

Strokovni prispevek/Professional article

INFLIXIMAB PRI ZDRAVLJENJU HUDEGA NA KORTIKOSTEROIDE NEODZIVNEGA ZAGONA ULCEROZNEGA KOLITISA – PRIKAZ PRIMERA

INFLIXIMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE STEROID-REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS – A CASE REPORT

Darja Urlep, Jernej Dolinšek, Dušanka Mičetić-Turk

Klinični oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2004-01-06; ZDRAV VESTN 2004; 73: 187-90

Ključne besede: na kortikosteroide neodzivni ulcerozni kolitis; fulminantni potek; zdravljenje; infliximab

Izvleček – Izhodišča. Ulcerozni kolitis (UK) lahko poteka kot akutni zagon s hudo stopnjo vnetne dejavnosti, ki predstavlja življenje ogrožajoče stanje. Kortikosteroidi (KS) v intravenski obliki so zdravilo prve izbire za indukcijo klinične remisije pri akutnem hudem zagonu UK. Pri hudi obliki ulceroznega kolitisa, neodzivni na kortikosteroide, je potrebno kirurško zdravljenje.

Bolniki in metode. Prikazan je primer desetletne deklice s hudo obliko na KS neodzivnega ulceroznega kolitisa. Da bi se izognili kirurškemu posegu, smo uvedli zdravljenje z infliximabom. Že po enkratni infuziji infliximaba je prišlo do hitrega izboljšanja kliničnega stanja in remisije bolezni, ki smo jo nato vzdrževali z azatioprinom.

Zaključki. Zdravljenje z infliximabom je lahko uspešno pri hudo potekajočem, na KS neodzivnem UK. Stovrstnim zdravljenjem se lahko izognemo kirurškemu zdravljenju (kolektomiji), ki za bolnike predstavlja doživljenjsko invalidnost. Doseženo remisijo vzdržujemo z uveljavljenimi imunosupresivi (azatioprinom ali 6-merkaptopurinom).

Uvod

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), kamor sodijo Crohnova bolezen (CB), ulcerozni kolitis (UK) ter v 10-15% neopredeljeni kolitis (IK), je kronična vnetna bolezen črevesa, za katero je značilno izmenjavanje obdobji akutnih vnetnih zagonov bolezni z obdobji remisije. Zdravljenje je zato usmerjeno v obvladovanje akutnih vnetnih zagonov bolezni in v vzdrževanje dosežene remisije (1, 2).

Bolniki z blago stopnjo vnetnega zagona UK običajno dobro odgovorijo na zdravljenje s pripravki 5-aminosalicilne kisline, pri zmerni stopnji je včasih potrebno dodati jemanje tablet kortikosteroidov (KS), pri hudi stopnji vnetja pa je potrebno zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (3-5).

Tako pri odraslih kot pri otrocih so za zdravljenje najbolj zahtevni bolniki s hudo obliko UK, ki ne odgovorijo na standardno zdravljenje z intravenskimi KS. Neodzivnost na KS se pojavlja pri 20-40% bolnikov s to obliko UK (6, 7). Gre za življe-

Key words: steroid-resistant ulcerative colitis; fulminant attack; therapy; infliximab

Abstract – Background. The natural course of ulcerative colitis (UC) can be complicated with an acute severe attack of high degree of activity of inflammation which represents a life-threatening condition. High-dose intravenous steroids have been the treatment of choice for induction of clinical remission of acute severe attack. In corticosteroid refractory ulcerative colitis a surgical therapy is required.

Patients and methods. A case of a ten year-old girl with severe steroid-refractory UC is presented. The treatment with infliximab was introduced with intention to avoid colectomy. After the first infusion of infliximab her condition improved and clinical remission was achieved which was maintained with azathioprine.

Conclusions. Therapy with infliximab can be successful for a severe steroid-refractory UC. The patients treated with infliximab can avoid surgical therapy (colectomy) which can represent a life-long disablement. The achieved remission is best maintained with conventional immunosuppressive therapy (azathioprine or 6-mercaptopurin).

nje ogrožajoče stanje, pri katerem lahko pride do zapletov, kot so toksični megakolon, huda neustavljiva krvavitev iz črevesa in perforacija stene debelega črevesa. V takšnih primerih se večinoma moramo odločiti za kirurško zdravljenje (kolektomijo), ki pa lahko vodi v resne, tako kratkoročne kot dolgoročne zaplete in povzroči doživljenjsko invalidnost (8-11). Na KS neodzivne hude oblike UK običajno zdravimo z intravenskim ciklosporinom, vendar ima tovrstno zdravljenje pomanjkljivosti, predvsem zaradi toksičnosti kot tudi kratkotrajne učinkovitosti (12-17). Od stranskih učinkov ciklosporina so najpomembnejši nefrotoksični, hepatotoksični, predvsem pa nevrotoksični učinki (tremor, glavobol, konvulzije tipa grand mal) (18, 19) in hiperplazija gingive (19). Pri zdravljenju s ciklosporinom so mogoče tudi hude okužbe v obliki septičnih stanj (20).

Odločitev o načinu zdravljenja hude na KS neodzivne oblike UK pri otrocih je toliko težja zaradi pomanjkanja randomiziranih študij.

ranih kontroliranih študij. Ciklosporin sicer predstavlja učinkovito začasno zdravljenje pri hudi obliki UK, vendar v večini primerov le odloži kirurško zdravljenje (3).

Zaenkrat so v svetu opisane le posamezne nekontrolirane študije o zdravljenju na KS neodzivnih oblik UK z infliximabom. V Sloveniji s tovrstnim zdravljenjem UK še nimamo izkušenj. Prikazujemo primer bolnice s hudo na KS neodzivno obliko UK, ki smo jo zdravili z infliximabom.

V aktivno vneti sluznici bolnikov tako s CB kot tudi z UC so našli povečane koncentracije proinflammatory citokina TNF-alfa (faktor α tumorske nekroze) (21–24), ki ima ključno vlogo v vzdrževanju vnetnega procesa tako pri CB kot UK. Infliximab je himerno (75% humano, 25% mišje) anti-TNF-alfa monoklonsko IgG1 protitelo, ki se veže tako na topni TNF-alfa kot tudi na membransko vezani TNF-alfa. Na ta način privede do zmanjšanja aktiviranih imunskih celic preko mehanizma vezave komplemента in protitelesno-odvisne citotoksičnosti (antibody-dependent cytotoxicity) (25). Preko vezave na membransko vezani TNF-alfa pa vpliva tudi na apoptozo aktiviranih T-limfocitov v lamini proprijii bolnikov s CB (26). Do sedaj so številne randomizirane kontrolirane študije dokazale nesporno učinkovitost infliximaba pri zdravljenju zmerno hudih in hudih aktivnih oblik CB pri odraslih (27–29), ki so jim kmalu sledile študije pri otrocih in mladostnikih, ki so prav tako potrdile učinkovitost infliximaba pri CB (30–35). Zdravilo se uporablja predvsem v zdravljenju na KS neodzivnih in fistulizirajočih oblik CB (35).

Prikaz primera

Desetletno deklico K. M. smo dne 6. 1. 2003 sprejeli na Odsek za gastroenterologijo in prehrano Kliničnega oddelka za pediatrijo Maribor zaradi suma na KVČB. Materin brat in materina mati imata ponavljajoče se driske, ki še niso bile diagnostično obdelane. Deklica je bila rojena po normalni nosečnosti in normalnem porodu. Je prva od dveh otrok v družini. Sestra je zdrava. Vse do oktobra 2002 je bila popolnoma zdrava. V začetku oktobra je občasno odvajala svetlo kri, pomešano z blatom. Pregledana je bila v proktološki ambulanti, kjer so ugotovili analno ragado. Od takrat dalje se ji je približno enkrat tedensko pojavljala sveža kri med blatom. Imela je slabši tek. Do sprejema pri nas je shujšala za 4 kg. Stanje se je poslabšalo v začetku decembra 2002, ko so se pričele pojavljati močne količne bolečine v spodnjem delu trebuha pred odvajanjem (tenezmi). Štiri tedne pred sprejemom je odvajala 2- do 4-krat dnevno tekoče krvavo blato. Dan pred sprejemom si je namerila povišano temperaturo 38 st. C, pred tem si temperature ni merila.

Ob sprejemu je bila tahikardna, zmerno dehidrirana, febrilna 38 st. C, za svojo starost primerno prehranjena in razvita. Telesna teža 36 kg (50–75 percentila za starost in spol), telesna višina 148 cm (90–95 percentila za starost in spol), indeks telesne mase 16,6 kg/m² (25–50 percentila za starost in spol). V kliničnem statusu so izstopali izrazita bledica vidnih sluznic in kože ter edemi vek in goleni obojestransko. Trebuh je bil izrazito meteorističen in na otip difuzno občutljiv s prisotno peristaltiko.

Aktivnost bolezni ob sprejemu smo ocenili z LCAI (Lichtiger Colitis Activity Index) (12), ki je znašal 13 (zmerna vnetna aktivnost).

Preiskave

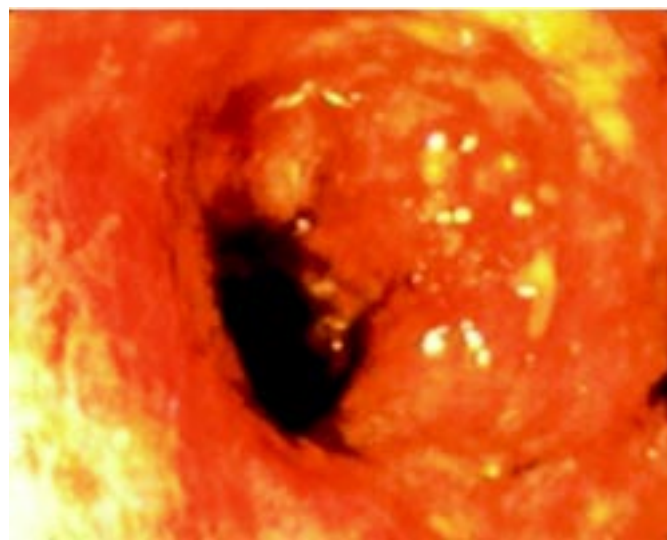
V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali povišan CRP (70 mg/L), medtem ko je bila sedimentacija krvi v mejah normale (12 mm/h), sideropenično anemijo (Hb 76 g/L, Fe v serumu 3,7 μ mol/L) in hipoalbuminemijo (albumini 28,3 g/L). Pozitivna so bila protitelesa p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), medtem ko so bila protitelesa ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) negativna. Opravljena scintigrafija črevesja z označenimi granulociti z radioaktivnim tehnejem je pokazala kopičenje označenih granulocitov v predelu descendnega in sigmoidnega kolona. Irigografija je potrdila sum, da je šlo pri deklici za pankolitis s hudimi ulceroznimi spremembami, difuzno posejanimi po vsej sluznici de-

belega črevesa, nekoliko manj izraženimi v ascendentnem kolonu in cekumu (Sl. 1). S koloskopom smo pregledali debelo črevo le do globine 25 cm, ker je ob preiskavi prišlo do krvavitve zaradi zelo ranljive sluznice. Endoskopsko smo našli od anusa navzgor difuzno izrazito hiperemično, edemasto, ranljivo sluznico, ki je krvavela že ob rahlem dotiku z napravo. Poleg številnih ulkusev so se mestoma nakazovali pseudopolipi (Sl. 2). Histološki izvid je potrdil, da gre za ulcerozni kolitis. V vzorcih sluznice so bile zajete ulceracije z granulacijami in nekrozo. Kripte so bile deformirane, cepljene, posamezne tudi cistično deformirane ter pokrite z nizkim atrofičnim epitelom.



Sl. 1. Irigografija z barijem kaže številne ulkuse sluznice celotnega kolona (pankolitis).

Figure 1. Double-contrast barium enema is showing multiple ulcers of the entire colon (pancolitis).



Sl. 2. Endoskopska slika s hudim vnetjem sluznice rektuma, ki je edemasta, močno hiperemična, posejana s številnimi ulkusi.

Figure 2. Endoscopic photograph of the rectal mucosa shows marked mucosal hyperemia, oedema and multiple ulcers.

Mucinska sekrecija je bila večinoma znižana, mestoma pa ohranjena. Vidni so bili kriptni abscesi. Lamina proprija je bila edemata, hiperemična, infiltrirana z limfoplazmatkami, nevtrofilci in posameznimi eozinofilci. Površina vrhnjega epitela je bila ponekod psevdopolipoidnega izgleda.

Potek bolezni in zdravljenje

Takoj po sprejemu smo uvedli zdravljenje z intravenskimi KS v odmerku 1,5 mg/kg telesne teže in mesalazinom 3 g dnevno. Od tretjega do petnajstega dne hospitalizacije se je stanje le delno izboljšalo. Postala je afebrilna, CRP je upadel na 12 mg/L, vendar je odvajala tudi do petkrat dnevno precej obilno krvavkasto blato. Petnajsti dan hospitalizacije je postala febrilna preko 39 st. C, pričela je odvajati do desetkrat dnevno velike količine krvi, kateri je bilo pomešano tekoče blato (tudi do dva litra krvavega blata dnevno). Aktivnost bolezni se je izrazito povečala (LCAI se je dvignil na največjo možno vrednost 21). Zaradi potrebe po intenzivnem zdravljenju smo jo premestili na Odešek za intenzivno terapijo in nego. Potrebnovala je pogoste transfuzije krvi, parenteralno prehrano ter ostalo podporno intenzivno zdravljenje. Povečali smo odmerek intravenskih KS na 2 mg/kg telesne teže, mesalazin na 4 g dnevno, uvedli intravensko zdravljenje z metronidazolom in ciprofloksacinom ter azatioprinom v odmerku 2,5 mg/kg, vendar brez vsakega uspeha. Z RTG abdomna nativno in z ultrazvokom smo vseskozi izključevali toksični megakolon. Največji premer črevesnih vijug (predel transversalnega kolona) je znašal 4 cm. Po desetih dneh zdravljenja z intravenskimi KS v maksimalnem odmerku ni bilo izboljšanja. Odločili smo se med kirurškim zdravljenjem (predvideno kolektomijo z ilealno-analno anastomozo in ilealnim rezervoarjem (ileal pouch-anal-anastomosis) in uvedbo zdravljenja z intravenskim ciklosporinom. Posvetovali smo se s prof. dr. R. Baldassanom, predstojnikom Centra za kronične vnetne črevesne bolezni otrok in mladostnikov v Philadelphiji. Svetoval nam je zdravljenje z infliximabom. Starše smo seznanili z možnimi stranskimi učinkovi zdravila, pisno so privolili v izbrano zdravljenje. Pred uvedbo infliximaba smo z Mantouxjevim testom in opravljenim rentgenogramom pljuč izključili aktivno TBC okužbo. Deklica je prejela infliximab v štiriurni infuziji v odmerku 5 mg/kg telesne teže. Med in po infuziji ni imela alergične ali transfuzijske reakcije. Tretji dan po prejetju infliximaba je postala febrilna do 40 st. C, septičnega videza, CRP je narasel na 60 mg/L (pred infuzijo infliximaba je znašal 26). Zaradi suma na katetersko sepso je bilo takoj uvedeno antibiotično zdravljenje s cefotaximom ter odstranjen fleboteter. Iz hemokulture je bil osamljen *Staphylococcus haemolyticus*, občutljiv na dani antibiotik. Že naslednji dan je prišlo do kliničnega izboljšanja. Četrty dan po uvedbi infliximaba se je stanje zelo hitro izboljšalo. Odvajala je le enkrat dnevno s komaj vidno primesjo krvi v blatu, ni več potrebovala parenteralnega dodatka prehrane. Osmi dan po infuziji infliximaba je odvajala povsem normalno blato brez primesi krvi. Indeks aktivnosti bolezni LCAI je padel na 2 (LCAI pod 10 pomeni remisijo bolezni). Domov je bila odpuščena z vzdrževalnim zdravljenjem z azatioprinom (2,5 mg/kg TT) in mesalazinom (4 g dnevno). Deklica je zaenkrat (zadnja kontrola v decembru 2003) brez težav, odvaja normalno blato 1-krat na dva dni. Na teži je od hospitalizacije dalje pridobila 8 kg.

Razpravljanje

Velika prednost zdravljenja KVČB z infliximabom pred KS zdravljenjem je v tem, da poleg kliničnega izboljšanja privede tudi do zaceljenja sluznice in remisije (36). Učinkovitost infliximaba v zdravljenju ulceroznega kolitisa ostaja zaenkrat še odprto vprašanje. Do sedaj še ni bila objavljena nobena večja

randomizirana kontrolirana študija, ki bi dokazala učinkovitost infliximaba ali pa ovrgla hipotezo, da je infliximab učinkovit tudi v zdravljenju UK. Obstajajo pa številne študije na manjšem številu bolnikov, ki ugotavljajo uspešnost zdravljenja z infliximabom pri UK (37–43). Mamula in Baldassano s sodelavci navajata klinično remisijo pri sedmih od devetih otrok z zmerno do hudo na KS neodzivno obliko UK (41). V zadnjem času objavljena randomizirana kontrolirana študija Proberta s sodelavci ni pokazala, da bi bilo zdravljenje z infliximabom statistično značilno učinkovitejše od zdravljenja s placebom (44), vendar je bilo v študijo vključenih samo 23 bolnikov z UK, neodzivnim na KS. Vsekakor bodo potrebne večje multicentrične randomizirane kontrolirane študije za verodostojno oceno učinkovitosti in vloge infliximaba v zdravljenju na KS neodzivnih oblik UK. Pri naši bolnici je po infliximabu prišlo do zelo hitrega in učinkovitega terapevtskega odgovora. Na ta način ji je bila prihranjena kolektomija z vsemi možnimi zapleti.

Zaključki

Učinkovitost infliximaba v zdravljenju na KS neodzivnega UK še ni poznana. Pri naši bolnici s hudim življenjsko ogrožajočim zagonom UK, ki ni odgovorila na intravensko KS zdravljenje, se je infliximab izkazal za zelo učinkovito zdravilo, ki je bolnici prihranil kolektomijo.

Menimo, da ima infliximab pomen v zdravljenju hudih na KS neodzivnih oblik UK predvsem v prehodnem obdobju, ko standardna imunosupresivna zdravila še ne dosežejo polnega učinka. Potrebne bodo multicentrične randomizirane kontrolirane študije za potrditev uspešnosti zdravljenja z infliximabom pri UK.

Literatura

- Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 81–92.
- Kamm MA. Review article: maintenance of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: Suppl 4: 21–4.
- Escher JC, Taminiau JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34–58.
- Ringheanu M, Markowitz J. Inflammatory bowel disease in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 181–96.
- Ludwig D, Stange EF. Treatment of ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 83–9.
- Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Getzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005–13.
- Daperno M, Sostegni R, Rocca R et al. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: Suppl 4: 7–12.
- Nicholls RJ. Review article: ulcerative colitis – surgical indications and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: Suppl 4: 25–8.
- Fonkalsrud EW, Loar N. Long-term results after colectomy and endorectal ileal pullthrough procedure in children. *Ann Surg* 1992; 215: 57–62.
- Rossi HL, Brand MI, Saclarides TJ. Anal complications after restorative proctocolectomy (J-pouch). *Am Surg* 2002; 68: 628–30.
- MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2002; 235: 200–6.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–5.
- Sandborn WJ. Cyclosporine in ulcerative colitis: state of the art. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 201–4.
- Barabino A, Torrente F, Castellano E et al. The use of cyclosporin in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1503–7.
- Hawthorne AB. Cyclosporin and refractory colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 239–44.
- McCormack G, McCormack PA, Hyland JM, O'Donoghue DP. Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis: is it worth the effort? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1200–5.
- Palestine AG, Austin HA, Nussenblatt RB. Renal tubular function in cyclosporin-treated patients. *AMJ Med* 1986; 81: 419–24.
- Von Graffenried B, Krupp P. Side effects of cyclosporine (Sandimmun) in renal transplant recipients and patients with autoimmune diseases. *Transplant Proc* 1986; 18: 876–83.
- Voulgary PV, Drosos AA. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin. *A J Rheumatol* 2002; 29: 2466–6.

20. Hinterreiter M, Stadler B, Knoflach P. Recurrent septicemia with lethal outcome during and after cyclosporine therapy in severe ulcerative colitis. *Acta Med Austriaca* 2000; 27: 91-3.
21. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1999; 34: 66-74.
22. Monteleone G, Macdonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2000; 38: 552-60.
23. Louis E. The immuno-inflammatory reaction in Crohn's disease and ulcerative colitis: characterisation, genetics and clinical application. *Focus on TNF alpha. Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 1-5.
24. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K et al. Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin Chem* 2001; 47: 1297-301.
25. Baldassano RN. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease: Pro. Why use steroids if safer therapies are available? *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 338-41.
26. Van Den Brande JM, Braat H, Van Den Brink GR et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-85.
27. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ 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.
28. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michtti P, Peppercorn MA. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3490-7.
29. Hanauer B, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. ACCENT I Study group. Maintenance infliximab for Crohn's disease; the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 4: 359: 1541-9.
30. Baldassano RN. Surpassing conventional therapies: the role of biologic therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: Suppl 1: S19-26.
31. Baldassano RN, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 717-20.
32. Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbaugh TJ, Brown RF, Udall JN, Manick EE. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 823-8.
33. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-6.
34. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 632-6.
35. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 104-11.
36. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogenzand R et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
37. Evans RC, Clarke L, Heath P, Stephens S, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF alpha antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 11: 1031-5.
38. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930-3.
39. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2373-81.
40. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
41. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 307-11.
42. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Campieri M. Medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: Suppl 2: 7-10.
43. Viscido A, Habib FI, Kohn A et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1263-71.
44. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.