

# Il methotrexate nella terapia dell'artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa

## *Methotrexate in the treatment of peripheral arthritis in ulcerative colitis*

R. Peluso, M. Atteno, S. Iervolino, V. Bruner, F. Caso, L. Costa, M. Raimondo,  
M. Lofrano, F. Manguso, R. Scarpa

Settore di Diagnostica delle Spondiloartriti, Cattedra di Reumatologia,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate efficacy of methotrexate treatment in peripheral arthritis of ulcerative colitis.

**Methods:** We studied 18 patients (10/8 M/F; mean age: 38.90 yrs; range: 21-65 yrs), with peripheral arthritis (14 with polyarticular, 4 with oligoarticular subset) associate ulcerative colitis. Methotrexate 20 mg/week was administered in our patients, who were already receiving mesalazina for inflammatory bowel disease. At baseline, after 3 (T1), 6 (T2) and 12 months (T3) serological parameters (ESR and CRP), functional status (HAQ) and disease activity (VAS, GH, Ritchie articular index) were evaluated.

**Results:** During the therapy a significant improvement was observed in disease activity, functional status and serological parameters since T1. ESR and CRP did not change at T2 and T3. Instead VAS, GH, Ritchie articular index and HAQ had a significant and gradual improvement from T1 to T3.

**Conclusion:** Methotrexate treatment was efficacious in the treatment of peripheral arthritis associate ulcerative colitis. This drug induced improvement in disease activity, functional status and serological parameters after 3 months of therapy.

Reumatismo, 2009; 61(1):15-20

### INTRODUZIONE

La rettocolite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica intestinale, talvolta complicata da manifestazioni extra-intestinali riguardanti vari organi ed apparati (1). Nella nostra popolazione oltre la metà dei pazienti con rettocolite ulcerosa presenta un interessamento articolare (2) che si può presentare con due tipologie cliniche: un'artrite periferica e una spondilite con o senza impegno delle articolazioni periferiche.

L'impegno articolare che si osserva nella rettocolite ulcerosa, o artrite enteropatica (3), è stato classificato dalla Società Italiana di Reumatologia nell'ambito delle spondiloentesoartriti (4).

L'artrite periferica colpisce con eguale frequenza i due sessi ed insorge solitamente dopo la colite, interessando le articolazioni in maniera prevalentemente asimmetrica (2). Si distinguono generalmente due subset (5): uno *oligoarticolare*, che si presenta in modo acuto in associazione temporale alle riaccensioni della patologia intestinale, anche se in alcuni casi i sintomi articolari possono precedere quelli intestinali, ed uno *poliarticolare*, di tipo migrante, caratterizzato da episodi di esacerbazione e remissione che persistono anche per anni, nel quale solo raramente l'interessamento articolare precede quello intestinale ed i sintomi articolari caratteristicamente non vanno in parallelo con quelli intestinali. Il trattamento dell'artrite richiede innanzitutto il controllo della malattia di base, che si avvale dell'impiego di derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA) (6). Il primo farmaco impiegato per la terapia della rettocolite ulcerosa è stato la salazopirina (7), in seguito sono state elaborate nuove formulazioni (mesalazina) (8) con buona efficacia nelle fasi acute di malattia e nel

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Rosario Peluso  
Reumatologia e Riabilitazione Reumatologica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Napoli Federico II  
Via Sergio Pansini, 5  
80131 Napoli  
E-mail: rosario.peluso2@unina.it

mantenimento della remissione. Altri farmaci utilizzati sono stati l'azatioprina (efficace nel 60-70% dei pazienti ed unica alternativa terapeutica al trattamento prolungato con steroidi e comunque caratterizzata da numerosi effetti collaterali) (9), la ciclosporina (efficace nel controllare i sintomi della fase acuta, ma inefficace a lungo termine) (10) ed il methotrexate (efficace nei pazienti con malattia cronicamente attiva refrattaria al trattamento con azatioprina) (11), anche se il suo ruolo nel trattamento dell'artrite in corso di rettocolite ulcerosa e delle altre manifestazioni extraintestinali non è stato ancora ben definito.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia del methotrexate nel trattamento dei pazienti affetti da artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa.

## PAZIENTI E METODI

Trentanove pazienti (21 maschi e 18 femmine) affetti da spondiloentesoartrite in corso di rettocolite ulcerosa consecutivamente osservati presso l'ambulatorio dedicato alle Spondiloartriti dell'Università di Napoli Federico II, sono stati reclutati per questo studio.

La diagnosi di rettocolite ulcerosa è stata formulata sulla base di reperti clinici, endoscopici ed istologici (12, 13).

I pazienti sono stati preventivamente classificati da un Gastroenterologo mediante l'indice di attività clinica secondo Rachmilewitz (14), per cui, quelli con uno score di attività clinica minore di 4 sono stati considerati in remissione, tra 4 e 8 in attività lieve, tra 9 ed 11 in attività moderata e maggiore di 11 in attività severa. Tutti i pazienti erano in terapia con mesalazina (dosaggio medio giornaliero: 2502,56 mg).

La diagnosi di spondiloartrite è stata formulata sulla base dei criteri del Gruppo Europeo di Studio per le Spondiloartropatie (ESSG) (15).

I criteri di esclusione, stabiliti in accordo con il Gastroenterologo, sono stati:

- 1) anamnesi patologica positiva per epatopatie virali HCV e/o HBsAg correlate, insufficienza renale (creatinina >2,0 mg/dl), leucopenia (<3,0 x 10<sup>3</sup>/uL), piastrinopenia (<100,0 x 10<sup>3</sup>/uL), diabete, infezioni dell'apparato respiratorio, gravidanza ed allattamento;
- 2) coinvolgimento dello scheletro assiale con impegno delle articolazioni sacroiliache (subset spondilitico);

3) insorgenza della sintomatologia articolare da meno di 3 mesi;

4) terapia steroidea in atto.

I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti, quindi, a terapia con methotrexate (dosaggio di 20 mg settimanali). Al momento della somministrazione (T0), al terzo mese (T1), al sesto mese (T2) ed al dodicesimo mese (T3) di terapia sono stati valutati i principali parametri di laboratorio: indici di flogosi (VES, proteina C-reattiva), esame emocromocitometrico, parametri di funzionalità epatica (AST, ALT) e renale (creatinina, azotemia), quadro proteico elettroforetico; sono stati valutati l'attività di malattia mediante la valutazione analogica visiva (VAS), il global health (GH) e l'indice articolare di Ritchie e lo stato funzionale mediante l'health assessment questionnaire (HAQ). Al T0, per tutti i pazienti inclusi nello studio, il dosaggio di mesalazina è stato uniformato a 3200 mg giornalieri.

L'occorrenza di effetti collaterali clinici e di laboratorio correlati al farmaco sono stati riportati dopo ogni controllo, per ogni paziente, su di un apposito registro, specificando il periodo di insorgenza, il tipo di effetto collaterale e la gravità dello stesso.

## ANALISI STATISTICA

Per l'analisi delle variabili ripetute (T0, T1, T2 e T3) abbiamo utilizzato il test di Friedman con il Dunn test come post-hoc test. Le variabili sono state sintetizzate come mediane e range interquartili (mediane/range interquartili).

## RISULTATI

Sulla base del nostro protocollo furono esclusi dallo studio 21 pazienti (11 maschi e 10 femmine). Di questi, 8 presentavano insorgenza della sintomatologia articolare da meno di 3 mesi con un indice di attività di malattia intestinale <9 (2 pazienti = <4; 6 pazienti = 4-8), un paziente presentava leucopenia, 2 pazienti erano HCV positivi, 5 pazienti erano in trattamento steroideo e, infine, 10 pazienti presentavano un impegno artritico di tipo assiale.

Diciotto pazienti (10 maschi e 8 femmine; età media: 38,9 anni; range: 21-65 anni) (14 con subset poliarticolare e 4 con subset oligoarticolare) furono, quindi, considerati eleggibili ed inclusi nello

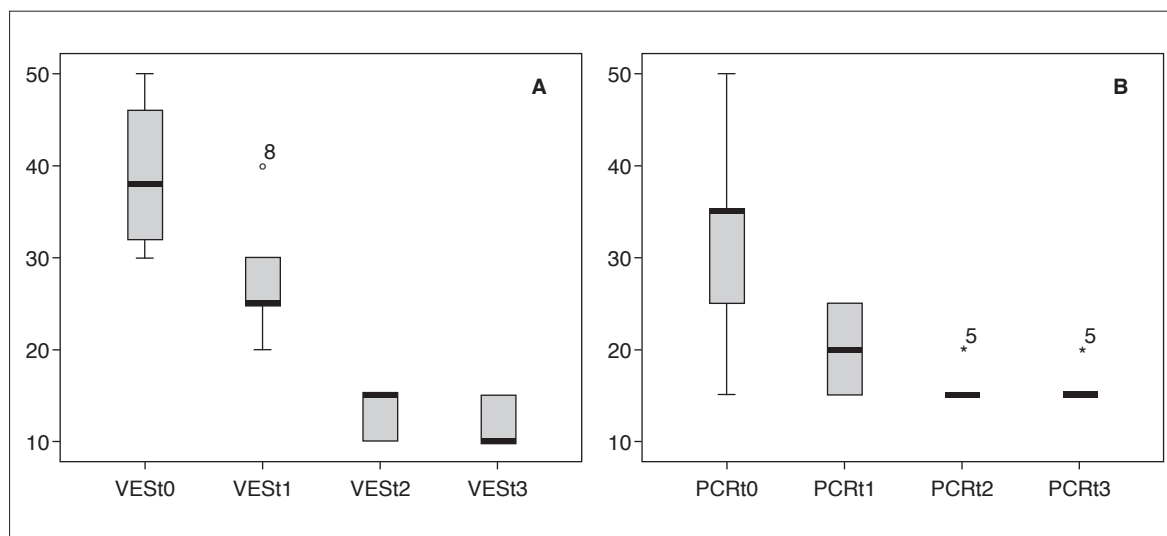
studio. Di questi 16 pazienti (9 maschi e 7 femmine) presentavano un indice di attività di malattia tra 9 e 11, e 2 pazienti (1 maschio e 1 femmine) un indice di malattia superiore ad 11.

L'analisi statistica dei dati mostra che gli indici di flogosi esaminati (VES e PCR) si riducono significativamente già dopo 3 mesi di terapia (T1) ( $p < 0,0001$ ), rimanendo invariate al sesto (T2) ed al dodicesimo mese di terapia (T3) (Fig. 1A e 1B) (Tab. I).

Gli indici di attività di malattia e di funzionalità: VAS, GH e HAQ mostrano invece, un significativo e graduale miglioramento riducendosi progressivamente dal T0 al T3 ( $p < 0,0001$ ) (Tab. I). In partico-

lare la VAS diminuisce significativamente dopo 6 mesi di terapia (VAS T0 vs VAS T2: 75/18 vs 25/10) ( $p < 0,0001$ ) mantenendosi ridotta, rispetto al T0, anche dopo 12 mesi di terapia (VAS T0 vs VAS T3: 75/18 vs 15/10) ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 2A).

Allo stesso modo, l'HAQ ed il GH hanno mostrato una diminuzione non significativa dopo 3 mesi di terapia, mostrando invece dopo 6 mesi una riduzione statisticamente significativa (HAQ T0 vs HAQ T2: 2,75/0,24 vs 0,80/0,40; GH T0 vs GH T2: 70/18 vs 25/25) ( $p < 0,0001$ ). Tale miglioramento si è mantenuto, analogamente alla VAS, anche al T3 (HAQ T3: 0,20/0,15; GH T3: 20/15) (Fig. 2B e 2C).

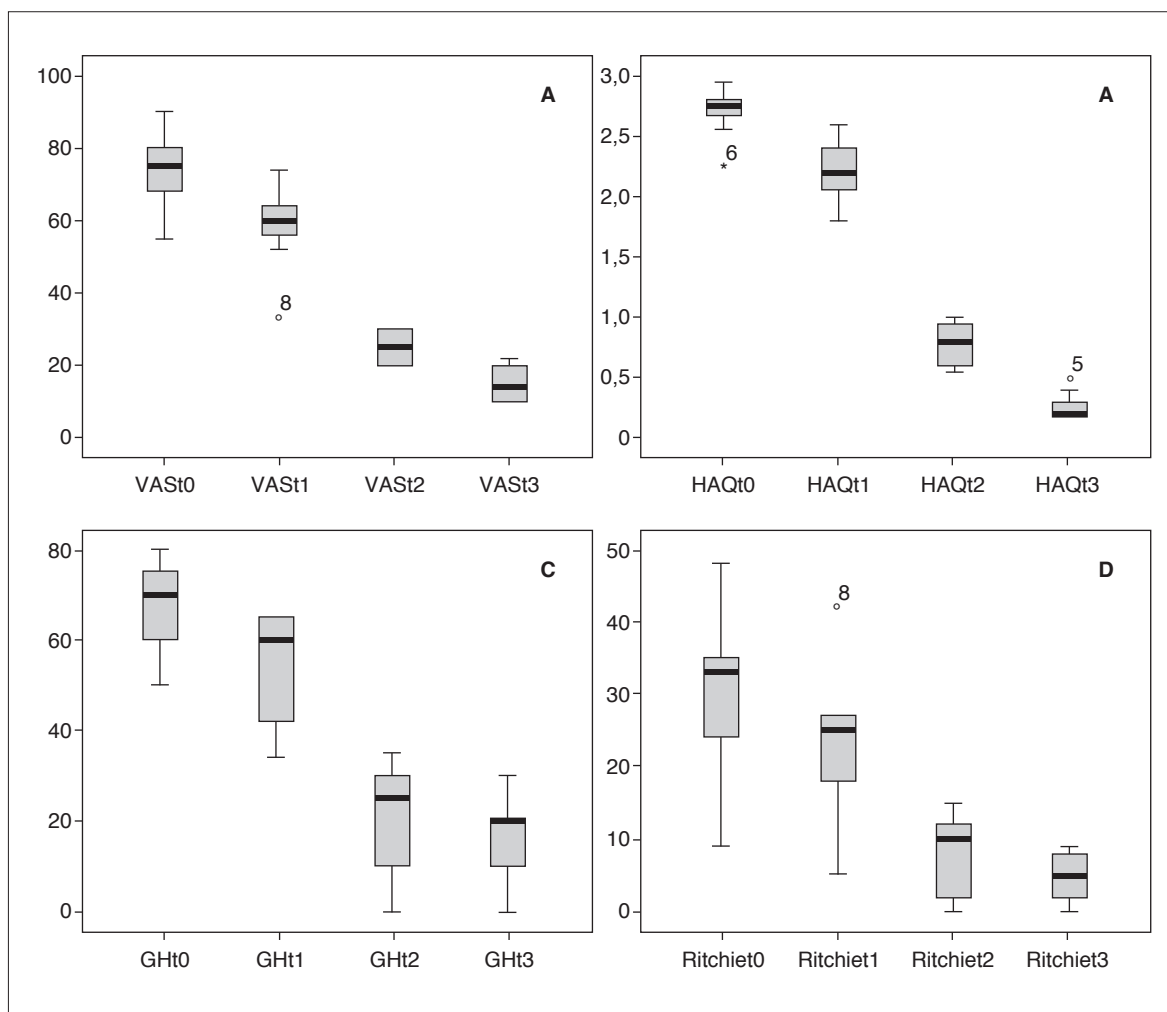


**Figura 1** - Miglioramento degli indici di flogosi [(A) VES, (B) PCR] in una popolazione di pazienti affetti da artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa in trattamento con 20 mg settimanali di methotrexate. Le variabili sono rappresentate in "box-and-whiskers"; i limiti dei "box" rappresentano il primo ed il terzo quartile. In grassetto la mediana. I "whiskers" rappresentano i valori minimo e massimo. Il cerchio e gli asterischi indicano i valori osservati al di fuori dei "whiskers" (outliers).

**Tabella I** - Variazioni degli indici di flogosi (VES e PCR) e degli indici di attività di malattia in una popolazione di pazienti affetti da artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa in trattamento con 20 mg settimanali di methotrexate.

	T0		T1		T2		T3	
	Mediana	Min-Max (R.I.)	Mediana	Min-Max (R.I.)	Mediana	Min-Max (R.I.)	Mediana	Min-Max (R.I.)
VES <sup>a</sup>	38 (16)	30-50	25 (11)	20-40	15 (5)	10-15	10 (5)	10-15
PCR <sup>b</sup>	2,50 (1,25)	0,50-4,00	1 (1)	0,50-1,50	0,50 (0,25)	0,50-1,00	0,50 (0,25)	0,50-1,00
HAQ <sup>c</sup>	2,75 (0,24)	2,25-2,95	2,20 (0,43)	1,80-2,60	0,80 (0,40)	0,55-1,00	0,20 (0,15)	0,20-0,50
VAS <sup>d</sup>	75 (18)	55-90	60 (11)	34-74	25 (10)	20-30	15 (10)	10-22
GH <sup>e</sup>	70 (18)	50-80	60 (24)	34-65	25 (25)	0-35	20 (15)	0-30
Ritchie <sup>f</sup>	33 (25)	9-48	25 (15)	5-42	10 (11)	0-15	5 (8)	0-9

Test di Friedman con il Dunn test come post-hoc test per l'analisi delle variabili ripetute: tempo 0 (T0), dopo 3 mesi (T1), dopo 6 mesi (T2) e dopo 12 mesi (T3). Le variabili sono state sintetizzate come mediane e range interquartili (R.I.) <sup>a</sup>VES: Velocità di eritrosedimentazione; <sup>b</sup>PCR: Proteina C Reattiva; <sup>c</sup>HAQ: Health Assessment Questionnaire; <sup>d</sup>VAS: Valutazione Analogica Visiva; <sup>e</sup>GH: global health; <sup>f</sup>Ritchie: Indice articolare di Ritchie.



**Figura 2** - Miglioramento degli indici di attività di malattia [(A) VAS (valutazione analogica visiva); (B) HAQ (health assessment questionnaire); (C) GH (global health); (D) Ritchie (indice articolare di Ritchie)] in una popolazione di pazienti affetti da artrite periferica in corso di retocolite ulcerosa in trattamento con 20 mg settimanali di methotrexate. Le variabili sono rappresentate in "box-and-whiskers"; i limiti dei "box" rappresentano il primo ed il terzo quartile. In grassetto la mediana. I "whiskers" rappresentano i valori minimo e massimo. Il cerchio e gli asterischi indicano i valori osservati al di fuori dei "whiskers" (outliers).

Infine, similmente agli altri indici di malattia anche l'indice articolare di Ritchie ha mostrato un significativo miglioramento dopo 6 mesi di terapia (Ritchie T0 vs Ritchie T2: 33/25 vs 10/11) ( $p < 0,0001$ ), mantenendosi anche dopo 12 mesi di terapia (Ritchie T3: 5/8) (Fig. 2D) (Tab. I).

Effetti collaterali dovuti alla terapia sono stati rilevati in 4 pazienti, di cui 3 hanno presentato un incremento degli indici di citolisi epatica dopo 3 mesi di terapia, regredito dopo riduzione della terapia con methotrexate al dosaggio di 10 mg settimanali; un paziente ha, invece, presentato disturbi gastrointestinali (nausea e vomito), regrediti dopo analogo riduzione del dosaggio del methotrexate ed

introduzione in terapia di metoclopramide (10 mg il giorno dell'assunzione del methotrexate).

## DISCUSSIONE

Il methotrexate è utilizzato in ambito reumatologico da oltre 50 anni (16, 17). Per la sua praticità d'impiego e per la sua efficacia è considerato un farmaco d'elezione nel trattamento delle principali patologie reumatiche, da solo ed in associazione con altri farmaci di fondo compresi gli inibitori del TNF-alfa (18, 19).

Nelle spondiloartriti, in particolare, il methotrexate

te è ampiamente adoperato nella terapia dell'artrite psoriasica con efficacia sia sulla patologia cutanea che su quella articolare (20), anche se sul subset spondilite non è stata ancora ben dimostrata l'efficacia (21). Nel trattamento della spondilite anchilosante, nonostante un suo possibile ruolo terapeutico sia stato ipotizzato, i dati presenti in Letteratura non mostrano risultati significativi circa la sua efficacia (22). Nelle altre spondiloartriti, invece, l'impiego del methotrexate resta ancora da definire.

Gli incoraggianti risultati ottenuti per il trattamento delle patologie reumatiche hanno stimolato nel corso degli anni diversi ricercatori ad utilizzarlo anche nel trattamento delle patologie infiammatorie intestinali con risultati talora confortanti.

Sebbene per la malattia di Crohn esistano diversi studi che confermano per il methotrexate una evidente efficacia nell'indurre la remissione dei sintomi e una certa tollerabilità quando assunto per via orale o intramuscolare al dosaggio di 20-25 mg settimanali (23, 24), pochi sono invece gli studi condotti, a tali dosaggi, per la rettocolite ulcerosa che però non consentono di formulare alcuna conclusione terapeutica (25).

In un trial randomizzato in doppio cieco eseguito su di una popolazione di pazienti israeliani affetti da rettocolite ulcerosa, trattati con methotrexate, al dosaggio di 12,5 mg/settimanali, senza supplemento di acido folico, non vi è stata alcuna significativa differenza tra il gruppo in terapia con methotrexate ed il placebo (26).

Analogamente nel trattamento della malattia di Crohn, quando il dosaggio del methotrexate viene ridotto a 7,5-15 mg settimanali la risposta terapeutica si riduce notevolmente suggerendo quindi, un effetto dose-dipendente (27, 28).

Infatti studi successivi hanno inoltre mostrato che il methotrexate al dosaggio di 15-25 mg settimanali è in grado di indurre la remissione nei pazienti con rettocolite ulcerosa steroide-dipendente (25).

In linea con questi risultati più recentemente altri Autori hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità del methotrexate, assunto per via orale o parenterale con supplemento di acido folico, al dosaggio di 20 mg/settimanali nei pazienti con rettocolite ulcerosa refrattari al trattamento con azatioprina (11).

In letteratura non sono invece presenti studi volti a valutare l'efficacia e la tollerabilità del methotrexate sul coinvolgimento articolare di tipo periferico in corso di rettocolite ulcerosa, per cui il nostro lavoro rappresenta un importante punto di partenza per la valutazione di un farmaco che potrebbe essere utilizzato sia per il controllo della patologia intestinale che di quella articolare, anche in associazione ad una eventuale terapia con inibitori del TNF-alfa.

Infatti nel nostro lavoro il methotrexate ha indotto nei pazienti affetti da artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa una rapida ed efficace remissione dei sintomi articolari già dal terzo mese di terapia con buona risposta anche dopo dodici mesi, con significativo miglioramento dei principali parametri di laboratorio e degli indici di attività di malattia.

È quindi possibile affermare che il methotrexate al dosaggio di 20 mg/settimanali con supplemento di acido folico è un farmaco efficace per il trattamento dell'artrite periferica in corso di rettocolite ulcerosa, tuttavia sono necessari ulteriori studi condotti su popolazioni più ampie di pazienti per poter codificare tale trattamento per l'impegno articolare della patologia infiammatoria intestinale.

## RIASSUNTO

L'efficacia del methotrexate è stata valutata in 18 pazienti affetti da artrite periferica (14/4: poliarticolare/oligoarticolare) in corso di rettocolite ulcerosa (RCU). Ogni paziente è stato sottoposto a terapia con methotrexate (20 mg settimanali). Al momento della somministrazione (T0), al terzo mese (T1), al sesto mese (T2) ed al dodicesimo mese (T3) di terapia sono stati valutati: VES, PCR, VAS, HAQ, GH e indice articolare di Ritchie. L'analisi statistica dei dati ha mostrato che la VES e la PCR si riducono significativamente al T1, rimanendo invariate al T2 ed al T3. Analogamente la VAS, l'HAQ, il GH e l'indice articolare di Ritchie hanno mostrato una significativa e graduale riduzione dal T1 al T3. I risultati sembrano confermare che il methotrexate sia un farmaco efficace per il trattamento dell'artrite in corso di RCU, inducendo una rapida ed efficace remissione dei sintomi articolari già dal terzo mese di terapia.

**Parole chiave** - Methotrexate, artrite, rettocolite ulcerosa.

**Key words** - Methotrexate, arthritis, ulcerative colitis.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Levine JB. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, ed. *Inflammatory bowel disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000; 397-409.
2. Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373-7.
3. Veys EM, Mielants H. Enteropathic arthropathies. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1998; 24: 1-8.
4. Marcolongo R. Uno sguardo al futuro: la nuova classificazione delle "malattie reumatiche". *Reumatismo* 1999; 51: 1-12.
5. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
6. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 210-8.
7. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923-6.
8. Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 42-7.
9. Goldstein F. Immunosuppressant therapy of inflammatory bowel disease. *Pharmacologic and clinical aspects*. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 654-8.
10. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995; 109: 1001-3.
11. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-9.
12. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964; 11: 89-92.
13. Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 9: 1315-8.
14. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989; 14: 82-6.
15. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
16. Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 314-21.
17. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 310-27.
18. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 411-7.
19. Wisłowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-alpha blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. *Rheumatol Int* 2007; 27: 641-7.
20. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol* 1992; 19: 872-7.
21. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005; 118: 592-603.
22. Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 247-56.
23. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 2: 292-7.
24. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 790-1.
25. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Leighton JA, Mays DC, Pike MG, et al. A randomized dose-response and pharmacokinetic study of methotrexate for refractory inflammatory Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1597-604.
26. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
27. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
28. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1724-9.