

# Forebyggelse af infektioner hos patienter, der har kronisk inflammatorisk tarmsygdom og er i behandling med TNF-hæmmere

Katrine Risager Christensen & Casper Steenholdt

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden,  
Medicinsk Sektion,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140320

Crohns sygdom og colitis ulcerosa er kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD), der ofte debuterer hos yngre voksne og kendetegnes af et livslangt forløb ofte med stor indflydelse på det enkelte individs livskvalitet [1]. Patienter, der har aktiv IBD trods behandling med konventionelle immunmodulerende lægemidler, behandles med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere, dvs. monoclonale antistoffer mod det proinflammatoriske cytokin TNF-alfa, i form af infliximab, adalimumab eller golimumab (certolizumab pegol anvendes i visse tilfælde *off label*) [2]. TNF-hæmmere tåles generelt godt. En af de hyppigste bivirkninger, ud over infusions- og injektionsreaktioner, er forskellige typer af infektionssygdomme, som kan opstå eller reaktiveres på grund af TNF-hæmmerens generelle immundæmpende virkning [3]. Infektionerne kan være alvorlige og i visse tilfælde fatale. Dette er baggrunden for, at man i nationale og internationale kliniske retningslinjer anbefaler screening for latente infektionssygdomme forud for behandling med TNF-hæmmer, og at der i tilfælde af positive resultater af screeningsundersøgelser gives relevant behandling inden TNF-hæmmerbehandlingen igangsættes. Herudover anbefales forebyggende vaccinationer både inden behandlingen og løbende under TNF-hæmmerbehandlingen [4-6]. Sammenlignelige forhold er principielt gældende inden for andre sygdomme, hvor TNF-hæmmere anvendes, f.eks. reumatoid arthritis og psoriasis.

Formålet med denne statusartikel er at redegøre for de nyeste kliniske retningslinjer herunder at diskutere den tilgængelige evidens for forebyggelse og behandling af infektionssygdomme som led i TNF-hæmmerbehandling af patienter med IBD.

## BAKTERIELLE INFEKTIONER

### Tuberkulose

Forekomsten af tuberkulose (tb) hos patienter, der er i TNF-hæmmerbehandling, er øget i forhold til forekomsten hos baggrundsbefolkningen (25 vs. 6,9/100.000/år) pga. øget risiko for reaktivering af latent tb-infektion [3, 4, 7]. Forløbet af aktiv tb under TNF-hæmmerbehandling er ofte aggressivt med ekstrapul-

monal lokalisation og dissemineret sygdom [8]. Derfor anbefales rutinemæssig screening for latent tb inden behandling med TNF-hæmmer (**Tabel 1**). Patienter med latent eller aktiv tb behandles i et tværfagligt samarbejde mellem specialister. Der behandles med en langvarig antibiotikakur (f.eks. isoniazid), og hvis det er muligt, udsættes behandlingen med TNF-hæmmeren i ca. tre uger [4, 5].

### Pneumokokker

Data tyder på, at patienter med IBD har øget risiko for at få sygdomme, der er forårsaget af pneumokokker [9], hvorfor man i kliniske retningslinjer anbefaler rutinemæssig vaccination herimod [4, 5]. Der anbefales herudover vaccination inden behandling med TNF-hæmmer, idet patienter, der er i kombinationsbehandling med TNF-hæmmer og konventionel immunsupprimerende medicin (f.eks. azathioprin eller metotrexat), vanskeligere opnår sufficient immunitet mod pneumokokker end patienter, der ikke er i behandling [5, 10].

Vaccinationsregimet mod pneumokokker er for nylig blevet ændret [5, 11], således at der først gives pneumokokvalent-13-konjugeret vaccine for at opnå langvarig immunologisk hukommelse og minimum otte uger herefter gives pneumokokvalent-23-poly-sakkaridvaccine (PPV23) for derved at opnå bredere serotypedækning [11]. Herudover anbefales patienter, der er i behandling med TNF-hæmmer, revaccination med PPV23 hvert femte år pga. manglende evidens for den immunologiske hukommelse, der er induceret med det nye vaccinationsregime [4, 5].

### Andre bakterielle infektioner

I tillæg til ovenstående ses der øget hyppighed af en række andre bakterielle infektioner, f.eks. listeriose, salmonellose, legionellose og *Clostridium*-infektioner. Disse bakterier forårsager ikke latente infektioner, hvorfor der ikke screenes herfor inden TNF-hæmmerbehandling. Ved mistanke om bakteriel infektion under TNF-hæmmerbehandling anbefales hurtig diagnostik, relevant intervention og samtidig pausering af TNF-hæmmerbehandlingen [4, 5].



TABEL 1

Infektion	Screeningsmetode	Screening <sup>a</sup>		Vaccination		
		ECCO	DSGH	ECCO	DSGH	AGA <sup>b</sup>
Hepatitis A-virus		–	–	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>
Hepatitis B-virus	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc og leverenzymmer Ved positiv HBsAg: HBV-DNA og HBeAg	X	X	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>
Hepatitis C-virus	HCV-antistof og HCV-RNA	X	–	–	–	–
Influenzavirus A og Influenzavirus B		–	–	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>
Pneumokokinfektion		–	–	X	X	X
Humant papillomvirus	Cervikalt smear	X <sup>f</sup>	X <sup>f</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>
Varicella-zoster-virus	VZV-IgG-antistoffer for tidl. infektioner, PCR, dyrkning eller immunhistokemi ved tvivl om diagnose	X	X	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>
Epstein-Barr-virus	Positivt viralt kapsid-Ag-IgG og negativ EBNA 1-IgG	X	–	–	–	–
Tuberkulose	Røntgen af thorax, interferon $\gamma$ -test eller tuberkulinhudtest, Mantoux	X	X	–	–	–
Humant immundefektvirus	Hiv-p24-Ag ved PCR og antistoffer	X	X	–	–	–

Ag = antigen; AGA = American Gastroenterological Association; DSGH = Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi; EBNA = anti-Epstein-Barr-virus; ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation; HBc = hepatitis B-virus-core; HBe = hepatitis B-virus-e; HBs = hepatitis B-virus-surface; HBV = hepatitis B-virus; HCV = hepatitis C-virus; Ig = immunoglobulin.

X = anbefaling; – = ingen anbefaling.

a) AGA har ingen specifikke kliniske retningslinjer for screening af patienter, der har IBD og indleder immunsuppressiv behandling.

b) AGA følger Advisory Committee on Immunization Practices' anbefalinger til vaccination af immunsupprimerede patienter med IBD [7].

c) Vaccination if. generelle nationale kliniske retningslinjer, dvs. ved udlandsrejse til højendemiske områder eller ved risikoarbejde.

d) Til seronegative patienter.

e) Årlig influenzavaccine.

f) If. Sundhedsstyrelsens retningslinjer: kvinder på 23-49 år screenes hvert 3. år, og kvinder på 50-64 år hvert 5. år [20].

g) I Danmark til kvinder under 26 år. I USA vaccineres både mænd og kvinder under 26 år.

Screenings- og vaccinationsanbefalinger ved tumornekrosefaktor-hæmmerbehandling [5-7].

## VIRALE INFEKTIONER

### Hepatitis

Der er ikke fundet øget risiko for de novo-infektion med hepatitis A-, B- eller C-virus under TNF-hæmmerbehandling [12]. Imidlertid ses der øget risiko for reaktivering af latent hepatitis B (HBV) og et mere alvorligt forløb heraf under behandlingen [13]. Alle patienter screenes derfor for både latent og aktiv HBV forud for TNF-hæmmerbehandling (Tabel 1) [4, 5]. Behandling med TNF-hæmmer trods tilstedeværende HBV-infektion beror på en konkret individuel vurdering [4]. Eventuel antiviral behandling for kronisk HBV fortsættes i seks måneder efter ophør med TNF-hæmmerbehandling på grund af øget risiko for opblussen i HBV, især efter behandlingsophør [5].

HBV-vaccination inden TNF-hæmmerbehandling bør overvejes til alle HBV-seronegative patienter (Tabel 1) [4, 5]. Patienter, der har IBD og er i behandling med TNF-hæmmere, opnår ikke med sikkerhed immunitet ved brug af standard HBV-vaccinationsregime, men et accelereret dobbeltdosisregime har vist sig at være effektivt og kan overvejes [14]. Effekten af vaccinen kan afgøres ved måling af hepatitis B-surface-antistoffer.

Der foreligger ikke evidens for, at TNF-hæmmerbehandling øger risikoen for reaktivering af latent he-

patitis C (HCV) [12]. Alligevel anbefaler man i kliniske retningslinjer rutinemæssigt screening for HCV (Tabel 1). Dette fordi kombinationen af HCV-infektion og konventionelle immunsupprimerende lægemidler kan forværre leverfunktionen yderligere. I tilfælde af aktiv HCV-infektion vurderes indikationen for samtidig behandling med TNF-hæmmer på individuel basis [4, 5].

### Humant papillomvirus

Diagnosen IBD og monoterapi med TNF-hæmmere synes ikke at være risikofaktorer for udvikling af cervikale celleforandringer hos kvinder [15, 16]. Den samlede cancerrisiko ved monoterapi med TNF-hæmmer synes ikke at være øget, men der er tendenser til, at kombinationsterapi med TNF-hæmmer og henholdsvis konventionelle immunsupprimerende lægemidler (thiopuriner eller metotrexat) eller prednison øger risikoen [16, 17]. Kvinder, der har IBD og er i behandling med TNF-hæmmere, anbefales derfor som baggrundsbefolkningen at følge det nationale screenings- og vaccinationsprogram for cervixcancer (Tabel 1) [4, 5, 18].

### Herpesvira

Varicella-zoster-virus (VZV)-infektion manifesterer

Patienter, der har inflammatorisk tarmsygdom og er i behandling med tumornekrosefaktorhæmmere, er i øget risiko for at få infektionssygdomme. I internationale og danske kliniske retningslinjer anbefaler man screeningsundersøgelser og vaccination for at forebygge disse infektioner.



sig klinisk som skoldkopper i tilfælde af primærinfektion, og som herpes zoster ved reaktivering af latent VZV. Blandt 30-årige er ca. 98% VZV-antistofpositive [19]. Skoldkopper under TNF-hæmmerbehandling ses sjældent, men såfremt det opstår, er der ofte et alvorligt forløb med disseminering og lokalisering til andre organer end huden [20]. Derfor anbefales screening og vaccination for VZV inden TNF-hæmmerbehandling (Tabel 1) [4, 5]. Da VZV-vaccinen består af levende svækkede virus, er den kontraindiceret under immunsuppressiv behandling med TNF-hæmmere, men den kan gives indtil tre uger før behandlingen. Hvis uvaccinerede, seronegative patienter bliver udsat for smitte, kan der anvendes passiv immunisering med anti-VZV-immunglobulin.

Herpes zoster forekommer forholdsvis hyppigt under behandling med TNF-hæmmere, og der opstår ofte senkomplikationer i form af postherpetiske neuralgier [21]. VZV-vaccinen beskytter ikke mod herpes zoster. En endnu ikke EU-godkendt vaccine er rettet

specifik mod herpes zoster [22]. Ved symptomer på primær- eller sekundærinfektion med VZV anvendes relevant antiviral behandling [5].

Infektion med de øvrige herpesvira ses også forholdsvis hyppigt hos immunsupprimerede patienter med IBD. Alle herpesvira kan forekomme som latente infektioner. Primærinfektion er ofte asymptomatisk eller med et mildt forløb også hos patienter, der er i TNF-hæmmerbehandling. Imidlertid er der øget risiko for reaktivering, og der ses et mere alvorligt forløb end hos immunkompetente personer [23]. Ved svære, aktive udbrud af herpesvirusinfektion behandles der med antivirale lægemidler, og TNF-hæmmerbehandlingen pauseres [5]. Der foreligger ikke evidens for, at behandling med TNF-hæmmere øger risikoen for Epstein-Barr-virus-associerede lymfoproliferative sygdomme [24]. I kliniske retningslinjer anbefaler man dog alligevel screening for denne virus (Tabel 1).

#### Influenzavirus

Der findes ingen data for hyppigheden af influenzatilfælde specifikt hos patienter, der er i TNF-hæmmerbehandling, men pga. den generelt forhøjede risiko for infektionssygdomme under behandlingen anbefales årlig vaccination mod sæsoninfluenza, hvilket er påvist at sikre sufficient immunitet [3-5, 25].

#### Humant immundefektvirus

Der screenes rutinemæssigt for infektion med humant immundefektvirus (hiv) inden TNF-hæmmerbehandling påbegyndes (Tabel 1). Dette fordi behandlingen kan øge risikoen for opportunistiske infektioner. Der er ikke rapporteret om øget risiko for hiv-smitte under TNF-hæmmerbehandling, og trods begrænset evidens synes det at være sikkert at anvende TNF-hæmmere såvel som andre immunsupprimerende lægemidler til patienter, der har hiv og er i antiretroviral behandling [26].

#### DISKUSSION

Der er øget risiko for reaktivering af både latente virale og bakterielle infektioner samt for de novo-infektion med bakterier under TNF-hæmmerbehandling. Infektionssygdomme under TNF-hæmmerbehandling har ofte et aggressivt forløb. Screening og vaccination for infektioner før behandling med TNF-hæmmere og under behandlingen er vigtige redskaber i forebyggelsen af infektioner.

Trods mindre diskrepanser mellem danske og internationale kliniske retningslinjer, er der overordnet enighed om anbefalingerne (Tabel 1). Der mangler imidlertid »hård« evidens for den øgede risiko for infektionssygdomme under TNF-hæmmerbehandling



#### FAKTABOKS

Tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere anvendes til patienter med moderat til svær kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

TNF-hæmmere tåles generelt godt, men kan give bivirkninger i form af infektionssygdomme med såvel reaktivering som de novo-infektioner.

Infektionssygdomme under TNF-hæmmerbehandling søges forebygget gennem særlige screenings- og vaccinationsprogrammer, som udarbejdes i såvel dansk som international kontekst.

Evidensen omkring optimal forebyggelse af infektionssygdomme og behandling heraf under TNF-hæmmerbehandling er mangelfuld og bygger i visse tilfælde på data, der er ekstrapoleret fra konventionelle immunsupprimerende lægemidler, og fra forhold vedrørende andre sygdomme.

Lægers kendskab til screenings- og vaccinationsanbefalinger i forbindelse med TNF-hæmmerbehandling og patienternes efterlevelse af kliniske retningslinjer er begrænset.

Der vurderes at være behov for øget fokus og forskning på området.

og for effekten af forebyggende vaccinationer hos patienter med IBD. De kliniske retningslinjer er således baseret på forholdsvis få klinisk kontrollerede studier suppleret med caseserier samt ekstrapolering af data fra studier om andre kronisk immuninflammatoriske sygdomme og ekstrapolering af data fra studier om konventionelle immunsupprimerende lægemidler.

I de nuværende kliniske retningslinjer anlægges der en forholdsvis defensiv linje med en bred screenings- og vaccinationsstrategi. Denne pragmatiske patientorienterede tilgang er formentlig valgt ud fra en betragtning om, at det er relativt risikofrit at screene og vaccinere, og at de potentielle gevinster herved vurderes at være højere end de udgifter, der er forbundet hermed. Imidlertid er Danmark et lavendemisk område for flere af de infektionssygdomme, som man i de kliniske retningslinjer anbefaler forebyggelse mod, og der findes ikke relevante danske incidensrater. Herudover har patienterne formentlig vanskeligt ved at rejse et sufficient immunsvær ved flere af standardvaccinationsprogrammerne, hvorfor der efterspørges studier til belysning af optimale strategier herfor. Samlet er det således muligt at vise af de nuværende screenings- og vaccinationsanbefalinger er overflødige. Endelig er screening og vaccination omkostningstungt for såvel patienter som sundhedsvæsen. Det er ikke undersøgt, om disse interventioner samlet set er omkostningseffektive.

Internationale studier viser, at selv speciallæger i gastroenterologi har betydelige mangler i deres kendskab til og efterlevelse af screenings- og vaccinationsanbefalingerne [27]. Desuden er patienterne sjældent opmærksomme på anbefalingerne [28]. Barrierer for læger og patienters efterlevelse af kliniske retningslinjer er endnu sparsomt belyst. Det menes, at lægernes korte konsultationstid samt manglen på en klar ansvarsfordeling mellem specialister og generalister udgør vigtige begrænsninger for at sikre relevant formidling og efterlevelse [29]. Herudover er det muligt, at manglende evidens fører til en vis skepsis hos læger og derved potentielt manglende efterlevelse af anbefalingerne. Patienterne angiver, at manglende efterlevelse ofte skyldes mangel på information fra sundhedspersonalet og de betydelige økonomiske udgifter til vaccinationerne [30]. For at opnå optimal sammenhæng mellem kliniske retningslinjer og efterlevelse fra læger og patienter er det vigtigt, at barrierer for både læger og patienter undersøges og adresseres. Vi er i færd med at afdække danske lægers og patienters holdninger til anbefalingerne herunder barrierer for efterlevelse. Dette med henblik på forbedret implementering af screenings- og vaccinationsanbefalinger under TNF-hæmmerbehandling af patienter med IBD.

## SUMMARY

Katrine Risager Christensen & Casper Steenholdt:

Prevention of infections in patients with inflammatory bowel disease during TNF inhibitor treatment

Ugeskr Læger 2014;176:VO6140320

Treatment of inflammatory bowel disease with anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha biopharmaceuticals is generally well tolerated, but increases the risk of infections due to globally induced suppression of the immune system. National and international guidelines recommend screening and vaccination for selected infectious agents prior to anti-TNF initiation as well as during ongoing anti-TNF therapy. This review focuses on current available recommendations and discusses physicians' and patients' barriers for adherence to guidelines.

**KORRESPONDANCE:** *Katrine Risager Christensen*, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev.  
E-mail: c\_katrine@hotmail.com

**ANTAGET:** 17. september 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEK.DK:** 24. november 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

## LITTERATUR

- van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:93-106.
- Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013;369:754-62.
- www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000240/WC500050888.pdf (5. maj 2014).
- mit.dsgh.net/images/stories/dsgh/guidelines/pdfversion/foertnf\_screeningibd.pdf (28. maj 2014).
- Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
- www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf (28. maj 2014).
- www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2014/Uge%204%20-%202014.aspx (28. maj 2014).
- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Kantsoe B, Simonsen J, Hoffmann S et al. DOP092 Risk of invasive pneumococcal infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *J Crohns Colitis* 2014;8:S59.
- Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:148-54.
- www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2012/Uge%2051b%20-%202012.aspx (28. maj 2014).
- Papa A, Felice C, Marzo M et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *J Crohns Colitis* 2013;7:113-9.
- Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
- Gisbert JP, Villagra JR, Rodriguez-Nogueiras A et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1460-6.
- Lees CW, Critchley J, Chee N et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1621-9.
- Singh H, Demers AA, Nugent Z et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterol* 2009;136:451-8.
- Andersen NN, Pasternak B, Basit S et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Med* 2014;311:2406-13.
- Sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreenLivmoderhalskrftAnbef.pdf (28. maj 2014).
- www.ssi.dk/Service/Sygdomsleksikon/H/Human%20Papilloma%20Virus%20infektion.aspx (28. maj 2014).
- Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2392-403.
- Long MD, Martin C, Sandler RS et al. Increased risk of herpes zoster among 108

- 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:420-9.
22. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
  23. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:737-63.
  24. Siegel CA, Marden SM, Persing SM et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-81.
  25. Narula N, Yamamura DL, Marshall JK. Should my patient with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy be vaccinated against influenza virus? *Can J Gastroenterol* 2010;24:121-5.
  26. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl 2):ii18-ii24.
  27. Walsh AJ, Weltman M, Burger D et al. Implementing guidelines on the prevention of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:e449-e456.
  28. Wasan SK, Calderwood AH, Long MD et al. Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:246-50.
  29. Wagon JH, Leiman DA, Ayers GD et al. Survey of gastroenterologists' awareness and implementation of AGA guidelines on osteoporosis in inflammatory bowel disease patients: are the guidelines being used and what are the barriers to their use? *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1082-9.
  30. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.