

Piotr Radwan

Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Czy można przewidzieć przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna? Jak reagować?

Can we predict Crohn's disease course? How to react?

STRESZCZENIE

Przebieg kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest bardzo zróżnicowany. U dużej części chorych schorzenie ma bardzo ciężki, agresywny przebieg, prowadzący do znacznego uszkodzenia przewodu pokarmowego — wskutek zwężeń, przetok i następstw koniecznych zabiegów operacyjnych. Chorzy ci wymagają od początku intensywnego leczenia, w tym leków biologicznych i/lub immunosupresyjnych do indukowania i podtrzymania remisji i zapobieżenia w/w zmianom destrukcyjnym. U około 40% pacjentów przebieg jest jednak łagodny z długimi okresami remisji, u około 10–20% niewymagającymi nawet leczenia podtrzymującego. W grupie tej stosowanie leków biologicznych i/lub immunosupresyjnych nie jest uzasadnione. Taka terapia niepotrzebnie naraża ich na poważne niekiedy działania niepożądane i łączy

się z bardzo wysokimi kosztami. Określenie czynników predykcyjnych ciężkiego przebiegu ChLC pozwala na stratyfikację pacjentów i wybór odpowiedniego postępowania leczniczego. Czynniki wskazującymi na możliwość agresywnego przebiegu choroby są między innymi: wiek poniżej 40 lat w momencie rozpoznania, konieczność stosowania glikokortykosteroidów już przy pierwszym zaostrzeniu, zmiany okołoodbytowe, lokalizacja w jelicie cienkim i górnym odcinku przewodu pokarmowego, ciężkie zmiany endoskopowe i palenie tytoniu. Znaczenie predykcyjne mają także: mutacje w genie *NOD2/Card15* oraz obecność przeciwciał przeciwko antygenom bakteryjnym takich jak ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae*).

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 1, 32–38

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, przebieg kliniczny, czynniki predykcyjne

ABSTRACT

Clinical course of Crohn's disease (CD) is highly variable. Significant number of patients experience severe disabling disease resulting in major destruction of gastrointestinal tract due to strictures, fistulas and consequences of surgical operations. This group of patients should be treated with biologics and/or immunosuppressants at an early stage of the disease, to induce and maintain remission and avoid complications. On the other hand, up to 40% patients are destined to experience an indolent disease course. 10–20% of them will have a sustained remission even without any maintenance treatment. It is not recommended to initiate immunosuppressive and biologic therapy in this group of patients, because of unnecessary risk of adverse effects and high costs. The

identification of predictive factors associated with a more aggressive disease course may allow to stratify patients and select those who will benefit most from the early introduction of intensive therapy. The predictors of disabling CD course are: age < 40 years at onset, need for glucocorticosteroids treatment at the first flare, peri-anal lesions, ileal and upper gastrointestinal tract involvement, severe endoscopic appearance and smoking. Mutations in *NOD2/CARD15* gen and the presence of anti-bacterial antibodies such as ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae*) are also predictive markers of progressive, complicated Crohn's disease.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 1, 32–38

Key words: Crohn's disease, clinical course, predictive factors

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Piotr Radwan
Katedra i Klinika Gastroenterologii
ul. Jaczewskiego 8,
20–954 Lublin
tel./faks: 81 724 45 35
e-mail: piotr_radwan@wp.pl

PRZEBIEG KLINICZNY CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Już 400 lat p.n.e Hipokrates napisał, że najwspanialszą rolą lekarza jest nie tylko ocena dotychczasowego przebiegu choroby, jej obecnego stanu, ale przede wszystkim określenie rokowania na przyszłość.

Przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest u poszczególnych chorych bardzo zróżnicowany. U około 40% pacjentów po początkowym zaostrzeniu następuje stopniowe zmniejszenie nasilenia objawów, u około jednej piątej występują stale mniej lub bardziej natężone dolegliwości, a stosunkowo najrzadziej mamy do czynienia z przebiegiem charakteryzującym się początkowo małą aktywnością, z jej następowym, gwałtownym wzrostem. Jedna trzecia chorych ma intermitujący przebieg z kolejnymi zaostrzeniami i okresami remisji [1]. Możliwość przewidzenia ciężkiego, agresywnego przebiegu ChLC pozwoliłaby na wcześniejsze włączenie intensywnego leczenia, które może skutecznie kontrolować proces zapalny i zapobiec powikłaniom i nieodwracalnym uszkodzeniom przewodu pokarmowego. W piśmiennictwie istnieje kilka definicji ciężkiego agresywnego przebiegu ChLC [2, 3]. Według jednej z nich o ciężkim przebiegu ChLC świadczą konieczność co najmniej dwukrotnego leczenia glikokortykosteroidami (GKS), steroidozależność, wielokrotne hospitalizacje, utrzymywanie się nasilonych objawów (biegunka bóle brzucha, gorączka itp.) przez okres ponad 12 miesięcy, konieczność stosowania leków immunosupresyjnych (IMS) czy leczenia operacyjnego. Stosując te kryteria, autorzy stwierdzili ciężki przebieg ChLC aż u około 85% pacjentów, co prawdopodobnie wynikało z charakteru badanej grupy. Byli to bowiem chorzy leczeni w referencyjnym ośrodku, do którego kierowano najcięższe i skomplikowane przypadki [2]. Inne prace, w tym obejmujące badania populacyjne wieloośrodkowe i inne kryteria ciężkości, podają znacznie niższe odsetki agresywnych postaci ChLC. Ciężki przebieg rozpoznawano między innymi w jednej z prac dotyczącej historii naturalnej ChLC, wówczas gdy nasilone objawy trwały ponad 3 lata, długotrwale utrzymywały się poważne

manifestacje pozajelitowe, była konieczność więcej niż jednej operacji, wytworzenia stomii lub nawet zgon pacjenta z powodu samej choroby lub niepożądanych skutków terapii. Odsetek pacjentów z ciężkim przebiegiem wynosił tu około 53% [3].

Konieczność leczenia operacyjnego jest wymiernym wykładnikiem ciężkiego, aktywnego przebiegu CHLC. W latach 60., 70. i 80. ubiegłego stulecia 61–71% pacjentów z ChLC w ciągu 10 lat trwania choroby wymagało leczenia chirurgicznego, co wykazano w dobrze udokumentowanych badaniach szwedzkich i duńskich [4, 5]. W późniejszych latach obserwowano jednak stopniowe zmniejszanie się odsetka chorych, u których niezbędne było leczenie operacyjne. Obecnie wynosi ono około 30–40% w ciągu 10 lat trwania choroby [1, 6]. Ryzyko konieczności zabiegu chirurgicznego spadało stopniowo w latach 1955–2003, nawet już przed erą stosowania leków biologicznych [7]. Zaobserwowano jednocześnie w tym okresie znacznie częstsze i wcześniejsze włączanie w terapii IMS [8, 9]. W ostatnich latach wykazano, że leczenie IMS oraz lekami biologicznymi zmniejszają konieczność leczenia chirurgicznego oraz liczby hospitalizacji u chorych z ChLC [10–12].

Innym wskaźnikiem agresywnego przebiegu ChLC jest rozwój włóknienia, zwężeń i zmian drążących, będących następstwem kolejnych zaostrzeń. Odpowiada to zmianie postaci zapalnej (B1 wg Klasyfikacji Montrealskiej) na postać zwężającą (B2) lub drążącą (B3) [13]. W pracy z 2002 roku Cosnes i wsp. [14] wykazali, że po 10–15 latach trwania choroby u około 70% pacjentów rozwijają się zmiany włókniste i drążące [14]. Kolejne zaostrzenia aktywności zapalnej ChLC pozostawiają następstwa w postaci zmian bliznowatych, przetok, które wraz z konsekwencjami zabiegów chirurgicznych, szczególnie resekcyjnych, prowadzą z czasem do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia (destrukcji) przewodu pokarmowego [15]. Dotyczy to najczęściej chorych z ciężkim, agresywnym przebiegiem choroby. Wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego i/ lub IMS tych chorych może w istotny sposób zmienić tę niekorzystną historię naturalną ChLC i zapobiec lub przynajmniej znacznie

ograniczyć trwałą destrukcję przewodu pokarmowego, prowadzącą niekiedy do inwalidztwa [16]. Prace ostatnich lat pokazują, że progresję choroby od fenotypu zapalnego B1 do B2 lub B3, a także zmianę jej lokalizacji obserwuje się obecnie rzadziej niż przed kilkunastu laty, przed erą leków biologicznych i szerokiego stosowania IMS [17, 18].

STRATEGIE TERAPEUTYCZNE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Zastosowania leczenia biologicznego w połączeniu z IMS od samego początku choroby stanowi podstawę strategii *top down*, w przeciwieństwie do standardowego postępowania *step up*, gdzie rozpoczyna się terapię od glikokortykosteroidów (GKS), przy braku ich skuteczności dołączane są IMS, zaś preparaty biologiczne stosowane dopiero po stwierdzeniu braku odpowiedzi na te dwie grupy leków [19]. Modyfikacją strategii *step up* jest postępowanie tak zwanego przyspieszonego *step up*, w którym GKS stosuje się od początku razem z IMS [20, 21]. Terapia *top down* jest najbardziej skuteczna w indukowaniu remisji, jej podtrzymaniu, a przede wszystkim w uzyskaniu wygojenia błony śluzowej (*mucosal healing*), co zdecydowanie zmniejsza ryzyko kolejnych nawrotów i powikłań ChLC [19]. Jednocześnie jednak takie leczenie jest związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych działań niepożądanych oraz bywa obciążone wysokimi kosztami [22].

Podstawowe znaczenie ma odpowiedź na pytanie: czy wszyscy chorzy na ChLC wymagają intensywnego leczenia IMNS i/lub lekami biologicznymi?

Okazuje się, że w dużych badaniach populacyjnych 40–50% pacjentów z ChLC ma łagodny przebieg choroby, bez progresji, z wieloletnimi okresami remisji [3, 23]. Około 10–20% chorych pozostaje w remisji, bez jakiegokolwiek leczenia podtrzymującego [24]. Autorzy jednej z prac, na podstawie 15-letniej obserwacji 600 chorych z ChLC określili następujące czynniki predykcyjne łagodnego przebiegu ChLC: niepalenie tytoniu, starszy wiek w momencie rozpoznania, wyższy poziom wykształcenia, brak zmian w odbytnicy, długi przebieg choroby [3].

Intensywne wczesne leczenie lekami biologicznymi i/lub IMS nie jest uzasadnione u chorych z prognozowanym, łagodnym przebiegiem choroby. Taka terapia niepotrzebnie naraża ich na poważne niekiedy działania niepożądane terapii i łączy się z bardzo wysokimi kosztami. Zbyt późne rozpoczęcie tego typu leczenia u pacjentów z agresywnym przebiegiem ChLC skutkuje jednak gorszymi efektami terapeutycznymi i trwałymi uszkodzeniami przewodu pokarmowego. Ważna jest zatem odpowiednia stratyfikacja chorych dla wyboru właściwego postępowania leczniczego. W tym celu trzeba określić czynniki predykcyjne pozwalające prognozować ciężki przebieg ChLC.

CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE CIĘŻKIEGO, AGRESYWNEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Agresywny przebieg choroby warunkują:

- czynniki genetyczne,
- czynniki kliniczne
- czynniki serologiczne

Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne są możliwe do określenia na długo przed wystąpieniem objawów, nie zależą od fazy klinicznej choroby czy stosowanego leczenia. Jednym z genów o udowodnionym znaczeniu w etiopatogenezie ChLC jest gen *NOD2/CARD15*. Mutacje genetyczne w jego obrębie wiążą się ze zwiększoną podatnością na rozwój ChLC, szczególnie o lokalizacji krętniczo-kątniczej [25]. Wykazano na podstawie metaanalizy, że jedna mutacja w zakresie tego genu zwiększa ryzyko rozwoju zmian zwięzających i/lub drażących o około 8%, zaś dwie mutacje nawet o 41%. O ile jednak swoistość tej metody oceny prognostycznej jest wysoka (przy 2 mutacjach — 98%), o tyle czułość — stosunkowo niska [26]. Badania dotyczące wartości predykcyjnych wariantów genetycznych innych genów związanych ze zwiększoną podatnością na ChLC, takich jak między innymi *ATG16L1*, *IL23R*, czy *IRGM* nie dostarczyły jednoznacznych wniosków [27]. Nie wydaje się zatem, że badania genetyczne mogą w pełni wystarczyć do prognozowania ciężkiego przebiegu ChLC, głównie ze względu na

małą penetrację genów, stosunkowo rzadkie występowanie specyficznych, mnogich mutacji i wpływ innych czynników, w tym środowiskowych w kształtowaniu klinicznego obrazu choroby [28]. Określenie wariantów genetycznych NOD2/CARD15 może natomiast być użyteczne wraz z zestawem innych czynników predykcyjnych, w tym klinicznych i serologicznych dla kompleksowej oceny ryzyka wystąpienia agresywnej postaci ChLC.

Czynniki kliniczne

W kluczowej pracy z 2006 roku Beauverie i wsp. [2], analizując przebieg ChLC u 1123 chorych, stwierdzili 3 następujące czynniki predykcyjne ciężkiego przebiegu choroby:

- 1) konieczność stosowania GKS już przy pierwszym zaostrzeniu choroby (OR [odds ratio]: 3,1; 95% CI [confidence interval]: 2,2–4,4),
- 2) wiek poniżej 40 lat (OR: 2,1; 95% CI: 1,3–3,6),
- 3) obecność zmian okołodobytowych (OR: 1,8; 95%CI 1,2–2,8).

Uwzględniając 2 lub 3 z powyższych czynników wartość predykcyjna wynosiła odpowiednio 0,91 i 0,93. W następnych pracach i metaanalizie potwierdzono użyteczność tych trzech czynników w prognozowaniu agresywnego przebiegu ChLC [29–31]. W kolejnych badaniach, głównie populacyjnych, znaleziono jeszcze inne, następujące kliniczne czynniki predykcyjne ciężkiego, progresywnego przebiegu ChLC:

- lokalizacja zmian zapalnych w jelicie cienkim, szczególnie przy dużej ich rozległości [1, 32, 33],
- zmiany zapalne w okolicy krętniczko-kątnej [1, 23, 27, 29],
- zmiany zapalne w górnym odcinku przewodu pokarmowego [34, 32, 35],
- ciężkie zmiany endoskopowe (głębokie owrzodzenia) [36]
- utrata masy ciała powyżej 5 kg [1],
- palenie tytoniu [32, 37].

Czynniki serologiczne

Przeciwciała przeciwko antygenom bakteryjnym, takie jak między innymi ASCA

(*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*), anti-OmpC (*anti-outermembrane protein C antibodies*), CBir1 (*anti-flagellin antibodies*), a także przeciwciała przeciwko antygenom neutrofilów (p-ANCA), stwierdzane w surowicy krwi chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit były od dawna uznawane za pomocnicze kryteria diagnostyczne tych schorzeń [38]. Okazało się jednak, że występowanie tych i wielu innych przeciwciał z tej grupy u chorych z ChLC ma duże znaczenie w prognozowaniu aktywnego, progresywnego przebiegu choroby [39]. Obecność ASCA w klasach IgA lub IgG jest związana ze zwiększonym kilkakrotnie ryzykiem konieczności leczenia operacyjnego ChLC [40], zaś antiOmpC z rozwojem zmian zwężających i przetok [41]. Ryzyko powikłań ChLC wzrasta wraz ze wzrostem liczby przeciwciał przeciwko różnym antygenom bakteryjnym. Obecność 2 lub 3 przeciwciał zwiększa to ryzyko odpowiednio 5–9,5-krotnie [39]. W badaniach surowic pobranych u amerykańskich żołnierzy chorych na ChLC stwierdzono występowanie tych przeciwciał już na wiele lat przed wystąpieniem objawów choroby i rozpoznaniem. Zarówno liczba przeciwciał, jak i ich miano narastały w miarę zbliżania się do rozpoznania, szczególnie u tych z późniejszym ciężkim, powikłanym przebiegiem. Badania takie były możliwe do przeprowadzenia ze względu na cykliczne pobieranie krwi u żołnierzy armii USA w celu oceny ich stanu zdrowia, a następnie przechowywanie zamrożonych surowic przez wiele lat w specjalnych bankach [42]. W niedawno opublikowanej metaanalizie wykazano, że największą czułość w określeniu prognozowania powikłanego przebiegu ChLC oraz ryzyka konieczności leczenia operacyjnego mają ASCA, natomiast najbardziej specyficzne okazały się przeciwciała anti-OmpC. Wskaźnik wartości predykcyjnej był największy przy obecności jednocześnie 2 lub 3 przeciwciał [43].

OCENA RYZYKA CIĘŻKIEGO, PROGRESYWNEGO PRZEBIEGU CHLC

Dla określenia ryzyka ciężkiego przebiegu ChLC opracowano i opublikowano w ostatnich latach różne tabele i modele predykcyjne

służące ocenie prawdopodobieństwa jego wystąpienia u indywidualnego chorego w codziennej praktyce klinicznej [44–46]. Bierze się w tym przypadku pod uwagę zestaw różnych opisanych powyżej czynników predykcyjnych, występujących u danego pacjenta i na tej podstawie wyznacza potencjalne ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. W jednej z prac, opierając się na kohorcie 237 chorych z ChLC obserwowanych przez okres 10 lat wykazano, że największe prawdopodobieństwo rozwoju powikłanego fenotypu występuje u chorego z początkiem choroby w wieku poniżej 30 lat, z lokalizacją zmian w jelicie cienkim (L1), lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (L4), koniecznością stosowania GKS już w momencie rozpoznania oraz z obecnością przeciwciał ASCA. Ryzyko to wynosi wówczas ponad 90% [44]. Bardzo użyteczna wydaje się aplikacja komputerowa do prognozowania przebiegu ChLC (PROSPECT, *Personalized Risk and Outcome Prediction Tool*), w której, po wprowadzeniu danych pacjenta, takich jak: wiek, czas postawienia rozpoznania, lokalizacja zmian zapalnych, wyników badań serologicznych (ASCA, CBir1, ANCA), a także ewentualnych mutacji w NOD2/CARD15 uzyskuje się indywidualną krzywą ryzyka powikłanej ChLC [45]. Aplikacja ta ma być wkrótce dostępna w internecie.

Określenie ryzyka ciężkiego przebiegu ChLC powinno służyć stratyfikacji chorych, wyodrębnieniu pacjentów obciążonych dużym ryzykiem i zastosowaniu odpowiedniej strategii terapeutycznej.

Chorzy narażeni na małe ryzyko i z łagodną postacią choroby mogą być leczeni według klasycznej metody *step up*. W przypadku postaci umiarkowanej, bez czynników ryzyka wskazane jest zastosowanie przyspieszonego *step up*, z podaniem GKS wraz z IMS. Natomiast w postaci umiarkowanej i ciężkiej, ze stwierdzanymi czynnikami ryzyka najważniejsza jest terapia typu *top down*, z zastosowaniem od samego początku leków biologicznych i/lub IMS [21, 46]. Takie postępowanie pozwoli z jednej strony na uniknięcie nadmiernie intensywnego leczenia u chorych z dobrym rokowaniem, z drugiej natomiast da możliwość zapobieżenia trwałym następstwom kolejnych zaostrzeń ChLC.

Piśmiennictwo:

1. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(12): 1430–1438, doi: [10.1016/j.cgh.2007.09.002](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.002), indexed in Pubmed: [18054751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054751/).
2. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006; 130(3): 650–656, doi: [10.1053/j.gastro.2005.12.019](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.019), indexed in Pubmed: [16530505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530505/).
3. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*. 2012; 61(8): 1140–1145, doi: [10.1136/gutjnl-2011-301971](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301971), indexed in Pubmed: [22387526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22387526/).
4. Bernell O, Lapidus A, Hellers G, et al. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000; 231(1): 38–45, indexed in Pubmed: [10636100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636100/).
5. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30(7): 699–706, indexed in Pubmed: [7481535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7481535/).
6. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*. 2006; 131(3): 719–728, doi: [10.1053/j.gastro.2006.05.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.052), indexed in Pubmed: [16952541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952541/).
7. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, et al. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012; 61(4): 622–629, doi: [10.1136/gutjnl-2011-301397](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301397), indexed in Pubmed: [22267595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22267595/).
8. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010; 59(9): 1200–1206, doi: [10.1136/gut.2009.202101](https://doi.org/10.1136/gut.2009.202101), indexed in Pubmed: [20650924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650924/).
9. Lakatos PL, Golovics PA, David G, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977–2009. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(4): 579–588, doi: [10.1038/ajg.2011.448](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.448), indexed in Pubmed: [22233693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22233693/).
10. Picco MF, Zubiurre I, Adluni M, et al. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(11): 2754–2759, doi: [10.1038/ajg.2009.387](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.387), indexed in Pubmed: [19584832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584832/).

11. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008; 135(5): 1493–1499, doi: [10.1053/j.gastro.2008.07.069](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.069), indexed in Pubmed: [18848553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848553/).
12. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4): 862–869, indexed in Pubmed: [15825070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825070/).
13. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005; 19(suppl a), doi: [10.1155/2005/269076](https://doi.org/10.1155/2005/269076).
14. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8(4): 244–250, indexed in Pubmed: [12131607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131607/).
15. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(6): 1415–1422, doi: [10.1002/ibd.21506](https://doi.org/10.1002/ibd.21506), indexed in Pubmed: [21560202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560202/).
16. Jones J, Panaccione R. Biologic therapy in Crohn's disease: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(4): 475–481, doi: [10.1097/MOG.0b013e3283043596](https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283043596), indexed in Pubmed: [18622162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622162/).
17. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(14): 2217–2226, doi: [10.3748/wjg.v19.i14.2217](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i14.2217), indexed in Pubmed: [23599648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599648/).
18. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, et al. Changes in disease behaviour and location in patients with Crohn's disease after seven years of follow-up: a Danish population-based inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(3): 265–272, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx138](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx138), indexed in Pubmed: [29506105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506105/).
19. Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, et al. BIRD (Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development) Group; North-Holland Gut Club, Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group, North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9613): 660–667, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60304-9), indexed in Pubmed: [18295023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295023/).
20. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(9): 927–935, doi: [10.1016/j.crohns.2014.02.021](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.021), indexed in Pubmed: [24713173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713173/).
21. Antunes O, Filippi J, Hébuterne X, et al. Treatment algorithms in Crohn's - up, down or something else? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(3): 473–483, doi: [10.1016/j.bpg.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.05.001), indexed in Pubmed: [24913386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913386/).
22. van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, et al. COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014; 63(1): 72–79, doi: [10.1136/gutjnl-2012-303376](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303376), indexed in Pubmed: [23135759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135759/).
23. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): 1147–1155, doi: [10.1053/j.gastro.2010.06.070](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.070), indexed in Pubmed: [20637205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637205/).
24. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(2): 289–297, doi: [10.1038/ajg.2009.579](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579), indexed in Pubmed: [19861953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861953/).
25. Radford-Smith G, Pandeya N. Associations between NOD2/CARD15 genotype and phenotype in Crohn's disease--Are we there yet? *World J Gastroenterol*. 2006; 12(44): 7097–7103, indexed in Pubmed: [17131470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131470/).
26. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 699–712, doi: [10.1038/ajg.2011.19](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.19), indexed in Pubmed: [21343918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343918/).
27. Billiet T, Ferrante M, Van Assche G. The use of prognostic factors in inflammatory bowel diseases. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(11): 416, doi: [10.1007/s11894-014-0416-y](https://doi.org/10.1007/s11894-014-0416-y), indexed in Pubmed: [25262067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262067/).
28. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(21): 2609–2615, indexed in Pubmed: [20518082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518082/).
29. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(8): 948–954, indexed in Pubmed: [19086165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19086165/).
30. Yang CH, Ding J, Gao Y, et al. Risk factors that predict the requirement of aggressive therapy among Chinese patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2011; 12(2): 99–104, doi: [10.1111/j.1751-2980.2011.00484.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00484.x), indexed in Pubmed: [21401894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401894/).
31. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(24): 3866–3871, doi: [10.3748/wjg.v19.i24.3866](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3866), indexed in Pubmed: [23840127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840127/).
32. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;

- 104(2): 371–383, doi: [10.1038/ajg.2008.38](https://doi.org/10.1038/ajg.2008.38), indexed in Pubmed: [19174787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174787/).
33. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, et al. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(12): 3082–3093, doi: [10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x), indexed in Pubmed: [19086959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19086959/).
 34. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut.* 2006; 55(8): 1124–1130, doi: [10.1136/gut.2005.084061](https://doi.org/10.1136/gut.2005.084061), indexed in Pubmed: [16361306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361306/).
 35. Lazarev M, Huang C, Bitton A, et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(1): 106–112, doi: [10.1038/ajg.2012.389](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.389), indexed in Pubmed: [23229423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23229423/).
 36. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(4): 947–953, doi: [10.1111/j.1572-0241.2002.05614.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05614.x), indexed in Pubmed: [12003431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12003431/).
 37. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. EpiCom-group. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe—an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(7): 607–616, doi: [10.1016/j.crohns.2013.11.021](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.11.021), indexed in Pubmed: [24315795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315795/).
 38. Dubinsky M, Braun J. Diagnostic and prognostic microbial biomarkers in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2015; 149(5): 1265–1274.e3, doi: [10.1053/j.gastro.2015.08.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.006), indexed in Pubmed: [26284597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284597/).
 39. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(21): 2604–2608, indexed in Pubmed: [20518081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518081/).
 40. Forcione DG, Rosen MJ, Kisiel JB, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut.* 2004; 53(8): 1117–1122, doi: [10.1136/gut.2003.030734](https://doi.org/10.1136/gut.2003.030734), indexed in Pubmed: [15247177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247177/).
 41. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 126(2): 414–424, indexed in Pubmed: [14762777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762777/).
 42. Choung RS, Princen F, Stockfisch TP, et al. PREDICTS Study Team. Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(12): 1300–1310, doi: [10.1111/apt.13641](https://doi.org/10.1111/apt.13641), indexed in Pubmed: [27117843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117843/).
 43. Xiong Y, Wang GZ, Zhou JQ, et al. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(7): 733–742, doi: [10.1097/MEG.000000000000102](https://doi.org/10.1097/MEG.000000000000102), indexed in Pubmed: [24901819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901819/).
 44. Solberg IC, Cvancarova M, Vatn MH, et al. IBSEN Study Group. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(1): 60–68, doi: [10.1097/O1.MIB.0000436956.78220.67](https://doi.org/10.1097/O1.MIB.0000436956.78220.67), indexed in Pubmed: [24280875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280875/).
 45. Siegel CA, Horton H, Siegel LS, et al. A validated web-based tool to display individualised Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic and genetic variables. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(2): 262–271, doi: [10.1111/apt.13460](https://doi.org/10.1111/apt.13460), indexed in Pubmed: [26567467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567467/).
 46. Guizzetti L, Zou G, Khanna R, et al. Development of clinical prediction models for surgery and complications in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018; 12(2): 167–177, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx130](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx130), indexed in Pubmed: [29028958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028958/).