

Długotrwałe leczenie infliksymabem pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Long-term infliximab treatment in a patient with fistulizing Crohn's disease

Maria Wiśniewska-Jarosińska, Paweł Wichan, Jan Chojnacki

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 277–281

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, terapia biologiczna przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF- α , infliksymab.
Key words: Crohn's disease, biological therapy with monoclonal antibodies anti-TNF-a, infliximab.

Adres do korespondencji: dr n. med. Maria Wiśniewska-Jarosińska, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM – Centralny Szpital Weteranów, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, tel./faks +48 42 639 30 49, e-mail: maria.wisniewska-jarosinska@umed.lodz.pl

Streszczenie

Wprowadzenie w ostatniej dekadzie do terapii choroby Leśniowskiego-Crohna leków biologicznych skierowanych przeciwko TNF- α pozwoliło na poprawę skuteczności leczenia, a tym samym zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji. Leki te korzystnie wpływają na objawy i wskaźniki aktywności zapalenia u pacjentów z aktywną postacią choroby. Długotrwałe leczenie biologiczne niesie jednak ze sobą ryzyko utraty odpowiedzi klinicznej oraz wystąpienia niekiedy bardzo poważnych działań niepożądanych. Spośród leków biologicznych, infliksymab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne anti-TNF- α – jest najdłużej stosowany w leczeniu aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna. Opisując przypadek długotrwałej terapii tym lekiem pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, autorzy niniejszego opracowania pragną podzielić się własnymi doświadczeniami i zwrócić uwagę na problemy terapeutyczne pojawiające się podczas przewlekłego stosowania leków blokujących anti-TNF- α .

Wprowadzenie

Zastosowanie w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna w ostatnim dziesięcioleciu leków biologicznych skierowanych przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor* TNF- α) w istotny sposób wpłynęło na skuteczność leczenia tej ciężkiej choroby. Dzięki terapii indukcyjnej stosowanej w aktywnej postaci choroby zwiększył się odsetek uzyskiwanych remisji, a kontynuowanie leczenia podtrzymującego u coraz większej grupy pacjentów pozwala na długotrwałe podtrzymanie remisji lub zmniejszenie objawów. Tym samym leczenie biologiczne w istotny sposób poprawiło jakość życia pacjentów

Abstract

Introduction in the last decade the biological treatment directed against anti-TNF- α for Crohn's disease improved the effectiveness of the therapy and at the same time increased the percentage of clinical remissions achieved. Anti-TNF- α therapies favourable affect clinical symptoms and reduce the inflammatory indices of the disease. However, the long-term biological treatment carries the risk of the loss of response and adverse events, which sometimes can be very serious. Among these agents, infliximab – a chimeric, mouse and human, monoclonal antibody, has been used in the treatment of active Crohn's disease for the longest time. Presenting a case report of a young woman with fistulizing Crohn's disease the authors want to share their experience and point out the therapeutic problems, which can arise during the long-term biological treatment with anti-TNF- α agents.

z chorobą Leśniowskiego-Crohna [1–3]. Przewlekłe stosowanie preparatów blokujących TNF- α wiąże się jednak u części pacjentów ze stopniową utratą odpowiedzi na leczenie oraz możliwością wystąpienia niekiedy bardzo poważnych, a nawet śmiertelnych, objawów niepożądanych [4]. Najwięcej danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa przyjmowania przeciwciał monoklonalnych anti-TNF- α dotyczy stosowania infliksymabu [5]. To chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało zostało zarejestrowane przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w 1998 r. do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych, a w 2007 r. reje-

stracę rozszerzono także o grupę dzieci w wieku 6–17 lat. Długotrwałe stosowanie leku może się jednak wiązać z problemami terapeutycznymi, które autorzy opracowania napotkali również podczas kilkuletniego stosowania infliksymabu u młodej kobiety z przetoką odbytniczopochwową. Ten przypadek przedstawiono w celu podzielenia się własnymi doświadczeniami związanymi z przewlekłym stosowaniem przeciwciał anty-TNF- α .

Opis przypadku

Pierwsze objawy choroby Leśniowskiego-Crohna pojawiły się u pacjentki w 18. roku życia, w czerwcu 1997 r. Wystąpiły wówczas bóle mięśniowe oraz gorączka z dreszczami. Leczenie ambulatoryjne nie przyniosło poprawy, objawy utrzymywały się, a po kilku dniach wystąpiła także wodnista biegunka. Chorą skierowano na Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, gdzie po 14 dniach leczenia z zastosowaniem antybiotyków różnych grup oraz środków przeciwgrzybiczych i metronidazolu uzyskano poprawę kliniczną. Pacjentkę wypisano do domu z rozpoznaniem ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego i infekcji dróg moczowych. Kilka dni później nastąpił nawrót biegunki i gorączka. Chorą hospitalizowano w Klinice Gastroenterologii Warszawskiej Akademii Medycznej. Przy przyjęciu jej stan był stosunkowo ciężki, gorączkowała do 38–39°C, oddawała 1–3 papkowatych stolców na dobę, bez widocznych domieszek śluzu czy krwi. W wykonanej ko-



Ryc. 1. Wlew doodbytniczy – celowane zdjęcie odbytnicy z uwidocznieniem przetoki odbytniczopochwowej. Po podaniu kontrastu do bańki odbytnicy zakontrastowaniu uległa również pochwa

Fig. 1. Barium enema – radiogram of the rectum with the recto-vaginal fistula. After the barium enema into the rectal ampulla, the vagina was also visualized

lonoskopii zaobserwowano stosunkowo liczne drobne owrzodzenia w okolicy zagięcia wątrobowego. Pozostała część jelita wraz z okolicą zastawki Bauhina była prawidłowa. Ze zmienionej części pobrano wycinki, w których stwierdzono obfity naciek zapalny złożony z komórek limfoidalnych i granulocytów.

Na podstawie obrazu klinicznego i endoskopowego wysunięto podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Wynik badania histopatologicznego nie był jednoznaczny, ale nie wykluczał rozpoznania. Zastosowano parenteralnie glikokortykosteroidy, sulfasalazynę oraz antybiotyki i środki przeciwgrzybicze. Po kilku dniach uzyskano poprawę stanu zdrowia chorej, normalizację temperatury ciała i rytmu wypróżnień, jednak próby zmniejszenia dawki kortykosteroidów i zmiany drogi ich podania z dożylną na doustną kończyły się nawrotem gorączki. Po 21 dniach leczenia udało się utrzymać względną remisję, stosując nadal prednizon (60 mg/dobę *p.o.*) oraz sulfasalazynę (3 g/dobę).

Dalszy przebieg choroby potwierdził rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak mimo systematycznego podawania preparatów mesalazyny, glikokortykosteroidów, środków immunosupresyjnych i okresowo antybiotyków udało się osiągnąć tylko krótkotrwałe (kilkutygodniowe–kilkunastotygodniowe) i niepełne remisje. Próby odstawienia steroidów kończyły się szybko nasileniem objawów.

W kwietniu 2001 r., w trakcie kolejnego rzutu choroby, pacjentce podano infliksymab w pojedynczej infuzji dożylną 5 mg/kg m.c. Efekt okazał się bardzo dobry. Możliwe stało się odstawienie kortykosteroidów. Utrzymano podawanie mesalazyny (3 g/dobę, a następnie 2 g/dobę) i azatiopryny (100 mg/dobę). Po 6 mies. remisji wystąpił kolejny nawrót objawów choroby (biegunka, gorączka). Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg m.c.) nie przyniosło poprawy, dolegliwości uległy tylko nieznacznemu złagodzeniu. Za prawdopodobną przyczynę niepowodzenia uznano oporność na lek, spowodowaną wytworzeniem przeciwciał antyidiotypowych (antychemerycznych). Konieczny był powrót do kortykoterapii.

Stan pacjentki był w dalszym ciągu bardzo niestabilny. W końcu 2003 r. wystąpił kolejny ciężki rzut choroby, z nasilonymi objawami ogólnymi, postępującym wyniszczeniem (masa ciała 42 kg, wzrost 164 cm) i wytworzeniem się przetoki odbytniczopochwowej (ryc. 1). Za pomocą dotychczas stosowanego leczenia nie uzyskano remisji. Rozważano wówczas zakwalifikowanie pacjentki do leczenia chirurgicznego, na które nie wyraziła zgody. Postanowiono więc podjąć kolejną próbę leczenia infliksymabem, licząc na zaniknięcie przeciwciał blokujących po 2 latach przerwy i odnowienie wrażliwości na lek. Próba zakończyła się powodzeniem. Od stycznia do marca 2004 r. chorej podano 3-krotnie (0, 2,

6. tydzień) infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. Uzyskano remisję choroby i zmniejszenie rozmiarów przetoki, choć nie uzyskano jej całkowitego zamknięcia. Możliwe stało się również odstawienie glikokortykosteroidów. W związku z tym podjęto decyzję o podtrzymującym leczeniu biologicznym. Do chwili obecnej (maj 2009 r.) chora otrzymała łącznie 31 przetoczeń leku 5 mg/kg m.c. w odstępach 8-tygodniowych. Przez pierwszych 14 mies. leczenia podtrzymującego nie wystąpiło istotne zaostrzenie choroby, co umożliwiło pacjentce powrót do względnie normalnej aktywności życiowej, ukończenie studiów wyższych i rozpoczęcie pracy zawodowej. Z czasem jednak efektywność terapii zaczęła się zmniejszać. Po upływie 5–6 tyg. od infuzji leku pojawiały się objawy zaostrzenia choroby (gorączka, dolegliwości dyspeptyczne, luźne stolce). Konieczne było najpierw czasowe, a następnie stałe stosowanie, oprócz azatiopryny, także glikokortykosteroidów (budezonidu, a później także prednizonu). Mimo systematycznego leczenia, u pacjentki obserwowano także niedokrwistość mikrocytarną i niedobarwliwą oraz małe stężenie żelaza w surowicy, co wymagało częstego, pozajelitowego podawania preparatów tego pierwiastka. Obserwowano także istotny niedobór masy ciała.

W czerwcu 2007 r. wystąpiło kolejne zaostrzenie choroby. W trakcie hospitalizacji ponownie stwierdzono anemię mikrocytarną (RBC – 4,46 mln/ μ l, HGB – 9,3 g/dl, HCT – 29,1%), niedobór żelaza (8 μ g/dl) oraz znaczne zwiększenie wskaźników zapalenia (CRP – 153 mg/l, OB – 92, CDAI – 194 pkt).

W okolicy odbytu pojawiły się zmiany zapalne, szczelina, uwidoczniono ujście przetoki oraz guzy krwawnicze IV stopnia. Przy próbie kolonoskopii aparat udało się wprowadzić do esicy, na głębokość ok. 30 cm. W kanale odbytu i nieco powyżej widoczne było nacieczenie zapalne śluzówki z rozległym, płaskim owrzodzeniem. Dalej, na odcinku ok. 20 cm błona śluzowa nie wykazywała zmian makroskopowych, a powyżej 25 cm od linii odbytu stwierdzono nacieczenie i usztywnienie ściany jelita, z licznymi owrzodzeniami i prawdopodobnymi ujściami przetok. Światło jelita w tym odcinku było znacznie przewężone, co uniemożliwiło dalsze wprowadzenie endoskopu. W pasażu przewodu pokarmowego zaobserwowano nacieczenie i usztywnienie jednej z pętli jelita krętego oraz potwierdzono obecność przetoki między jelitem cienkim i esicą. Tomografia komputerowa jamy brzusznej z podaniem kontrastu także potwierdziła podejrzenie zmian zapalnych w pętli jelita cienkiego oraz obecność nacieku w miednicy małej. Pacjentce podano po raz kolejny infliksymab, osiągając poprawę kliniczną – normalizację temperatury ciała, ustąpienie dolegliwości bólowych i objawów dyspeptycznych.

Rozważano także leczenie chirurgiczne, jednak ze względu na rozległość koniecznego zabiegu i duże ryzyko operacyjne, czasowo odstąpiono od tego kierunku postępowania.

Do chwili obecnej stan pacjentki nie uległ krytycznemu pogorszeniu i nie wystąpiły bezwzględne wskazania do zabiegu chirurgicznego. Aktywność procesu zapalnego jest jednak duża (OB, CRP oraz CDAI są istotnie zwiększone), utrzymują się stosunkowo rozległe zmiany w jelicie krętym i grubym, przetoki międzyjelitowe oraz odbytniczo-pochwowa, a ostatnio pojawił się także ropień okołoodbytniczy, który wymagał nacięcia. Mimo kontynuowania podtrzymującego leczenia infliksymabem oraz stałego podawania azatiopryny, konieczne jest także stosowanie kortykosteroidów (od 5 do 20 mg prednizonu na dobę).

Omówienie

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest bardzo poważnym problemem klinicznym i społecznym. Liczba nowych zachorowań jest bardzo duża i stale się zwiększa, a schorzenie dotyczy zwykle ludzi młodych, wkraczających dopiero w dorosłe życie. Nasilenie procesu zapalnego i powikłania, takie jak: zwężenia jelit, przetoki czy bardzo dokuczliwe zmiany okołoodbytnicze, znacznie ograniczają aktywność życiową pacjentów. Często uniemożliwia to samodzielne życie i stanowi przeszkodę nie do pokonania przy próbie uregulowania życia osobistego i zawodowego.

Podstawowym problemem jest ciągle brak dobrej i bezpiecznej metody leczenia. Skuteczność sulfasalazyny i mesalazyny jest niewielka, a przez niektórych w ogóle kwestionowana. Leki te stosuje się tylko w wybranych przypadkach przebiegających z zajęciem wyłącznie jelita grubego. Środki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), chociaż bezpieczne, rzadko pozwalają na pełną kontrolę choroby. W większości przypadków konieczne jest włączenie glikokortykosteroidów, które z reguły umożliwiają opanowanie ostrego rzutu choroby, ale przewlekła kortykoterapia łączy się z niebezpieczeństwem wystąpienia licznych niekorzystnych działań i objawów ubocznych. Duży problem stanowią w związku z tym często spotykane, oceniane na ok. 30%, przypadki kortykozależności. Pewne nadzieje wiązano z zastosowaniem w terapii tzw. glikokortykosteroidów niesystemowych, o ograniczonym działaniu ogólnoustrojowym. Aktywność tych leków jest jednak mniejsza niż kortykosteroidów klasycznych i tylko w rzadkich przypadkach pozwalają one na dłuższe utrzymanie remisji [1].

Przełomem w leczeniu ciężkich przypadków choroby Leśniowskiego-Crohna stały się wprowadzone w latach 90. XX w. leki biologiczne. Pierwszym z tej grupy

z powodzeniem zastosowanym w klinice był infliksymab – lek złożony z monoklonalnych chimericznych przeciwciał przeciw TNF- α [2, 5].

Leki biologiczne, zwłaszcza antagoniści TNF- α , pozwalają na opanowanie części ciężkich zaostrzeń choroby, zwłaszcza przebiegających z dużą aktywnością procesu zapalnego, objawami pozajelitowymi i z przetokami. Zastosowanie tego typu terapii zmniejszyło także zapotrzebowanie na leczenie operacyjne choroby Leśniowskiego-Crohna, gdyż pewna liczba przetok i zmian okołoodbytniczych goi się pod jej wpływem [2, 3, 6].

Wprowadzenie leków biologicznych nie rozwiązało jednak wszystkich problemów, a wraz z ich rozpowszechnieniem pojawiły się następne. Leki te mają strukturę białkową, mogą być więc przyczyną reakcji alergicznych [4, 7]. Ich silne działanie immunosupresyjne upośledza natomiast nadzór immunologiczny organizmu [8, 9]. Wraz z rozpowszechnieniem terapii biologicznej mnożą się informacje o zwiększonym narażeniu na infekcje, w tym o uaktywnieniu utajonych, przewlekłych zakażeń, zwłaszcza gruźliczych [10–12]. Nierzadkie są także doniesienia o zagrożeniu rozwojem nowotworów [5, 13, 14], a dużym, potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (leukoencefalopatia), którego pojedyncze – jak dotąd – przypadki zaobserwowano w trakcie stosowania leków biologicznych [5, 12, 15].

W świetle powyższych informacji niezmiernie ważne jest pytanie, jak długo można bezpiecznie stosować terapię biologiczną i czym ewentualnie ją zastąpić. Zagadnienie to ma nie tylko wymiar medyczny, ale także ekonomiczny. Problem dotyczy coraz większej liczby pacjentów, u których w miejsce steroidozależności rozwija się zależność np. od infliksymabu. Chociaż wiadomo o potencjalnych zagrożeniach przewlekłej terapii, próby jej przerwania kończą się zaostrzeniem choroby, którego nie udaje się opanować innymi metodami. Jak wskazuje doświadczenie, przerwy w leczeniu biologicznym mogą ponadto skutkować pojawieniem się oporności na lek, wynikającej prawdopodobnie z powstania przeciwciał blokujących substancję czynną. Taką oporność obserwuje się także, czego przykładem jest pacjentka autorów, w trakcie systematycznego podawania infliksymabu co 8 tyg. w standardowej dawce 5 mg/kg m.c. Przetłamanie takiej oporności próbuje się osiągnąć, podwajając dawkę leku lub zwiększając 2-krotnie częstotliwość podań. Alternatywą jest zastosowanie preparatów anty-TNF- α złożonych z przeciwciał humanizowanych (certolizumab) lub ludzkich (adalimumab), które powinny być mniej immunogenne, albo leków biologicznych o innym mechanizmie działania – antagonistów molekuł adhezyjnych, cytokin prozapalnych, ich receptorów i innych. Doświadczenia ze stosowaniem tych leków w chorobie Leśniowskiego-

-Crohna są jednak ciągle niewielkie, a niektóre z preparatów nie wyszły jeszcze poza fazę eksperymentalną [16–20].

Leczenie chirurgiczne choroby Leśniowskiego-Crohna także nie jest zadowalające, nie usuwa ono przyczyny schorzenia i nie zabezpiecza przed nawrotami. W związku z powyższym należy je uznać za jedną z metod leczenia objawowego, która powinna być stosowana tylko w przypadku bezwzględnych wskazań, do których należą zwężenia jelit, przetoki (zwłaszcza zewnętrzne) czy ropnie. Zabiegi chirurgiczne są ponadto u dużej części chorych trudne technicznie i powinny być, poza przypadkami ze wskazań nagłych, wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach [21].

Planowanie dalszego postępowania w omawianym przypadku pacjentki jest bardzo trudne. W najbliższej przyszłości bierze się pod uwagę zwiększenie dawki infliksymabu lub skrócenie odstępów między podaniami do przetłamania zwiększającej się oporności na lek. W razie nieskuteczności tego postępowania zostanie podjęta próba terapii adalimumabem lub w przypadku pojawienia się nowych możliwości terapeutycznych innym lekiem biologicznym. Leczenie operacyjne pacjentki autorzy opracowania uważają za bardzo ryzykowne i obarczone dużym prawdopodobieństwem niepowodzenia. Będzie ono brane pod uwagę tylko w przypadku pojawienia się bezwzględnych wskazań. Rokowanie co do wyleczenia w przypadku opisanej pacjentki jest niekorzystne, natomiast co do życia, a zwłaszcza co do jego względnie dobrej jakości – bardzo niepewne.

Piśmiennictwo

1. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegl Gastroenterol* 2007; 2: 216-29.
2. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
4. Imperato AK, Smiles S, Abramson SB. Long-term risk associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 199-205.
5. Wichan P, Wiśniewska-Jarosińska M. Infliximab w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2005; 16: 27-33.
6. Hanauer SB, D'Haens GR, Colombel JF. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S457.
7. Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, et al. The impact of infliximab reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 221-7.

8. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defense against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl 2): 37-42.
9. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
10. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147-52.
11. Saraceno R, Chimenti S. How to manage infections in the era of biologics? *Dermatol Ther* 2008; 21: 180-6.
12. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
13. Wolfe E, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Reum* 2007; 56: 1433-9.
14. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
15. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 101-12.
16. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-53.
17. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB, et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 416-23.
18. Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, et al. The impact of infliximab infusion reactions on long term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 221-7.
19. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
20. Sandborn WJ. Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF-alpha therapy: current needs and future treatments. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7 (Suppl 2): 23-35.
21. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery* 2008; 144: 622-7.