

Präambel

Insgesamt ist die Datenlage zu Definition, Therapie und Prognose der Pouchitis sehr begrenzt. Bessere Daten liegen zur langjährigen Nachbeobachtung vor [1 – 11].

Da der Begriff „Pouchitis“ jedwede Form einer Entzündung umschreibt unabhängig von der Ursache, sollte eine bessere Nomenklatur (Pouchitis im engeren Sinne, idiopathische Pouchitis, prim./sek. Pouchitis) erarbeitet werden [12]. Im vorliegenden Text wird unter dem Begriff „Pouchitis“ ausschließlich die idiopathische bzw. primäre Pouchitis gefasst. Die Verlaufsformen der Pouchitis sind ebenfalls in der Literatur nicht einheitlich definiert, wodurch insbesondere bei der Therapie kaum verwertbare Daten existieren. Es wird versucht, eine plausible und klinisch relevante Klassifikation vorzuschlagen. Auf der Basis von klinischen und experimentellen Untersuchungen muss davon ausgegangen werden, dass die Pouchitis eine Remanifestation der chronisch entzündlichen Darmerkrankung unter neuen Bedingungen darstellt. Die Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa führt daher nicht zu einer Heilung der Grunderkrankung. Die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage schafft letztlich die Bedingungen zur Entstehung der Pouchitis mit bisher nicht sicher abzuschätzender Häufigkeit und Langzeitprognose. Unbeschadet hiervon ist dieser Eingriff die Methode der Wahl bei klarer Indikation bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Der Wert dieses Eingriffs und der Benefit für die Patienten in definierten klinischen Situationen ist unbestritten.

Definition und Diagnostik

Empfehlung

Die Pouchitis wird definiert als Entzündung im Pouch nach Abschluss operativer Komplikationen oder anderer sekundärer Ursachen. Die akute, akut-rezidivierende und chronisch atrophische Pouchitis sollten aus klinischen und prognostischen Gründen unterschieden werden (C). Die Diagnose einer akuten Pouchitis wird gestellt auf der Basis der klinischen Symptomatik (Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber), ergänzt durch Endoskopie (Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge), Histologie (Ulzerationen, Kryptenabszesse, Infiltration durch Granulozyten) und der klinischen, insbesondere der rektal-digitalen Untersuchung (C). Die akut-rezidivierende Pouchitis ist durch wiederholt auftretende akute Schübe einer Pouchitis gekennzeichnet (C). Die Diagnose einer chronischen Pouchitis wird gestellt bei einer entzündlichen Reaktion im Pouch, deren Klinik und endoskopischer/histologischer Befund über mehr als 3 Monate anhält (C).

Erläuterung

Bei der (idiopathischen bzw. primären) Pouchitis handelt es sich um eine ätiologisch unklare Entzündung des Pouches, die unabhängig von eventuell vorhandenen chirurgischen Komplikationen auftritt [12]. Eine international verbindliche Definition der Pouchitis und ihrer Verlaufsformen sollte erarbeitet werden.

Entsprechend größerer Nachbeobachtungsserien [2, 4–10] beträgt das Risiko, eine akute Pouchitis zu erleiden, bei Patienten mit Colitis ulcerosa bis zum 2. Jahr etwa 30%, um danach verlangsamt auf bis zu 50% und mehr anzusteigen. Bei ca. 5–10%

affiliation

¹ Robert-Bosch-Krankenhaus, Zentrum für Innere Medizin, Stuttgart
² Chirurgische Klinik I, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

correspondence

Prof. Dr. E. F. Stange · Robert-Bosch-Krankenhaus, Zentrum für Innere Medizin · Auerbachstraße 110 · 70376 Stuttgart · Tel.: ++ 49/7 11/81 01 34 06 · Fax: ++ 49/7 11/81 01 37 93 · E-mail: eduard.stange@rbk.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 1029 – 1032 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813515
ISSN 0044-2771

der Patienten geht die akute Pouchitis in eine chronische Form über. Bei Patienten mit familiärer Polyposis (FAP) ist die Pouchitis mit weniger als 5% als sehr seltenes Ereignis anzusehen [10, 13]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pouchitis sind extraintestinale Manifestationen, insbesondere die PSC [3, 10, 14–16]. Bezüglich der ANCA-Positivität liegen widersprüchliche Daten vor [17–21]. Auch die Rolle einer zuvor vorhandenen „Back-wash-Ileitis“ wird kontrovers beurteilt [22, 23].

Bei der Stellung der Diagnose „Pouchitis“ werden Ausschlussuntersuchungen zum Ausschluss sekundärer Pouchitisformen empfohlen. Für den Ausschluss chirurgischer Komplikationen sind Computertomographie [24], Kernspintomographie [25], Kontrasteinlauf [24, 26] und Endosonographie [27] (in individueller Reihenfolge) notwendig und geeignet. Die Parameter zur Diagnose der akuten Pouchitis werden durch den Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) zusammengefasst [28]; er stellt daher ein wichtiges Hilfsinstrument für Studien dar. Für die chronische Pouchitis ist in keiner der vorliegenden Studien eine Dauer definiert. Unklar ist auch, wie eine chronische endoskopische/histologische Entzündung ohne klinische Symptomatik zu bewerten ist.

Zum histologischen Erscheinungsbild der Pouchitis liegen mehrere Studien vor [29–36], vergleichbare validierte Kriterien wie für die Colitis ulcerosa bzw. den M. Crohn sind bisher nicht erarbeitet worden. Es bestand Übereinkunft, dass die Wertigkeit der Plasmazellinfiltration bei der Diagnose der akuten Pouchitis nicht gesichert ist, dass sie für die Diagnose der chronischen Pouchitis jedoch einen wichtigen Befund darstellt. Für klinisch relevant wird erachtet, dass das Ausmaß der Kryptenhyperplasie bzw. der Zottenatrophie einen wichtigen Parameter zur Einteilung der Pouchitisformen und ihres Verlaufs darstellt [30–33, 35, 37, 38]. Aufgrund der Assoziation zwischen schwerer Zottenatrophie und Dysplasieentwicklung im Pouch [31, 32, 37, 39, 40] sollte bei jeder histologischen Begutachtung als Minimum eine semiquantitative Aussage zur Zottenhöhe erfolgen. Die Notwendigkeit von Stufenbiopsien muss prospektiv evaluiert werden, da der fokal segmentale Charakter der Entzündung von Bedeutung zu sein scheint [34].

Wenn sich trotz entsprechender klinischer Symptomatik nach endoskopischen und histologischen Kriterien kein Anhalt für eine Pouchitis findet und andere Krankheiten ausgeschlossen wurden, kann die Diagnose eines irritablen Pouchsyndroms gestellt werden [41].

Therapie

Empfehlung

Zur Therapie der akuten Pouchitis bzw. eines akuten Schubes einer rezidivierenden Pouchitis sind primär Antibiotika (in erster Linie Metronidazol oder Ciprofloxacin) einzusetzen (A). Bei Versagen der Primärtherapie ist ein Antibiotikawechsel vorzunehmen (A). Alternativ kann mit einer Antibiotikakombination therapiert werden (B). Wirksam sind auch Budesonidklysmen (A). Eine antiinflammatorische Therapie mit 5-Aminosalizylsäure-Klysmen bzw. Suppositorien kann versucht werden (C).

Obwohl eine einzelne kontrollierte Studie für einen positiven Effekt von VSL#3 spricht, kann zu einer generellen Primärprophylaxe der Pouchitis derzeit keine empfehlende Aussage gemacht werden (D). Zur Therapie der chronischen rezidivierenden oder refraktären Pouchitis kann VSL#3 eingesetzt werden (A). Eine immunsuppressive Behandlung kann allenfalls im individuellen Fall erwogen werden (B).

Indikationen zum Deviationsstoma bzw. zur Pouchexstirpation sind nicht beherrschbare Komplikationen, nicht beherrschbare Entzündung sowie der Patientenwunsch (A).

Erläuterung

Die Datenlage zur Therapie der Pouchitis ist ungenügend. Ein Vergleich der Studien wird zudem durch eine uneinheitliche Definition der Pouchitisformen erschwert. Dosisfindungsstudien liegen nicht vor, anekdotisch berichtete Dosierungen weisen hohe Schwankungsbreiten auf. Insgesamt sind lediglich 4 randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie der Pouchitis publiziert (systematische Übersicht [42, 43]).

Eine plazebokontrollierte Studie zur Behandlung der akuten, erstmanifestierten Pouchitis ist nicht publiziert. Die Empfehlung zur Therapie der akuten Pouchitis mit Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxacin) wird durch insgesamt 3 offene, unkontrollierte Studien [13, 44, 45] und eine randomisierte nichtverblindete Studie [46] gestützt. Zu Dosis und Dauer der Antibiotika-Therapie liegen keine gesicherten Daten vor, sie müssen individuell getestet werden. Üblich ist eine orale Therapie mit Metronidazol 2- bis 3-mal 400 mg oder Ciprofloxacin 2-mal 250 bis 2-mal 500 mg/d für 1–2 Wochen. Bei Unverträglichkeit von oralem Metronidazol stellt topisch angewendetes Metronidazol eine Alternative dar [47]. Bei 8 von 11 Patienten, die auf eine Therapie mit Metronidazol nicht ausreichend ansprachen oder diese nicht tolerierten, war die Therapie mit Ciprofloxacin effektiv [13].

Bisher liegt lediglich eine prospektive randomisierte Studie zur Primärprophylaxe der Pouchitis mit dem Probiotikagemisch VSL#3 vor [48]. Das gleiche Präparat wurde erfolgreich in einer prospektiven randomisierten Studie zur Therapie der chronischen Pouchitis eingesetzt [43]. Somit stellt dieses Probiotikagemisch eine Therapieoption in dieser Situation dar.

Alternativ können bei diesen Indikationen Metronidazol p.o. [49], eine orale Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Metronidazol [50], eine orale Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Rifaximin [51] sowie Glutamin- und eventuell in geringerem Maße Butyrat-Suppositorien [52] eingesetzt werden. Butyrat- und Glutamin-Suppositorien sind in Deutschland nicht kommerziell erhältlich.

Neben Antibiotika und Probiotika stellt die lokale Applikation von Budesonid eine wirksame Therapieoption bei aktiver Pouchitis dar. Hierzu liegt eine prospektive randomisierte doppelblinde Studie vor, in der Budesonid-Klysmen mit Metronidazol verglichen werden. Gemessen an der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil, war in dieser kleinen Studie Budesonid (2 mg/100 ml) Metronidazol p.o. 2-mal 0,5 g/d überlegen.

Zum lokalen Einsatz von Mesalazin liegen lediglich Fallserien vor als möglicher Hinweis auf Wirksamkeit [53, 54]. Eine allgemeine Empfehlung kann daraus nicht abgeleitet werden.

Zu Immunsuppressiva bei Pouchitis sind bisher nur Fallserien veröffentlicht, die uneinheitliche Ergebnisse zeigen. Eine Serie von 4 Patienten zeigte günstige Ergebnisse unter Azathioprin [55], während auch unter intensivierter Immunsuppression Patienten mit gleichzeitiger Lebertransplantation zumeist nicht profitierten [56, 57].

Nachsorge

Empfehlung

Die Nachsorge sollte vom individuellen Verlauf abhängig gemacht werden, da die erhobenen Daten nicht die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle begründen (C).

Nach etwa 3 Jahren sollte auch bei asymptomatischen Patienten eine Pouchoskopie mit Histologie durchgeführt werden (C).

Bei Patienten mit schwerer Zottenatrophie sollte eine Diagnostik auf intraepitheliale Neoplasien (Stufenbiopsien aus dem Pouch wie bei langjähriger ausgedehnter Colitis ulcerosa) erfolgen (C). Eine spezielle Nachsorge sollte sich auch auf chirurgisch operative funktionelle Folgezustände beziehen (C).

Erläuterung

Eine Malabsorption durch die Pouchanlage ist nicht zu erwarten. Entsprechende Laborkontrollen sind daher nicht erforderlich. Das wesentliche Problem stellt die Remanifestation der Entzündung und ihre eventuellen Folgen, insbesondere die Malignomentwicklung, dar. Allerdings kann im Rahmen einer Pouchitis eine Malabsorption für fettlösliche Vitamine und Vitamin B₁₂ auftreten, insbesondere, wenn der proximale Schenkel betroffen ist [30]. Damit im Zusammenhang steht vermutlich auch eine gegenüber Patienten ohne Entzündung etwas verminderte Knochendichte [58], auch wenn 25 Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel in dieser Population insgesamt nicht signifikant erniedrigt waren.

Zur Entstehung von Pouchkarzinomen liegen bisher nur drei Fallberichte vor [59–61]. Weitaus häufiger sind Karzinome in der noch verbliebenen Rektumschleimhaut beschrieben [62–64]. Aufmerksamkeit im Rahmen der Nachsorge muss der Entwicklung von Dysplasien im Pouch von Patienten mit chronisch atrophischer Pouchitis gelten, auch wenn die vorliegenden Daten eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz wie bei der Colitis ulcerosa nicht eindeutig belegen [31, 32, 35, 37, 65]. So wird das Auftreten von Dysplasien von manchen Gruppen bei langen Nachbeobachtungszeiten mit bis zu 71%, dagegen von anderen gar nicht beschrieben [35, 37]. Eine Studie aus der Mayo Klinik konnte zeigen, dass Patienten mit PSC eine doppelt so hohe Pouchitis-Rate haben, verglichen mit Patienten ohne PSC [16]. Eine vorhergegangene Back-wash-Ileitis dagegen wird zuweilen als Risikofaktor angenommen, konnte aber in einer Fallserie nicht bestätigt werden [23].

Literatur

- Buhr HJ, Heuschen UA, Stern J et al. Kontinenz-erhaltende Operation nach Proktokolektomie. Indikationen, Technik und Ergebnisse. *Chirurg* 1993; 64: 601–613 (III)
- Kartheuser AH, Parc R, Penna CP et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996; 119: 615–623 (III)
- Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1012–1018 (IIa)
- Meagher AP, Farouk R, Dozois RR et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998; 85: 800–803 (III)
- Hurst RD, Chung TP, Rubin M et al. The implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 280–284 (III)
- Tiainen J, Matikainen M. Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1170–1173 (III)
- Tiainen J, Matikainen M. Health-related quality of life after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: long-term results. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 601–605 (III)
- Seidel SA, Peach SE, Newman M et al. Ileoanal pouch procedures: clinical outcomes and quality-of-life assessment. *Am Surg* 1999; 65: 40–46 (III)
- Tiainen J, Matikainen M, Aitola P et al. Histological and macroscopic changes in the pelvic pouch: long-term follow up after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis (UC). *Colorectal Dis* 2001; 3: 28–32 (III)
- Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 487–499 (IIb)
- Cheifetz A, Itzkowitz S. The diagnosis and treatment of pouchitis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 44–50 (IV)
- Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1636–1650 (IV)
- Hurst RD, Molinari M, Chung TP et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996; 131: 497–500; discussion 501–502
- Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990; 211: 622–627; discussion 627–629 (III)
- Nicholls RJ, Banerjee AK. Pouchitis: risk factors, etiology, and treatment. *World J Surg* 1998; 22: 347–351 (IV)
- Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–239 (IIb)
- Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY et al. High level perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001; 49: 671–677 (IIb)
- Yasuda N, Thomas P, Ellis H et al. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy do not correlate with the presence of pouchitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 509–513 (III)
- Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: are they important? *Gastroenterology* 1994; 107: 586–589 (IV)
- Esteve M, Mallolas J, Klaassen J et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in sera from colectomized ulcerative colitis patients and its relation to the presence of pouchitis. *Gut* 1996; 38: 894–898 (III)
- Reumaux D, Colombel JF, Masy E et al. Anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in ulcerative colitis (UC): no relationship with disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 270–274 (IIb)
- Schmidt CM, Lazenby AJ, Hendrickson RJ et al. Preoperative terminal ileal and colonic resection histopathology predicts risk of pouchitis in patients after ileoanal pull-through procedure. *Ann Surg* 1998; 227: 654–662 (III)

- ²³ Gustavsson S, Weiland LH, Kelly KA. Relationship of backwash ileitis to ileal pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 25–28 (III)
- ²⁴ Thoeni RF, Fell SC, Engelstad B et al. Ileoanal pouches: comparison of CT, scintigraphy, and contrast enemas for diagnosing postsurgical complications. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 73–78 (III)
- ²⁵ Libicher M, Scharf J, Wunsch A et al. MRI of pouch-related fistulas in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 664–668 (III)
- ²⁶ Hrungr JM, Levine MS, Rombeau JL et al. Total proctocolectomy and ileoanal pouch: the role of contrast studies for evaluating postoperative leaks. *Abdom Imaging* 1998; 23: 375–379 (III)
- ²⁷ Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI et al. Assessment of peripouch inflammation after ileoanal anastomosis using endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 182–187 (III)
- ²⁸ Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 409–415 (III)
- ²⁹ Shen B, Achkar JP, Lashner BA et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 261–267 (IIb)
- ³⁰ Kuisma J, Nuutinen H, Luukkonen P et al. Long term metabolic consequences of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3110–3116 (III)
- ³¹ Sarigol S, Wyllie R, Gramlich T et al. Incidence of dysplasia in pelvic pouches in pediatric patients after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 429–434 (III)
- ³² Veress B, Reinhold FP, Lindquist K et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 1090–1097 (III)
- ³³ Stallmach A, Moser C, Hero-Gross R et al. Pattern of mucosal adaptation in acute and chronic pouchitis. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1311–1317 (III)
- ³⁴ Shepherd NA, Healey CJ, Warren BF et al. Distribution of mucosal pathology and an assessment of colonic phenotypic change in the pelvic ileal reservoir. *Gut* 1993; 34: 101–105 (III)
- ³⁵ Setti Carraro P, Talbot IC, Nicholls RJ. Longterm appraisal of the histological appearances of the ileal reservoir mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 1721–1727 (III)
- ³⁶ Setti Carraro PG, Talbot IC, Nicholls JR. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 103–107 (III)
- ³⁷ Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1487–1492 (III)
- ³⁸ Fruin AB, El-Zammer O, Stucchi AF et al. Colonic metaplasia in the ileal pouch is associated with inflammation and is not the result of long-term adaptation. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 246–253 (IIb)
- ³⁹ Stahlberg D, Veress B, Tribukait B et al. Atrophy and neoplastic transformation of the ileal pouch mucosa in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 770–778 (III)
- ⁴⁰ Thompson-Fawcett MW, Marcus V, Redston M et al. Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 275–281 (IIb)
- ⁴¹ Shen B, Achkar JP, Lashner BA et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 972–977 (IIb)
- ⁴² Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 33–39 (Ia)
- ⁴³ Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309 (Ib)
- ⁴⁴ Svaninger G, Nordgren S, Oresland T et al. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 695–700 (III)
- ⁴⁵ Rauh SM, Schoetz DJ Jr, Roberts PL et al. Pouchitis – is it a wastebasket diagnosis? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 685–689 (III)
- ⁴⁶ Shen B, Achkar JP, Lashner BA et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 301–305 (Ib)
- ⁴⁷ Nygaard K, Bergan T, Bjorneklett A et al. Topical metronidazole treatment in pouchitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 462–467 (III)
- ⁴⁸ Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209 (Ib)
- ⁴⁹ Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1193–1196 (Ib)
- ⁵⁰ Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 909–917 (III)
- ⁵¹ Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 713–718 (III)
- ⁵² Wischmeyer P, Pemberton JH, Phillips SF. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 978–981 (Ib)
- ⁵³ Shepherd NA, Hulten L, Tytgat GN et al. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 205–229 (IV)
- ⁵⁴ Tytgat GN, van Deventer SJ. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1988; 3: 226–228 (IV)
- ⁵⁵ MacMillan F, Warner A. Efficacy of immunosuppressive therapy for the treatment of chronic pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2677 (IV)
- ⁵⁶ Rowley S, Candinas D, Mayer AD et al. Restorative proctocolectomy and pouch anal anastomosis for ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1995; 37: 845–847 (III)
- ⁵⁷ Zins BJ, Sandborn WJ, Penna CR et al. Pouchitis disease course after orthotopic liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis and an ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2177–2181 (III)
- ⁵⁸ Kuisma J, Luukkonen P, Jarvinen H et al. Risk of osteopenia after proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 171–176 (IIb)
- ⁵⁹ Heuschen UA, Heuschen G, Autschbach F et al. Adenocarcinoma in the ileal pouch: late risk of cancer after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 126–130 (IV)
- ⁶⁰ Iwama T, Kamikawa J, Higuchi T et al. Development of invasive adenocarcinoma in a long-standing diverted ileal J-pouch for ulcerative colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 101–104 (IV)
- ⁶¹ Hassan C, Zullo A, Speziale G et al. Adenocarcinoma of the ileoanal pouch anastomosis: an emerging complication? *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 276–278 (IV)
- ⁶² Hyman N. Rectal cancer as a complication of stapled IPAA. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 43–45 (IV)
- ⁶³ Puthu D, Rajan N, Rao R et al. Carcinoma of the rectal pouch following restorative proctocolectomy. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 257–260 (IV)
- ⁶⁴ Stern H, Walfisch S, Mullen B et al. Cancer in an ileoanal reservoir: a new late complication? *Gut* 1990; 31: 473–475 (IV)
- ⁶⁵ Gullberg K, Lindfors U, Zetterquist H et al. Cancer risk assessment in long-standing pouchitis. DNA aberrations are rare in transformed neoplastic pelvic pouch mucosa. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 92–97 (IV)