av Crohns sjukdom.

Azatioprin (aza) och 6-Merkaptopurin (6-Mp): Dessa substanser är purinanaloger med immunosuppressiva egenskaper. Inhibition av lymfocytfunktionen, framför allt av T-celler, samt antiinflammatoriska effekter är de sannolika mekanismerna [28-29]. Dosererna är 2,0-2,5 mg/kg och dag för aza och 1,0-1,5 mg/kg och dag för 6-Mp. Dessa läkemedel har använts under lång tid, men tidiga kontrollerade studier vid inflammatorisk tarmsjukdom gav motsägelsefulla resultat [15, 30-33]. Present och medarbetare [33] redovisade en högst signifikant effekt av 6-Mp jämfört med placebo hos 83 patienter med Crohns sjukdom, resistenta mot all annan terapi. Sextiosju procent förbättrades av behandling jämfört med 8 procent i placebogruppen. Men endast omkring hälften av patienterna hade utvärderats vid studiens slut. Effekten av underhållsbehandling var positiv i två av tre studier [15, 34, 35]. I en metaanalys från 1995 av samtliga arbeten publicerade 1966-1994, där endast 9 av 22 granskade arbeten uppfyllde inklusionskriterierna, bekräftades ett positivt terapivärde liksom en steroidsparande effekt vid såväl aktiv som inaktiv sjukdom [36]. Man fann också att läkning av fistlar påverkades signifikant av terapi. Fistelbildning är ett av de svårbehandlade tillstånden vid Crohns sjukdom och kräver ofta kirurgisk behandling. Förbättrad korttidseffekt vid aktiv sjukdom och profylaktisk effekt i upp till tre år, liksom effekt på postoperativa recidiv har nyligen dokumenterats [37-39]. Aza har sålunda stora fördelar men hög risk för biverkningar, som uppkommer i cirka 10 procent av fallen (pankreatit, illamående, feber, utslag, poly-

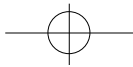
neurit, benmärgsdepression), men försvinner när preparatet sätts ut. Långtidsbiverkningar utgörs av benmärgsdepression i 1-5 procent av fallen [40], vilket nödvändiggör regelbunden kontroll av blodstatus under hela behandlingsperioden. Risken för malignitet är sannolikt betydligt mindre än vad som tidigare angivits [41] och data talar för att preparatet även kan användas under graviditet [42]. Det tar vanligen 3-6 månader innan något svar på behandlingen kan noteras vilket är en mycket lång tid för en patient med skov. Det förefaller dock som om man kan »ladda» med aza genom att infundera 50 mg/timme under 36 timmar (totalt 1 800 mg) och därmed minska tiden till effekt till <4 veckor [43]. Aza används numera mycket och patienter som har täta skov har stor nytta av preparatet i långtidsbehandling.

Cyclosporin A (CsA): Preparatet har framför allt använts efter transplantation för att minska risken för avstötning och transplantat kontra värdreaktion, men används också vid andra T-cellsmedierade inflammatoriska sjukdomar. Det är dess effekter på cytokinproduktion och ett minskat uttryck av MHC klass II-antigener på epitelcellerna som kopplats till effekten vid inflammatorisk tarminflammation. Ett mindre antal små öppna studier under 1980-talet [44-47] antydde att patienter med aktiv sjukdom som ej svarat på eller tålt steroider kunde ha nytta av CsA givet peroralt i doser om 5-15mg/kg och dag. Andra kunde inte bekräfta detta [48, 49]. I en placebokontrollerad välgjord multicenterstudie från Danmark, som omfattade 71 patienter med aktiv Crohns sjukdom som erhöll CsA, 5-7,5mg/kg och dag under tre månader, förbättrades 59 procent jämfört med 32 procent av placebofallen [50]. Preparatet seponerades successivt under de följande tre månaderna, varefter skillnaden nätt och jämnt var signifikant och saknades helt efter 12 månader [51]. Låg dos CsA (2,5-15mg/kg och dag) peroralt som tillägg till ordinarie behandling under 18 månader gav snarast sämre resultat hos 151 behandlade patienter jämfört med 154 placebobehandlade [52]. Inte heller i en europeisk multicenterstudie kunde man se någon positiv effekt [53]. Intravenöst givet CsA (4-6 mg/kg) har visat sig ge en korttidseffekt vid aktiv Crohns sjukdom och framför allt på fistulösa fall av sjukdomen [54, 55]. Vid fulminant ulcerös kolit med hotande kolektomi har infusion av CsA, 4-6 mg/kg, rapporterats kunna skjuta upp tidpunkten för operation [56]. Biverkningar är vanliga och utgörs framför allt av njurpåverkan med nedsatt filtration och interstitiell nefrit,



Figur 2. Skintigrafisk bild av patient med autolog inmärkning av leukocyter med teknetium-99m som ansamlats i en inflammatorisk förändrad slemhinna i kolon (bilden tillhandahållen av docent Hans Jacobsson och docent Stig Larsson, sektionen för nuklearmedicin, Karolinska Sjukhuset)

kramper och opportunistiska infektioner. Enstaka dödsfall relaterade till cyclosporinterapi har förekommit. Cyclosporin är således inte något preparat som kan rekommenderas vid Crohns sjukdom och endast i undantagsfall vid ulcerös kolit. Metotrexat är en folsyraantagonist med antiinflammatoriska och immunosuppressiva egenskaper. Man har sett ett positivt svar hos 16 av 21 patienter i en öppen studie där 25 mg



metotrexat gavs parenteralt 1 gång/vecka under 12 veckor [57]. Dessa resultat följdes upp i en kontrollerad studie med 141 patienter där effekten av metotrexat (25 mg intramuskulärt 1 gång/vecka) var signifikant bättre än för placebofall både avseende klinisk remission och behovet av steroider [58]. Någon långtidseffekt av metotrexat har inte kunnat påvisas [59]. Även detta preparat har potentiell risk för biverkningar i form av benmärgsdepression, levertoxicitet och i sällsynta fall pneumonit, vilket minskar användbarheten.

Cytokin- och anticytokinterapi: Tack vare den ökade kunskapen om cytokiner vid inflammatorisk tarmsjuk-

dom och om syntetiska cytokiner och antikroppar mot cytokiner har man kunnat pröva att behandla enligt dessa principer. Vid Crohns sjukdom föreligger en ökad aktivering av CD4-positiva T-celler med höjd produktion av bland annat TNF- α som följd. Monoklonala antikroppar mot CD4-positiva T-celler har prövats vid Crohns sjukdom med viss framgång [60-62]. Monoklonala antikroppar mot TNF- α (cA2) visade imponerande effekt på symtom samt endoskopisk läkning efter engångsinfusion när det gavs som tillägg till övrig mediciner till terapieresistenta patienter med Crohns sjukdom i små okontrollerade studier [63, 64]. Dessa resultat har helt nyligen bekräftats i en större (n=108) placebokontrollerad studie med engångsinfusion av antikroppar mot TNF- α [65]; klinisk remission (CDAI<150) uppnåddes hos 46 procent av de behandlade, jämfört med 16 procent av placebofallen, och bibehölls i tre månader. Även histologiskt har noterats en förbättring efter behandling med antikroppar mot TNF- α [66]. Det förefaller dock tveksamt om denna behandling kan ha någon långtidseffekt. Interleukin-10, IL-10, som hämmar T-lymfocyter, är ett anti-inflammatoriskt cytokin [67]. Rekombinant IL-10 givet till patienter med Crohns sjukdom intravenöst i doser från 0,1 till 25 μ g/kg gav klinisk remission i 50 procent av fallen mot 23 procent för placebobehandlade [68]. Ingen tolerans eller allvarlig biverkning noterades. Samma behandling minskade signifikant den histologiska inflammationen i biopsier från ileum och kolon hos patienter med Crohns sjukdom [69]. Stora randomiserade, kontrollerade studier med rekombinant IL-10 vid CD pågår för närvarande.

Heparin: Man har påvisat vaskuliter och trombosor i inflammerade områden, varför heparin prövats och i små okontrollerade studier visat positiv effekt [70-73]. Ytterligare större kontrollerade studier behövs dock för att säkert kunna bedöma effekten av heparin.

Antibiotika: Det har varit naturligt att man sedan länge prövat antibiotika eftersom man haft misstanke om att sjukdomen är bakteriellt medierad. Ursprung och medarbetare rapporterade 1975 en positiv effekt av metronidazol vid Crohns sjukdom [74]. Deras resultat har sedan både bekräftats [75] och ifrågasatts [76, 77]. Metronidazol har potentiella effekter via påverkan av den anaeroba bakteriefloran [78] samt är immunosuppressivt [79]. I en större skandinavisk multicenterstudie av korsningstyp jämfördes effekten av sulfasalazin, 1,5 gram \times 2, med metronidazol, 400 mg \times 2, [80] hos patienter med

framför allt ileokolisk och kolisk inflammation. Metronidazol visade sig något bättre än sulfasalazin. Den positiva effekten vid ileokolisk sjukdom bekräftades senare i en placebokontrollerad studie där metronidazol gavs i relativt hög dos (20mg/kg) [81]. Metronidazol förlänger tiden till recidiv efter ileocecalresektion [82] och har sedan tidigare visat sig effektivt vid fistlar [74, 83]. Vid högre doser (>20mg/kg) finns risk för neurotoxiska biverkningar. Cipprofloxacin som monoterapi eller i kombination med metronidazol har i okontrollerade studier visat sig ha effekt vid Crohns sjukdom [84,85] och var likvärdigt med 5-ASA vid måttligt aktiv Crohns sjukdom [86].

Referenser

1. Crohn B. Regional ileitis; A pathologic clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323-9.
4. Ekblom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. The role of perinatal measles infection in the etiology of Crohns disease. Lancet 1995; 345: 508-10.
11. Bouma G, Xia B, Crusius JBA, Bioque G, Koutroubakis I, von Blomberg BME et al. Distribution of four polymorphisms in the tumor necrosis (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Clin Exp Immunol 1996; 103: 1095-100.
13. Kolkman JJ, Falke TH, V Dijk DH, Bannink IMJ, Den Hollander W, Cuesta MA et al. Computed tomography and granulocyte skintigraphy in active inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1996; 41: 641-50.
16. Malchow H, Ewe K, Brandes JV, Goebell H, Ehms H, Sommer H et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. Gastroenterology 1984; 86: 249-66.
20. Steinhardt HA, Hemphill D, Greenberg R. Sulfasalazine and mesalamine for maintenance therapy of Crohn's disease: a meta analysis. Am J Gastroenterol 1994; 89: 216-24.
23. McLeod RS, Wolff BG, Steinhardt AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 109: 404-13.
25. Löfberg R, Rutgeers P, Malchow H, Lamers C, Daniellson Å, Olaisson G et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. Gut 1996; 39: 82-6.
26. Rutgeers P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaisson G, Jewell D et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J med 1994; 331: 842-5.
36. Pearson D, May G, Fick G, Sutherland L. Azathioprine and 6-Mercaptopurin in Crohn's disease. Ann Intern Med 1995; 122: 132-42.
50. Brynskov J, Freund L, Rasmussen S, Lauritsen K, Schaffalitsky O, Williams N et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of cyclosporin therapy in active chronic Crohn's disease. N Engl J Med 1989; 321: 845-59.
58. Feagan B, Rochon J, Fedorak R, Ervine E, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohns disease. N Engl J Med 1995; 332: 292-7.
64. Van Dulleman H, Sander JH, Van Dewenter H, Hommes D, Bul H, Jansen J. Treat-

