



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Μετεγχειρητική γαστρεντερολογική παρακολούθηση και  
διαχείριση ασθενών με νόσο Crohn**

**Κυρίτση Βαΐα**

**Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Επιβλέπων

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, μέλος τριμελούς επιτροπής

Οικονόμου Κωνσταντίνος, Γαστρεντερολόγος, μέλος τριμελούς επιτροπής

Λάρισα, 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**

**Postoperative gastroenterological monitoring and management of  
patients with Crohn's disease**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος στη «Χειρουργική Παχέος Εντέρου - Πρωκτού» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Δεδομένου ότι κάθε επιστημονική μελέτη αντανακλά συλλογική προσπάθεια, ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, πριν ξεκινήσω την περιγραφή των αποτελεσμάτων της, οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της .

Πρωταρχικά, όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος, που με χαρά μας διοχέτευσαν όλες τις απαραίτητες γνώσεις και κατάφεραν να καλλιεργήσουν το ενδιαφέρον μας για περαιτέρω έρευνα και προβληματισμό

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες στον κ. Καθηγητή Ποταμιάνο Σπυρίδωνα, επιβλέποντα αυτής της διπλωματικής εργασίας, για την ανάθεση του θέματος, την πολύτιμη καθοδήγησή του, και τις παραγωγικές υποδείξεις του που συνέβαλαν τα μέγιστα στην κατάρτιση της μεταπτυχιακής μου εργασίας. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Μπαλογιάννη Ιωάννη και κ. Οικονόμου Κωνσταντίνο για τα εποικοδομητικά σχόλιά τους προς ολοκλήρωση της μελέτης.

Τέλος, σε κάθε βήμα προόδου, είναι ηθική μου υποχρέωση να ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένειά μου, που μου δίνει τα εφόδια και την αμέριστη συμπαράστασή της, ώστε διαρκώς να αναζητώ και να προσπαθώ να υλοποιώ τρόπους να γίνωμαι καλύτερος επιστήμονας και άνθρωπος.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
➤ Εισαγωγή.....	8
➤ Επιδημιολογία.....	9
➤ Παθογένεση και παράγοντες κινδύνου της νόσου.....	9
➤ Γενετικοί παράγοντες κινδύνου.....	10
➤ Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου.....	11
➤ Ταξινόμηση της νόσου και κλινική συμπτωματολογία.....	12
➤ Διάγνωση και ενδοσκοπικός έλεγχος.....	13
➤ Απεικονιστικός και εργαστηριακός διαγνωστικός έλεγχος.....	14
➤ Θεραπεία.....	17
➤ Φαρμακευτική αγωγή.....	17
➤ Χειρουργική αντιμετώπιση.....	22
➤ Μετεγχειρητική πορεία.....	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
➤ Εισαγωγή.....	27
➤ Υλικά – Μέθοδοι.....	27
➤ Βιβλιογραφικές πηγές και αναζήτηση.....	28
➤ Κριτήρια επιλογής και εισαγωγής των μελετών.....	28
➤ Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων.....	29
➤ Αποτελέσματα.....	30
➤ Βιοδείκτες – Εργαστηριακές εξετάσεις.....	33
➤ Απεικονιστικές μέθοδοι.....	34
➤ Ενδοσκοπικές μέθοδοι.....	34
➤ Συζήτηση.....	35
➤ Επίλογος.....	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	38

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υποτροπή της νόσου Crohn σε μετεγχειρητικούς ασθενείς παραμένει ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα στη διαχείριση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου, με την παρακολούθηση αυτής να παρέχει τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης προτού η νόσος υποτροπιάσει.

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των εργαστηριακών, απεικονιστικών και ενδοσκοπικών μεθόδων που διευκολύνουν την μετεγχειρητική γαστρεντερολογική παρακολούθηση ασθενών με νόσο Crohn.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε επτά ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων έως το Φεβρουάριο του 2021. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που ανέλυαν τις μεθόδους ελέγχου και αξιολόγησης της νόσου, συμπεριελήφθησαν σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής. Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις 8 μελέτες συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση, πληρώντας τα κριτήρια εισαγωγής που ορίστηκαν εξ αρχής.

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι στενά συνδεδεμένη με ενδοσκοπική δραστηριότητα σε ασθενείς με νόσο Crohn και αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμος βιοδείκτης στην παρακολούθηση της μετεγχειρητικής πορείας. Όσο αφορά τις απεικονιστικές μεθόδους, η μαγνητική εντερογραφία φαίνεται να υπερτερεί εμφανίζοντας ευαισθησία που αγγίζει το 97%, ωστόσο πολύτιμο εργαλείο φαίνεται να αποτελεί και η χρήση του υπερηχογραφήματος παρέχοντας υψηλότερη ειδικότητα αναγνωρίζοντας ασθενείς με βλάβες στο τοίχωμα του βλεννογόνου στην αναστόμωση. Τέλος, παρόλο που η ειλεοκολonosκόπηση αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών με νόσο Crohn, η χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας κερδίζει συνεχώς έδαφος, επιτρέποντας και την αξιολόγηση περιοχών λεπτού εντέρου που ειδάλλως δε θα είχαν ελεγχθεί.

Συμπερασματικά, οι μελετούμενες μέθοδοι μετεγχειρητικής παρακολούθησης και αξιολόγησης ασθενών με νόσο Crohn αποτελούν ως επί το πλείστον αξιόπιστη και μελλοντικά πολλά υποσχόμενη επιλογή.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Crohn, μετεγχειρητική παρακολούθηση, βιοδείκτες, ενδοσκόπηση, απεικονιστικός έλεγχος.

## ABSTRACT

The recurrence of Crohn's Disease (CD) after an ileocolonic resection remains one of the most important issues in the management of patients with inflammatory bowel diseases (IBD), whereas its proper surveillance enables the early intervention and minors the possibility of recurrence.

The aim of the present study is to systematically review the existing evidence regarding the laboratory, imaging and endoscopic methods that facilitate the postoperative gastroenterological monitoring of patients with CD.

Seven electronic databases were systematically searched up to February 2021, complemented by additional manual searches. Randomized clinical studies, that analyzed the methods of control and evaluation of the disease, were included in the primary search. Based on the research through the electronic databases, 8 studies, that fulfilled the eligibility criteria (that were pre-determined), were included in the systematic review.

The fecal calprotectin is closely related to endoscopic activity in patients with CD and it is proved as a promising biomarker for the postoperative monitoring of those patients. As far as the imaging techniques are concerned, magnetic resonance enterography (MRE) seems to reach sensitivity levels equal to 97%. However, bowel ultrasound is a valuable technique with high levels of specificity, that can identify patients with lesions on the intestinal mucosal wall in the anastomotic segment. Finally, although ileocolonoscopy has been considered to be the gold standard of postoperative monitoring of patients with CD, capsule endoscopy is more widely used, and permits the evaluation of intestinal regions that could not be examined with ileocolonoscopy.

In conclusion, the present methods for the surveillance of patients with CD after an ileocolonic resection are reliable and promising for further future improvement.

Keywords: Crohn's disease, postoperative monitoring, biomarkers, endoscopy, imaging techniques.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ, IBD) ορίζεται ως μια ιδιοπαθής νόσος που προκαλείται από μια μη ρυθμιζόμενη ανοσοαπόκριση στην εντερική μικροχλωρίδα. Οι δύο κύριοι τύποι φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι η ελκώδης κολίτιδα (UC), η οποία περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και η νόσος Crohn (CD), η οποία μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό και είναι ασυνεχής με παρουσία φυσιολογικού εντέρου μεταξύ παθολογικών περιοχών (skip lesions) (1).

Η ελκώδης κολίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1859 από τον Walks. Είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που περιορίζεται στο κόλον σε όλες τις περιπτώσεις. Η φλεγμονή του παχέος εντέρου είναι συνήθως επιφανειακή, προσβάλλει σχεδόν πάντα το βλεννογόνο του ορθού και μπορεί να επεκτείνεται κεντρικότερα, προσβάλλοντας κατά συνέχεια ιστού το βλεννογόνο του παχέος εντέρου (2).

Οι Crohn, Ginsberg και Oppenheimer περιέγραψαν την ειλειτίδα ως μια παθολογική και κλινική οντότητα διαφορετική από την εντερική φυματίωση το 1932. Ονομάστηκε νόσος του Crohn από το όνομα του πρώτου συγγραφέα. Ωστόσο, το 1913, ο Dalziel έδωσε μια αξιοσημείωτη ακριβή περιγραφή της νόσου. Η νόσος Crohn μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού συστήματος από το στόμα έως τον πρωκτό, με τον τελικό ειλέο να είναι η πιο συνήθης θέση εντόπισης της νόσου (2). Σχεδόν στους μισούς ασθενείς με νόσο του Crohn υπάρχει προσβολή τόσο του ειλεού όσο και του παχέος εντέρου (ειλεοκολίτιδα), ενώ σε ένα μικρό ποσοστό η νόσος μπορεί να εμφανιστεί αρχικά με βλάβες κυρίως στη στοματική κοιλότητα και στη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή και σπανιότερα στον οισοφάγο και στη νήστιδα (3).

Η ενδοσκοπική εικόνα έχει μεγάλο φάσμα αλληλοεπικάλυψης και συχνά δεν είναι διαγνωστική μεταξύ λοιμώδους κολίτιδας και ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου δεν υπάρχουν εκείνα τα ιστολογικά ευρήματα τα οποία σε μετέπειτα στάδια διακρίνουν τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Στις περιπτώσεις αυτές η κολίτιδα χαρακτηρίζεται ως οξεία μη-ειδική (unclassified) κολίτιδα (3).

Περίπου το 10% των ασθενών με φλεγμονή του παχέος εντέρου δε μπορούν να ταξινομηθούν ως νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα. Όλες οι περιπτώσεις ασθενών με ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά ευρήματα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου η οποία περιορίζεται στο παχύ έντερο, χωρίς όμως να συμπληρώνονται τα κριτήρια για την κατάταξή τους, κατηγοριοποιούνται ως «αδιευκρίνιστη κολίτιδα» (2).



## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της νόσου Crohn έχει συχνότητα 3 έως 20 περιπτώσεις ανά 100.000. Η νόσος του Crohn είναι πιο συχνή στο βιομηχανικό κόσμο, ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη, αν και η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται τελευταία και στην Ασία και τη Νότια Αμερική. Θεωρείται ότι υπάρχει μια ελαφρώς μεγαλύτερη επικράτηση της νόσου στις γυναίκες και εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα εβραϊκής προέλευσης Ashkenazi από ό,τι σε μη Εβραίους (4).

Οι σχετιζόμενες με την ανοσοαπόκριση ασθένειες συνήθως εμφανίζουν γυναικεία υπεροχή, καθώς συνυπολογίζοντας όλες τις αυτοάνοσες παθήσεις, 8 στους 10 ασθενείς είναι γυναίκες. Στις ΙΦΝΕ, έχουν εξακριβωθεί διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο στη νόσο του Crohn (CD), αλλά όχι στην ελκώδη κολίτιδα (UC), αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και πιθανώς εξαρτώνται από τις γεωγραφικές περιοχές. Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός της Crohn φαίνεται να είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, ενώ στην Ασία έχει παρατηρηθεί το αντίθετο.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου προσβάλλουν κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας και των δύο φύλων. Νόσος Crohn με πρώιμη έναρξη (<16 ετών) έχει αναφερθεί ότι είναι πιο συχνή στους άνδρες από τις γυναίκες (20 έναντι 12%). Αντίθετα, οι γυναίκες με ηλικία 25-29 ετών και ιδιαίτερα αυτές ηλικίας άνω των 35 ετών είναι πιο επιρρεπείς στη νόσο σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπάρχει μια σημαντικά αυξημένη καθυστέρηση στη διάγνωση σε γυναίκες ασθενείς, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών και υψηλότερο κίνδυνο για χειρουργική παρέμβαση συνεπεία της νόσου (5).

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ακριβής παθογένεση της νόσου Crohn είναι άγνωστη, αν και υπάρχουν αρκετοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχει συσχετιστεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου και οδηγούν στη χαρακτηριστική για τη νόσο μη ομαλή ανοσοαπόκριση του εντέρου (4).

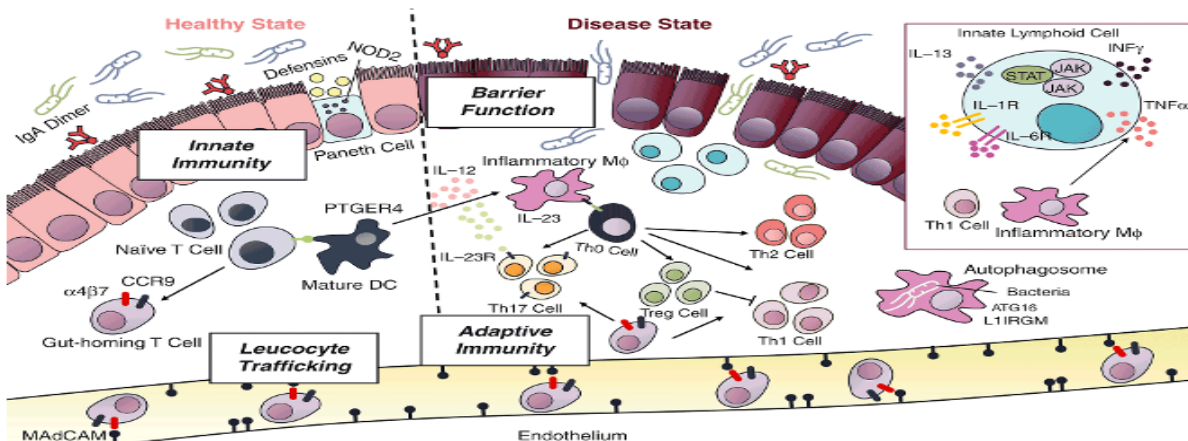
## Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό εξακολουθεί να είναι ο μεγαλύτερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο. Ενδεικτικά, μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού ατόμων με ΙΦΝΕ ο σχετικός κίνδυνος είναι 8 έως 10 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, μόνο το 10% έως 25% των ασθενών με νόσο Crohn έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με την ασθένεια. Η ισχυρότερη απόδειξη της συσχέτισης γενετικών παραγόντων με την πιθανότητα εμφάνισης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου προέρχεται από συγκριτικές μελέτες σε δίδυμα τέκνα (6). Στις μελέτες διδύμων, τα ποσοστά αντιστοιχίας για νόσο Crohn στους μονοζυγωτικούς διδύμους κυμαίνονται από 20% έως 50% σε σύγκριση με το 10% στους διζυγωτικούς.

Αν και οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου εξακολουθούν να διερευνώνται, αρκετές ευρείες μελέτες γονιδιώματος (GWA, Genome-wide association studies) υποστηρίζουν ότι περισσότεροι από 150 γενετικοί τόποι συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ, 30 εκ των οποίων είναι ειδικοί για τη νόσο Crohn (4). Το πρώτο γονίδιο ευαισθησίας που ταυτοποιήθηκε ήταν το NOD2 στο χρωμόσωμα 16 (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2*), επίσης γνωστό ως CARD15 (*CAspase-Recruitment Domain 15*). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί του NOD2 / CARD15 έχουν συσχετιστεί με πρώιμη έναρξη νόσου, προσβολή του τελικού ειλεού και αυξημένη πιθανότητα στενώσεων. Εκτιμάται ότι έως και 20-30% των ασθενών με νόσο Crohn έχουν μη φυσιολογικό NOD2 / CARD15 (6). Το γονίδιο NOD2 λειτουργεί ως βακτηριακός αισθητήρας, ρυθμίζοντας τη λειτουργική ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου. Η ύπαρξη μεταλλάξεων του γονιδίου NOD2 σχετίζεται με ελαττωματική λειτουργία του εντερικού φραγμού, προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη φλεγμονής. Οι ομοζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2 έχουν 20 έως 40 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Crohn, ενώ η ετεροζυγωτία αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2 έως 4 φορές.

Επιπλέον, πληθώρα άλλων γενετικών παραγόντων που περιλαμβάνουν πολλαπλές διαφορετικές οδούς (π.χ. αυτοφαγία, προσαρμοστική ανοσία και επιθηλιακή λειτουργία) έχουν επίσης συσχετιστεί με τη νόσο Crohn (7). Η αυτοφαγία είναι μια κυτταρική διαδικασία κατά την οποία μέρη του κυτταροπλάσματος απομονώνονται εντός μεμβράνης και μεταφέρονται στα λυσοσώματα (*inflammasomes*). Διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην κυτταρική ομοιόσταση με την κάθαρση πρωτεϊνών και αποπτωτικών σωμάτων που διαφορετικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν φλεγμονή και αυτοανοσία. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, έχουν εντοπιστεί παραλλαγές που προδιαθέτουν σε νόσο Crohn σε τουλάχιστον δύο γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία, το ATG16L1 (*autophagy-related 16-like 1*) και το IRGM (*immunity-related GTPase [guanosine triphosphatase] family member M*) (6).

Μια τρίτη οδός που σχετίζεται με τη νόσο Crohn είναι η IL-23 και τα γονιδιακά προϊόντα που συνδέονται με αυτήν την πρωτεΐνη. Η IL-23 παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων, σε απόκριση σε διαφορετικά μικροβιακά σήματα (5). Οι μεταλλάξεις εντός ή πλησίον του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της IL-23 (IL23R) πιστεύεται ότι δημιουργούν μια ακατάλληλη ανοσοαπόκριση έναντι σε συνήθη μικρόβια στο έντερο (5).



Ανατύπωση από: Sleisenger and Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease

### Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν συχνά διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ προστατευτικών μικροβίων και εκείνων που βλάπτουν το παχύ έντερο γνωστή ως δυσβίωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του εντέρου. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου προδιαθέτουν σε νόσο του Crohn δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές.

Οι γαστρεντερικές λοιμώξεις (σαλμονέλα, campylobacter), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα αντιβιοτικά έχουν εμπλακεί όλα στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Η χορήγηση ΜΣΑΦ επηρεάζει την διαπερατότητα του εντερικού φραγμού πυροδοτώντας τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών και τροποποιεί την ανοσιακή απάντηση. Στις γυναίκες, τόσο η θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (hormone replacement therapy) όσο και τα από του στόματος

αντισυλληπτικά δισκία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για νόσο Crohn. Ορισμένες μελέτες επίσης υποστηρίζουν ότι η σκωληκοειδεκτομή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για εκδήλωση νόσου, γεγονός που μπορεί και να οφείλεται σε εσφαλμένη διάγνωση φλεγμονής της σκωληκοειδούς απόφυσης που στην πραγματικότητα ήταν ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Το γεγονός ότι τα διαιτητικά αντιγόνα είναι η πλειονότητα των μη μικροβιακών αντιγόνων στο έντερο έχει οδηγήσει στην άποψη ότι διαιτητικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ο ρόλος της διατροφής στην ανάπτυξη της νόσου παραμένει ακόμη ασαφής. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, λίπος, λάδι και κρέας αυξάνουν τον κίνδυνο, ενώ μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και φρούτα μείωσε τον κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου (7).

Ο καλύτερα μελετημένος παράγοντας περιβαλλοντικού κινδύνου, το κάπνισμα, διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Crohn, τόσο σε ενεργούς όσο και σε πρώην καπνιστές. Οι ακριβείς μηχανισμοί της επίδρασης του καπνίσματος στην ΙΦΝΕ δεν είναι σαφείς, πιστεύεται όμως ότι διαταραχές στην παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος, καθώς και μεταβολές στην προστατευτική λειτουργία του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Όλοι οι παράγοντες κινδύνου χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης για να επιβεβαιωθούν εκ νέου εκτός από το κάπνισμα. Το κάπνισμα έχει θεωρηθεί ως ο ισχυρότερος εξωγενής παράγοντας κινδύνου για νόσο Crohn. (2)

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τα πολυάριθμα συστήματα ταξινόμησης που διατίθενται για τη νόσο του Crohn χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Στην κλινική πράξη, η νόσος ταξινομείται με βάση το βαθμό ενεργότητας (ήπια, μέτρια ή σοβαρή), την εντόπιση (ανώτερο ΓΣ, ειλεός, παχύ έντερο), την έκταση της νόσου και τη συμπεριφορά της (φλεγμονώδης, στενωτική, συριγγοποιός) (8).

Ο δείκτης ενεργότητας που χρησιμοποιείται συχνότερα στις μελέτες είναι ο CDAI (Crohn Disease Activity Index) για τον καθορισμό της δραστηριότητας της νόσου και την αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης, ωστόσο η χρήση του στην καθημερινή πράξη λόγω της πολυπλοκότητας του και των πολλών μεταβλητών που χρησιμοποιεί, είναι περιορισμένη (9). Πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη παραμένει η Ταξινόμηση κατά Montreal, στην οποία ο ασθενής ταξινομείται με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση (A1,A2,A3), την εντόπιση της νόσου (L1, L2,L3,L4) και την κλινική συμπεριφορά αυτής (B1, B2,B3, p) (10). Σε ποσοστό 10% ως πρώτη εκδήλωση της νόσου εμφανίζονται εξωεντερικές εκδηλώσεις ή περιπρωκτικές βλάβες.

Μεγάλη ποικιλομορφία υπάρχει στη συμπτωματολογία, η οποία συχνά συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την εντόπιση και τη συμπεριφορά της νόσου. Χαρακτηριστικά, αρκετοί ασθενείς έχουν συμπτώματα αρκετά χρόνια πριν από τη διάγνωση (11). Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζουν συχνά κοιλιακό άλγος και διαρροϊκές κενώσεις με παρουσία βλέννης ή/και αίματος, αν και μπορεί να εμφανίσουν συστηματικές μη ειδικές εκδηλώσεις όπως απώλεια βάρους, δεκαδική πυρετική κίνηση και καταβολή (8). Με την πάροδο των χρόνων, σε ασθενείς με στενωτική νόσο δεν είναι σπάνια τα επεισόδια (συχνότερα ατελούς) απόφραξης του εντέρου.

Οι ασθενείς με διαιτριάουσα νόσο συχνά αναπτύσσουν συρίγγια ή αποστήματα. Επί παρουσίας αποστήματος, εκτός από το κοιλιακό άλγος, οι ασθενείς εμφανίζουν ενίοτε και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό και ρίγος, χωρίς να αποκλείεται και η οξεία κοιλία σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε συριγγοειδή νόσο, η συμπτωματολογία συχνά καθορίζεται από τη θέση του συριγγίου. Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα, ενώ τα εντεροκυστικά εκδηλώνονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ή με πνευματουρία. Όσον αφορά τα οπισθοπεριτοναϊκά συρίγγια, μπορεί να οδηγήσουν σε απόστημα του ψοίτη ή απόφραξη του ουρητήρα και υδρονέφρωση, ενώ τα εντεροκολικά εκδηλώνονται με απώλεια κοπράνων από τον κόλπο. Τέλος, τα εντεροδερματικά συρίγγια οδηγούν σε έκκριση εντερικού περιεχομένου με ερεθισμό του δέρματος ή της περιπρωκτικής περιοχής, ανάλογα με την εντόπιση (12).

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Crohn αρχικά εμφανίζουν φλεγμονώδη νόσο, με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου αρκετοί ασθενείς θα αναπτύξουν στενώσεις, συρίγγια και επιπλοκές της νόσου (13). Αυτές οι επιπλοκές έχουν ως αποτέλεσμα υψηλό ποσοστό χειρουργικής παρέμβασης σε ασθενείς με νόσο Crohn, ποσοστό που σε ορισμένες μελέτες αγγίζει έως και το 50% εντός 10 ετών από την αρχική διάγνωση (14).

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η διάγνωση της νόσου Crohn μπορεί να είναι αρκετά απαιτητική και χρονοβόρα, δεδομένου ότι η αρχική συμπτωματολογία συχνά είναι μη ειδική (8). Τα συμπτώματα αυξημένης προσοχής (red flag symptoms) που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, ανεπάρκεια σιδήρου, τεινεσμό και νυχτερινή αφύπνιση. Επιπρόσθετα, το οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, οι ανεξήγητα αυξημένες τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ, ESR) ή άλλων παραγόντων οξείας φάσης (π.χ. φερριτίνη και αιμοπετάλια) και η χαμηλή Β12, συνηγορούν υπέρ περαιτέρω διερεύνησης (12). Η διάγνωση της νόσου

βασίζεται στην ύπαρξη της ανωτέρω συμπτωματολογίας σε συνδυασμό με ορισμένα ενδοσκοπικά και ακτινολογικά ευρήματα (8).

Η κολonosκόπηση με ταυτόχρονη λήψη βιοψιών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης. Τα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνουν παρεμβολή υγιών τμημάτων μεταξύ των προσβεβλημένων περιοχών (skip lesions), ενδοσκοπική εικόνα δίκην πλακόστρωτου (cobblestoning), έλκη και στενώσεις. Πιο συγκεκριμένα, στα αρχικά στάδια της νόσου ο βλεννογόνος είναι κατά τόπους εξέρυθρος και οιδηματώδης χωρίς να διαγράφονται τα υποβλεννογόνια αγγεία και συχνά με παρουσία αιμορραγικών κηλίδων. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία μικρών αφθωδών ελκών τα οποία σε πιο έντονες μορφές της νόσου γίνονται βαθύτερα αποκτώντας γραμμοειδή μορφή. Ο μεταξύ των ελκών βλεννογόνος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή έντονα οιδηματώδης και ανώμαλα διογκωμένος, ώστε να παρουσιάζει την χαρακτηριστική εικόνα του «πλακόστρωτου» που είναι παθολογική της νόσου. Σε πιο προχωρημένη νόσο συχνά παρατηρούνται ευμεγέθη έλκη που καλύπτουν κυκλικά το τοίχωμα του εντέρου. Λόγω της έντονης, διατοιχωματικής φλεγμονής και της ανάπτυξη ουλώδους ιστού, συχνή είναι η δημιουργία στενώσεων του αυλού (15).

Η ιστολογική εξέταση εμφανίζει εικόνα διατοιχωματικής χρόνιας φλεγμονής με παρουσία εστιών πυκνών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων (aggregates), κοκκιωμάτων και διαταραχών της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, διατοιχωματικών σχισμών (fissures), μεταπλαστικών αλλοιώσεων (κύτταρα Paneth) και ενίοτε φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων. Σε ασθενείς με συμπτωματολογία από το ανώτερα πεπτικό, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αναιμία από ένδεια σιδήρου και ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn που έχουν φυσιολογική κολonosκόπηση, συστήνεται η διενέργεια γαστροσκόπησης προς ανεύρεση αλλοιώσεων που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση (15).

Τέλος, σε εξειδικευμένα κέντρα, ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιείται η εντεροσκόπηση με μονό και διπλό μπαλόνι για την αντιμετώπιση νόσου στον εγγύς ειλεό, επιτρέποντας τη λήψη βιοψιών καθώς και τις διαστολές των στενώσεων με τη χρήση μπαλονιού (16).

## **ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις συμπληρωματικές της ενδοσκόπησης που επιτρέπουν την ανίχνευση της έκτασης και της συμπεριφοράς της νόσου και είναι χρήσιμες για τη διάγνωση της νόσου Crohn του λεπτού εντέρου περιλαμβάνουν την αξονική τομογραφία (CT) και εντερογραφία (CTE), μαγνητική τομογραφία (MRI) και εντερογραφία (MRE), ενδοσκόπηση με χρήση ασύρματης κάψουλας (small bowel capsule endoscopy, SBCE), και τον υπερηχογραφικό έλεγχο (US) (17).

Ιστορικά, οι μελέτες με βάριο ήταν το βασικό στοιχείο της απεικόνισης για τη νόσο για τον προσδιορισμό της ανατομικής θέσης και των επιπλοκών, αλλά λόγω της χαμηλότερης ευαισθησίας των μελετών βαρίου, πλέον προτιμώνται εναλλακτικές τεχνικές εάν είναι διαθέσιμες. Τόσο η CT όσο και η MRI μπορούν να αξιολογήσουν την έκταση και τη δραστηριότητα της νόσου, βασιζόμενες στο πάχος του τοιχώματος (wall thickness) και στον τρόπο πρόσληψης του σκιαγραφικού από το εντερικό τοίχωμα (18).

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι ευρύτερα διαθέσιμη και λιγότερο χρονοβόρα από την MRI και έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει το εντερικό τοίχωμα, το μεσεντέριο, τα ενδοκοιλιακά όργανα και το κοιλιακό τοίχωμα και να μελετά τη διατοιχωματική έκταση της νόσου καθώς και τις ενδο-εξωπεριτοναϊκές επιπλοκές (αποστήματα, αποστηματικές συλλογές, συρίγγια). Η παρουσία φυσαλίδων αέρα εκτός του εντερικού αυλού και η παρουσία σκιαγραφικού που δόθηκε από το στόμα ή από το ορθό εκτός του εντέρου είναι τα απεικονιστικά ευρήματα της ύπαρξης συριγγίου. Το σημαντικότερο και συχνότερο εύρημα στη CT είναι η απεικόνιση παθολογικά πεπαχυσμένου τοιχώματος (φυσιολογικό πάχος τοιχώματος λεπτού εντέρου <2mm, φυσιολογικό πάχος τοιχώματος παχέος εντέρου <3mm) (19). Μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού το παθολογικά πεπαχυσμένο τοίχωμα του εντέρου συχνά ακολουθεί διάφορα παθολογικά μοτίβα (patterns) όπως το water halo sign (οιδηματώδες εντερικό τοίχωμα) και το comb sign (αυξημένος αριθμός απεικονιζόμενων μεσεντερικών αγγείων), ευρήματα ενδεικτικά ενεργότητας νόσου, καθώς και το fat halo sign (εναπόθεση υποβλεννογόνιου λίπους στο εντερικό τοίχωμα), εύρημα που απαντάται στη χρόνια φάση. Στη φάση της ίνωσης το τοίχωμα απεικονίζεται ομοιογενές (20).

Ωστόσο, νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου όπου οι CT μπορεί να εμφανίζονται φυσιολογικές, η CT εντερογραφία δύναται να εκτιμήσει μικρές βλεννογονικές αλλοιώσεις αξιολογώντας και εξωαυλικές δομές (μεσεντέριο, περιεντερικό λίπος, λεμφαδένες, αγγεία) (20).

Ως εναλλακτική λύση, η MRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του εντερικού τοιχώματος και της λεμφαδενοπάθειας. Ιδιαίτερα χρήσιμη και καθοριστική θεωρείται η συνεισφορά της MRI πυέλου στην απεικόνιση συριγγίων, αποτελώντας την προτιμώμενη μέθοδο απεικόνισης για την αξιολόγηση ύποπτων πυελικών, περιορθικών ή περιπρωκτικών συριγγίων (19).

Η εντερογραφία θεωρείται τεχνική εκλογής στην αξιολόγηση της νόσου του Crohn του λεπτού εντέρου, καθώς η επαρκής διάταση ολόκληρου του λεπτού εντέρου αποτελεί τη λύση για τις ατελώς εκπτυσσόμενες έλικες οι οποίες μπορεί να κρύβουν ή να υποδύονται νόσο. Η μαγνητική εντερογραφία (MRE) είναι μια τεχνική απεικόνισης του λεπτού εντέρου που μπορεί να απεικονίζει ενδοαυλικές, τοιχωματικές και εξωτοιχωματικές ανωμαλίες στην νόσο του Crohn και είναι χρήσιμη στην εκτίμηση της ενεργούς δραστηριότητας της νόσου. Αντίθετα με την απλή MRI, δεν αντιμετωπίζει προβλήματα με την επιπροβολή ελίκων του λεπτού εντέρου. Θεωρείται ασφαλής και υψηλής



ευαισθησίας μέθοδος που αξιολογεί την ενεργότητα της νόσου χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία, παρέχοντας τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές πληροφορίες έχοντας το πλεονέκτημα υψηλής αντίθεσης των ιστών (contrast resolution) (21).

Η ενδοσκόπηση λεπτού εντέρου με κάψουλα (SBCE) είναι ένα ευαίσθητο εργαλείο για την ανίχνευση αλλοιώσεων στο λεπτό έντερο, ιδίως για όσες δε δύναται να ανιχνευθούν με την ειλεοκολonosκόπηση. Ωστόσο, η χαμηλή ειδικότητά της περιορίζει τη χρήση ως πρώτης γραμμής μέθοδο για τη διάγνωση νόσου Crohn λεπτού εντέρου. Προ της εξέτασης σημαντικό θεωρείται να αποκλειστεί, είτε ακτινολογικά είτε με χρήση κάψουλας βατότητας, η παρουσία σημαντικής στένωσης του εντέρου, ώστε να αποτραπεί πιθανή ενσφήνωση της κάψουλας είτε και απόφραξη, γεγονός που συμβαίνει σε περίπου 2,6% των ασθενών (22).

Ο διακοιλιακός υπέρηχος (US) χρησιμοποιείται κυρίως για να αποκλείσει άλλες αιτίες κοιλιακού άλγους (π.χ. διαταραχές που αφορούν τη χοληδόχο κύστη και γυναικολογικές διαταραχές), αλλά μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματικός στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου. Την τελευταία δεκαετία, η συνεχής βελτίωση στην τεχνολογία υπερήχων και η χρήση σκιαγραφικών ουσιών (ενδοφλεβίως και per os) επέτρεψε την απεικόνιση με μεγαλύτερη σαφήνεια της μορφολογίας του τοιχώματος του εντέρου (23). Η χρήση του υπερήχου με σκιαγραφική ενδοφλέβια ενίσχυση (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ ινωτικής και φλεγμονώδους βλάβης του εντερικού σωλήνα (24). Επιπρόσθετα, η χρήση από του στόματος σκιαγραφικού έχει ξεπεράσει τον εγγενή περιορισμό του συμβατικού υπερήχου, καθώς διαστέλλει τον εντερικό αυλό, επιτρέποντας έναν πιο ακριβή προσδιορισμό του εντερικού τοιχώματος. Παράλληλα, ο υπερηχογραφικός έλεγχος για το λεπτό έντερο (small intestine contrast ultrasonography, SICUS) αποτελεί πολύτιμη τεχνική για την ανίχνευση εντερικής βλάβης σε νόσο Crohn (24).

Δεν υπάρχουν εργαστηριακές εξετάσεις που να εξακριβώνουν τη διάγνωση της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε, η χαμηλή αιμοσφαιρίνη, τα αιμοπετάλια, η TKE και η CRP θα πρέπει να εκτιμώνται με προσοχή και πάντοτε σε συνάρτηση με τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων και η λακτοφερρίνη χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως δείκτες, καθώς φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητοι στην ανίχνευση φλεγμονής, αν και, όπως οι ορολογικοί δείκτες, είναι μη ειδικοί. Μελέτες κοπράνων, συμπεριλαμβάνοντας πάντοτε το Cl. Difficile και άλλα βακτηριακά και παρασιτικά παθογόνα, είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό λοιμώξεων του γαστρεντερικού (12). Παρόλο που ορισμένες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρήση ορολογικών δεικτών στη διάγνωση της νόσου Crohn, κανένας δείκτης ή ομάδα δεικτών δεν είναι αρκετά ευαίσθητος ή αρκετά ειδικός για να αποδείξει ή να αποκλείσει τη διάγνωση της νόσου γι' αυτό και η χρήση τους δεν ενδείκνυται στον έλεγχο ρουτίνας (25).



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Δύο βασικές αρχές διέπουν τη φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών με νόσο Crohn. Πρώτον, επειδή πρόκειται για μια ανίατη, υποτροπιάζουσα διαταραχή, η θεραπεία για την επίτευξη ύφεσης (επαγωγική θεραπεία) ακολουθείται από θεραπεία για τη διατήρηση της ύφεσης (θεραπεία συντήρησης). Δεύτερον, η επιλογή των επαγωγικών θεραπειών και των θεραπειών συντήρησης εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και την ανταπόκριση του ασθενούς στις λιγότερο επεμβατικές θεραπευτικές στρατηγικές. (26) Βασικός θεραπευτικός στόχος είναι η κλινική ύφεση, δηλαδή η απουσία κοιλιακού άλγους, διαρροϊκών κενώσεων και αιμορραγίας από το ορθό και η ομαλοποίηση των βασικών δεικτών ενεργότητας όπως ο CDAI (Crohn Disease Activity Index). Ωστόσο, έχει αναγνωριστεί όλο και περισσότερο ότι σε πολλούς ασθενείς, τα συμπτώματα καταδεικνύουν μια ατελή συσχέτιση με την αντικειμενική επίλυση της φλεγμονής, η οποία μπορεί να είναι πιο σημαντική για να εξασφαλιστεί το καλύτερο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (27).

Με βάση αυτή την προοδευτική θεραπευτική προσέγγιση, τα 5-ASA (5-αμινοσαλικυλικά), τα αντιβιοτικά και η βουδεσονίδη χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ήπια νόσο. (28) Η σουλφασαλαζίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του εντέρου το 1941 καθότι φάνηκε να βελτιώνει τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό ασθενών με κολίτιδα που τη λάμβαναν ως θεραπεία για κάποια αρθροπάθεια. Το τμήμα της σουλφαπυριδίνης που εμπεριέχεται στη σουλφασαλαζίνη ενοχοποιείται για τις περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, γι' αυτό και προτιμώνται σκευάσματα χωρίς αυτό, με σημαντικότερο εκπρόσωπο την μεσαλαζίνη (29). Παρόλο που υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση 5-ASA στην ελκώδη κολίτιδα, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τη νόσο Crohn (30). Μια μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων μελετών δεν ανέδειξε κλινικά σημαντικό όφελος από τη χορήγηση μεσαλαζίνης σε δόση 4gr ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργό νόσο και πληθώρα άλλων μελετών απέτυχαν επίσης να αποδείξουν την πρόληψη υποτροπών με χορήγηση 5-ASA. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο σε πρόσφατα τεκμηριωμένους αλγόριθμους θεραπείας τα αμινοσαλικυλικά δεν εμπεριέχονται (31). Συνοπτικά, η σουλφασαλαζίνη (σε δόση έως 6gr ημερησίως) μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόκληση ύφεσης σε ήπια έως μέτρια ενεργό νόσο παχέος εντέρου, ενώ ο ρόλος της μεσαλαζίνης είναι αβέβαιος. Σε ασθενή που θα χορηγηθεί μεσαλαζίνη εάν επιτευχθεί ύφεση θα συνεχίσει να την λαμβάνει για διατήρηση της ύφεσης, ειδάλλως εάν θεωρηθεί αναποτελεσματική μετά από μερικές εβδομάδες (έναρξη δράσης σε 4 έως 8 εβδομάδες), προσεγγίζονται άλλες θεραπείες (32).

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται επίσης σε νόσο Crohn, αλλά τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση τους είναι επίσης περιορισμένα. Ο κύριος ρόλος των αντιβιοτικών είναι να θεραπεύσουν τις

επιλεγμένες ή περιεδρικές επιπλοκές της νόσου (33). Τα ισχυρότερα δεδομένα για τη χρήση τους είναι η βραχυπρόθεσμη θεραπεία περιπρωκτικών συριγγίων και σε συνδυασμό με αντι-TNF παράγοντες για την αντιμετώπιση περιεδρικής νόσου (34). Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι η σιπροφλοξασίνη και η μετρονιδαζόλη. Η χορήγηση μετρονιδαζόλης σε δοσολογία 20 mg / kg ημερησίως βρέθηκε ότι είναι ευεργετική στη θεραπεία των περινεϊκών συριγγίων. Σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη που χρησιμοποιήθηκε σιπροφλοξασίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες σε ασθενείς με μέτρια ενεργό νόσο βρέθηκε ότι εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με σιπροφλοξασίνη είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο CDAI στους 6 μήνες σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, σε μελέτες που συνέκριναν τη συνδυασμένη χρήση σιπροφλοξασίνης – μετρονιδαζόλης (1 gr η καθεμία ημερησίως) έναντι γλυκοκορτικοειδών, οι δύο επιλογές ήταν συγκρίσιμες στην επίτευξη ύφεσης (35). Οι κύριοι περιορισμοί στη χρήση αυτών των παραγόντων μακροπρόθεσμα είναι η αντοχή στα αντιβιοτικά και το προφίλ παρενεργειών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε και μια κλινική μελέτη 400 ασθενών όπου έγινε σύγκριση χορήγησης σκευάσματος ριφαξιμίνης σε δόση 800mg δις ημερησίως και εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα που ελάμβανε ριφαξιμίνη, ένα μη απορροφήσιμο από του στόματος αντιβιοτικό που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της διάρροιας των ταξιδιωτών και του IBS, φάνηκε να ανήκουν σημαντικά περισσότερα άτομα όπου επετεύχθει ύφεση στις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (36).

Η βουδεσονίδη (Budesonide) είναι ένα από του στόματος γλυκοκορτικοειδές ελεγχόμενης αποδέσμευσης η διαθεσιμότητα της οποίας, λόγω των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών της και του ηπατικού μεταβολισμού της, αποτελεί ελκυστική εναλλακτική λύση έναντι των παραδοσιακών γλυκοκορτικοειδών. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, 9 mg ημερησίως θεωρούνται ανώτερα από το εικονικό φάρμακο ή τη μεσαλαζίνη και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και επίδραση στον άξονα των επινεφριδίων από την πρεδνιζολόνη, παρόλο που η τελευταία βρέθηκε αποτελεσματικότερη στην επίτευξη ύφεσης (37). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω και τη σχετική ασφάλειά της, η βουδεσονίδη μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με ενεργό νόσο τελικού ειλεού ή δεξιού κόλου (38).

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, τα ανοσοτροποποιητικά και οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή νόσο Crohn ή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία για ήπια νόσο (28). Παρόλο που η αποτελεσματικότητά των κορτικοστεροειδών και η ταχεία κλινική βελτίωση που επιφέρουν είναι αποδεδειγμένη, η επαναλαμβανόμενη ή η παρατεταμένη χρήση τους οδηγεί σε ποικίλες αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εξαιτίας αυτών και σε συνδυασμό με την αδυναμία διατήρησης ύφεσης, καθίσταται επικίνδυνη η παρατεταμένη χρήση τους (39,40). Στην καθ' ημέρα πράξη, ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργή νόσο που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία και ασθενείς με μέτρια σοβαρά συμπτώματα αντιμετωπίζονται αρχικά με 40 έως

60 mg πρεδνιζόνης, με τη δόση να μειώνεται στη συνέχεια για 6 έως 12 εβδομάδες. Τα ποσοστά απόκρισης είναι περίπου 80% έως το τέλος του πρώτου μήνα. Όταν οι δόσεις αυξηθούν έως και 1 mg/kg ημερησίως για έως και 7 εβδομάδες, το 92% των ασθενών μπορεί να επιτύχει κλινική ύφεση (41). Η έναρξη της απόκρισης είναι γρήγορη, συνήθως εντός των πρώτων 3 εβδομάδων της θεραπείας, παρ' όλα αυτά τα γλυκοκορτικοειδή δεν είναι τόσο αποτελεσματικά για μακροχρόνια θεραπεία (39).

Μια μετα-ανάλυση που αφορούσε τη χρήση τους για θεραπείας συντήρησης απέτυχε να αναδείξει όφελος στην πρόληψη υποτροπής σε 6, 12 ή 24 μήνες. Αντίθετα, μόλις ενταχθούν ως θεραπεία, δε μπορούν να διακοπούν χωρίς υποτροπιάζοντα συμπτώματα σε πολλούς ασθενείς, ακόμη και με βαθμιαία μείωση (κορτικο- εξαρτώμενη νόσος). Επιπρόσθετα, στο 20% ασθενών που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή για πρώτη φορά, δεν παρατηρήθηκε ανταπόκριση τις πρώτες 30 ημέρες (κορτικο-ανθεκτική νόσος) (42). Παράλληλα, μόνο το 29% των ασθενών που επιτυγχάνουν κλινική ύφεση σε γλυκοκορτικοειδή επιτυγχάνουν επίσης ενδοσκοπική ύφεση, εύρημα που υποδηλώνει ότι στους περισσότερους ασθενείς η επίδρασή τους είναι η καταστολή των συμπτωμάτων όταν χορηγούνται σε δόσεις πάνω από ένα όριο που μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και ακόμη και στον ίδιο ασθενή με την πάροδο του χρόνου (41).

Συμπερασματικά, στόχος της θεραπείας παραμένει η αποφυγή οποιουδήποτε γλυκοκορτικοειδούς και, εάν χρειάζεται, χρήση μόνο για επαγωγή όταν ένα ανοσοτροποποιητικό ή βιολογικός παράγοντας εισάγεται στη θεραπεία.

Μεταξύ των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι είναι τα ανάλογα θειοπουρίνης, αζαθειοπρίνη (AZA) και 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP), καθώς και η μεθοτρεξάτη (MTX). (43) Οι θειοπουρίνες (AZA, 6-MP) είναι ανενεργά προ-φάρμακα με λεπτές δομικές διαφορές. Στην κλινική πράξη, η AZA χρησιμοποιείται σε δόσεις από 2 έως 2,5 mg / kg / ημέρα και η 6-MP χορηγείται σε δόσεις από 1 έως 1,5 mg / kg / ημέρα. Η έναρξη χορήγησης θειοπουρινών θα πρέπει να ρυθμιστεί με γνώμονα την αργή έναρξη δράσης τους. Πολλοί ασθενείς χρειάζεται να λάβουν αρχικά γλυκοκορτικοειδή σταδιακά μειούμενα για να γεφυρώσουν το χρονικό διάστημα έως ότου τεθούν σε ισχύ οι θειοπουρίνες. Όταν ένας ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με θειοπουρίνη μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας, είναι χρήσιμο να μετρηθούν τα επίπεδα της 6-TGn (ενός μεταβολίτη της 6-MP) για τον εντοπισμό ατόμων που υποθεραπεύονται είτε διότι λαμβάνουν λιγότερη από την απαιτούμενη δοσολογία είτε διότι εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα της TPMT (μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης), γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα 6-TGn. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι σαφές εάν η μέτρηση των επιπέδων μεταβολίτη θειοπουρίνης ως ρουτίνα και η κατευθυνόμενη προσαρμογή της δόσης των θειοπουρινών θα οδηγούσε σε καλύτερη ανταπόκριση σε σχέση με την τυπική προσέγγιση της δοσολογίας με βάση το βάρος του ασθενούς (45). Αφού επιτευχθεί ύφεση, περίπου οι μισοί έως τα δύο τρίτα των ασθενών θα διατηρήσουν αυτήν την ανταπόκριση (46).

Εκτός από τον ρόλο τους ως μονοθεραπεία, οι θειοπουρίνες χρησιμοποιούνται και ως θεραπεία συνδυαστικά με έναν βιολογικό παράγοντα. Στη μεγάλη κλινική μελέτη Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients with Crohn's Disease (SONIC), που περιέλαβε 508 ασθενείς, φάνηκε ότι την εβδομάδα 26, ο συνδυασμός των AZA με το infliximab είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα και επούλωση του βλεννογόνου στους ασθενείς που τα λάμβαναν σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν μόνο infliximab ή μόνο AZA. Επιπρόσθετα, αποδείχθηκε ότι τα άτομα σε συνδυαστική θεραπεία με αντι-TNF και μια θειοπουρίνη έχουν χαμηλότερα ποσοστά αντισωμάτων και υψηλότερα επίπεδα στον ορό του βιολογικού παράγοντα (47).

Καθώς οι θειοπουρίνες συνδέονται με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται εργαστηριακός έλεγχος κάθε 1 έως 3 μήνες για τη διάρκεια θεραπείας και συχνότερα στις 8 έως 12 εβδομάδες μετά την εισαγωγή του φαρμάκου ή την αύξηση της δοσολογίας (48). Συμπερασματικά, οι θειοπουρίνες αποτελούν αποτελεσματικά φάρμακα που αποτρέπουν την ανοσογονικότητα όταν συνδυάζονται με βιολογικούς παράγοντες, ωστόσο, οι εξελισσόμενες στρατηγικές θεραπείας μπορεί να αντικαταστήσουν ή να περιορίσουν τη χρήση θειοπουρινών στο μέλλον.

Η μεθοτρεξάτη είναι μια εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με δυσανεξία στην αζαθειοπρίνη ή την 6-μερκαπτοπουρίνη. Σε μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο Crohn και χορήγηση πρεδνιζόνης (τουλάχιστον 12,5 mg / ημέρα) για τουλάχιστον 3 μήνες και με τουλάχιστον μία αποτυχημένη προσπάθεια μείωσης της θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν είτε εβδομαδιαίες ενέσεις MTX 25 mg ενδομυϊκά είτε εικονικό φάρμακο, ενώ ακολουθούσαν ένα σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης για 16 εβδομάδες. Συνολικά, το 39,4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε MTX πέτυχε ύφεση σε σύγκριση με το 19,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίθηκαν μέχρι την όγδοη εβδομάδα της θεραπείας. Εν συνεχεία, σε μια μελέτη παρακολούθησης τυχαίοποιηθηκαν οι ασθενείς που πέτυχαν ύφεση έως την 16η εβδομάδα με MTX 25 mg ενδομυϊκά / εβδομάδα για να λαμβάνουν είτε εβδομαδιαίες ενέσεις εικονικού φαρμάκου είτε MTX σε δόση 15 mg. Την εβδομάδα 40, το 65% των ασθενών που έλαβαν MTX ήταν ακόμη σε ύφεση, σε σύγκριση με το 39% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Με βάση τα ανωτέρω, η MTX θεωρείται ωφέλιμη τόσο στην πρόκληση όσο και στη διατήρηση της ύφεσης (49).

Μέχρι σήμερα, η αντι-TNF θεραπεία φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για μέτρια έως σοβαρή νόσο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα για να προκαλέσει και να διατηρήσει την ύφεση. Ο TNF (Tumor Necrosis Factor) αποτελεί μια βασική προφλεγμονώδη κυτοκίνη που έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο σε διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των IBDs.

Το Infliximab ήταν ο πρώτος αντι-TNF που αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματικός σε νόσο Crohn. Πρώιμες μελέτες ανέδειξαν γρήγορη και παρατεταμένη βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου,

συνοδευόμενη σε πολλές περιπτώσεις και από επούλωση του βλεννογόνου (50,51). Η επούλωση εντεροδερματικών συριγγίων που παρατηρήθηκε τυχαία σε ορισμένους ασθενείς οδήγησε σε μια ξεχωριστή μελέτη της επίδρασης του infliximab σε συριγγοποιό νόσο (52). Σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (όπως οι ACCENT I και II) αποδείχθηκε ότι η δοσολογία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες στα 5 mg/kg IV μετά από ένα θεραπευτικό σχήμα επαγωγής 0, 2 και 6 εβδομάδων διατηρεί την ανταπόκριση σε ασθενείς με συριγγοποιό και μη νόσο (53).

Μετά την επιτυχία του infliximab, ένας ακόμη αντι-TNF παράγοντας, το adalimumab, έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου. Το adalimumab χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με νόσο Crohn με απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στο infliximab. Η μελέτη CLASSIC I τυχαιοποίησε 299 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά ενεργό νόσο οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο ή adalimumab υποδορίως σε 3 διαφορετικά σχήματα επαγωγής (160 mg/80 mg, 80 mg/40 mg και 40 mg/20 mg τις εβδομάδες 0 και 2 αντίστοιχα). Στις 4 εβδομάδες, η ύφεση ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν 160 mg/80 mg adalimumab (36%) σε σύγκριση με το 12% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες CLASSIC II και CHARM επιβεβαίωσαν το όφελος της συνεχούς χορήγησης του adalimumab έως και 56 εβδομάδες σε δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (54).

Η θεραπεία με αντι-TNF βιολογικούς παράγοντες συνήθως είναι καλά ανεκτή, με πολύ μικρό ποσοστό ασθενών να εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγήσουν σε διακοπή της αγωγής. Αντιδράσεις που αφορούν την έγχυση εμφανίζονται συχνότερα με το infliximab από ότι με το adalimumab και σχετίζονται κυρίως με τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του infliximab (ATI), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε οξείες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης, όπως δύσπνοια, υπόταση ή ακόμη και αναφυλαξία (55). Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς πριν την έναρξη θεραπείας με αντι-TNF πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για φυματίωση και λοίμωξη από HBV και συνήθεις ιούς, καθώς οι συγκεκριμένοι βιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αναζωπύρωσή τους όπως και για τον αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων (56). Η εμφάνιση κακοήθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, προβληματίζει ιδιαίτερα τόσο τους ασθενείς όσο και τους θεράποντες που καταφεύγουν σε αυτές τις θεραπείες. Επειδή οι περισσότεροι από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι - TNF έλαβαν επίσης και ανοσοτροποποιητικά, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί το μέγεθος του κινδύνου που συνεπάγεται μόνο η θεραπεία με αντι-TNF (57).

Άλλη κατηγορία βιολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου είναι οι αντι-ιντεγκρίνες με σημαντικότερο εκπρόσωπο το vedolizumab. Η μελέτη GEMINI 2 εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του vedolizumab για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης σε μέτρια έως σοβαρά ενεργό νόσο (58). Έκτοτε, αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του vedolizumab στη νόσο Crohn, αν και το συνολικό όφελος παραμένει λιγότερο εντυπωσιακό από ό, τι στην ελκώδη κολίτιδα. Σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν αποτύχει να

ανταποκριθούν σε αντι-TNF παράγοντες, το vedolizumab δεν ήταν καλύτερο από το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 6, αλλά μια στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν εμφανής μέχρι την εβδομάδα 10 (59).

Τέλος, στην κατηγορία των αντι-ιντερλευκινών 12,23 το ustekinumab, το οποίο εγκρίθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας, φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου Crohn. Μια κλινική δοκιμή φάσης 2, η Crohn's Evaluation of Response to Ustekinumab anti-IL12/23 for Induction (CERTIFI), απέδειξε την αποτελεσματικότητα μιας δόσης επαγωγής 6 mg/kg IV σε νόσο ανθεκτική σε αντι-TNF παράγοντες (60).

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χειρουργική παρέμβαση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής έχοντας έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, τόσο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων όσο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες και ανάλογα πάντοτε με την επικρατούσα ιατρική κουλτούρα στη χώρα όπου αυτές διεξάγονται, το ποσοστό χειρουργικών πράξεων εντός 3 ετών από τη διάγνωση κυμαίνεται από 25% έως 45%. Περίπου το 30% των ασθενών θα χρειαστούν μια δεύτερη επέμβαση 5 χρόνια μετά την πρώτη και περίπου το ένα τρίτο αυτών των ασθενών τελικά θα καταφύγουν και σε μια τρίτη. Ενδεικτικά, μέχρι το 20ό έτος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, περίπου το 75% των ασθενών έχει υποβληθεί σε κάποια χειρουργική επέμβαση (61).

Οι κύριες ενδείξεις για άμεση χειρουργική αντιμετώπιση αφορούν ασθενείς με παρουσία ενδοκοιλιακού αποστήματος, τοξικού megacolon, βαριάς συριγγοποιού νόσου, ινωτικών στενώσεων με αποφρακτικά συμπτώματα, αιμορραγίας ή καρκίνου. Ασθενείς με εμμένουσα συμπτωματολογία παρά τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα σε κορτικοεξαρτώμενη ή κορτικοανθεκτική νόσο, θεωρούνται πιθανοί υποψήφιοι για χειρουργικές πράξεις. Ειδικότερα, ορισμένοι ασθενείς φάνηκε να προτιμούν την επιλογή μιας περιορισμένης εκτομής λεπτού εντέρου από τη χορήγηση θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά ή βιολογικούς παράγοντες.

Οι ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn που δε βελτιώνεται μέσα σε επτά έως δέκα ημέρες εντατικής νοσηλείας πρέπει να εξεταστούν για χειρουργική επέμβαση. Οι πιο συνηθισμένες χειρουργικές επεμβάσεις για τη νόσο του Crohn περιλαμβάνουν τη χειρουργική εκτομή, τη συριγγοπλαστική και την παροχέτευση του αποστήματος (62).

Η μελέτη LIR!C (Laparoscopic ileocecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease) τυχαιοποίησε 143 ασθενείς με Crohn ειλεΐτιδα που δεν είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία 3 μηνών με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά, οι οποίοι είτε υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική εκτομή

είτε έλαβαν infliximab. Στους 12 μήνες, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής μεταξύ των δύο ομάδων, συμπεριλαμβανομένου και του IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Εντούτοις, η λαπαροσκοπική εκτομή φάνηκε να είναι λιγότερο κοστοβόρα και πιο απολεσματική, γεγονός που υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με περιορισμένη (<40 cm) νόσο του ειλεού χωρίς σχετικές επιπλοκές, η εκτομή μπορεί να είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση σε ορισμένες περιπτώσεις (63).

Ο πιο χρησιμοποιούμενος τύπος εκτομής στη νόσο Crohn είναι η ειλεοτυφλική εκτομή με αναστόμωση, με προτιμώμενη μέθοδο τη λαπαροσκοπική εκτομή, η οποία συνήθως εγγυάται βραχύτερες νοσηλείες και λιγότερη νοσηρότητα σε σχέση με την ανοιχτή μέθοδο, με παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Σε ασθενείς με μεμονωμένη ινωτική νόσο ή διάσπαρτες στενώσεις πιο εγγύς, συνήθως προτιμάται η πλαστική χειρουργική της στένωσης (strictureplasty), σε σχέση με την τοπική εκτομή (64).

Η διαδερμική παροχέτευση του αποστήματος σε συνδυασμό με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο στα ενδοκοιλιακά αποστήματα. Με αυτήν την προσέγγιση, ορισμένοι ασθενείς μπορούν να αποφύγουν εντελώς τη χειρουργική επέμβαση, ενώ σε άλλους, μια εκλεκτική εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δεύτερο χρόνο σε πιο ελεγχόμενο περιβάλλον (65). Στην περίπτωση των συριγγίων, πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή θεωρείται η παροχέτευση και τοποθέτηση χαλαρών setons που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα σήψης, καθώς και άλλες επιλογές με περιορισμένη χρήση (π.χ. συριγγικά βύσματα / κόλλες, πτερύγιο προώθησης, LIFT, συριγγοτομή κλπ) (66).

Η ολοένα και πιο αυξημένη χρήση ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα περισσότερους ασθενείς να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ενώ λαμβάνουν τέτοια φάρμακα. Υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία που εξετάζει εάν μια τέτοια έκθεση σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και διαφυγών. Αν και μεμονωμένες μελέτες έχουν δώσει διαφορετικά αποτελέσματα, οι περισσότερες δεν έχουν δείξει αύξηση στον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών ή αναστομωτικών διαφυγών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες ή άλλα ανοσοτροποποιητικά (67).

## **ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ**

Αν και σε πολλές περιπτώσεις, η χειρουργική θεραπεία μπορεί να παρέχει μια παρατεταμένη περίοδο ελέγχου της νόσου, δεν αποτελεί ριζική θεραπευτική επιλογή και τα ποσοστά υποτροπών παραμένουν υψηλά, οδηγώντας στην ανάγκη ανάπτυξης στρατηγικών αντιμετώπισης της υποτροπής μετεγχειρητικά. Μεταξύ των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ειλεοκολική εκτομή, τα ποσοστά ενδοσκοπικής

υποτροπής αγγίζουν το 73% στο πρώτο έτος και το 85% στα τρία έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση, με την υποτροπή να εντοπίζεται συχνότερα στην αναστόμωση ή αμέσως πλησιέστερη σε αυτήν (68). Κλινική υποτροπή παρατηρείται στο 40% με 50% των ασθενών και συνήθως ακολουθεί τις ενδοσκοπικές αλλαγές.

Η εξατομίκευση του κινδύνου υποτροπής είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης των ασθενών. Η συνέχιση του καπνίσματος, η ύπαρξη διαττραίνουσας νόσου και η ύπαρξη προηγούμενης εκτομής έχουν συνδεθεί με σταθερά υψηλότερα ποσοστά υποτροπών. Άλλοι παράγοντες που έχουν ποικίλα συνδεθεί με υποτροπή σε ορισμένες μελέτες αφορούν το ανδρικό φύλο, τον τύπο της αναστόμωσης, το μήκος του εκτομηθέντος τμήματος εντέρου, την παρουσία κοκκιωμάτων και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του χειρουργικού παρασκευάσματος (69).

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης φαρμακευτικής θεραπείας για την πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου παραμένει αντικείμενο μελέτης (69). Η μεσαλαζίνη, τα προβιοτικά και η βουδεσονίδη ασκούν ελάχιστη έως μηδαμινή επίδραση στην πρόληψη κλινικής και ενδοσκοπικής υποτροπής (70). Σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες αποδείχθηκε η χρησιμότητα των αντιβιοτικών νιτροϊμιδαζόλης (μετρονιδαζόλη και ορνιδαζόλη) στην πρόληψη, όταν χορηγηθούν για 3 μήνες μετά την εκτομή (71). Οι θειοπουρίνες έδειξαν μέτρια αποτελεσματικότητα στη μείωση της ενδοσκοπικής (OR 0,40, 95% CI 0,17 έως 0,95) και της κλινικής υποτροπής (OR 0,35, 95% CI 0,14 έως 0,85) (72).

Τα πιο ισχυρά δεδομένα είναι με τη χρήση αντι-TNF θεραπείας. Μια μικρή μελέτη 24 μετεγχειρητικών ασθενών έδειξε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ενδοσκοπικής (90%) και κλινικής ύφεσης (67%) σε εκείνους που έλαβαν infliximab σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (15% και 54% αντίστοιχα). Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση αυτής της δοκιμής έδειξε ότι το infliximab που χορηγήθηκε αμέσως μετά την εκτομή ήταν πιο ωφέλιμο από την απλή παρακολούθηση για ενδοσκοπική υποτροπή και την καθιέρωση θεραπείας για τέτοια ευρήματα (73). Άλλες μελέτες που αφορούν το adalimumab έχουν παρόμοια αποτελέσματα, ωστόσο λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για το όφελος της χρήσης νεότερων βιολογικών παραγόντων, όπως το vedolizumab και το ustekinumab.

Η ακριβής παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου είναι απαραίτητη για τον έγκαιρο εντοπισμό της μετεγχειρητικής υποτροπής. Ως μέσο έγκαιρης ανίχνευσής της, έχουν αξιολογηθεί κλινικά συμπτώματα, ορολογικοί δείκτες και δείκτες κοπράνων καθώς και ακτινολογικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις. Η ενδοσκοπική αξιολόγηση (ειλεοκολονοσκόπηση) 6 έως 12 μήνες μετά την εκτομή, ακολουθούμενη από προσαρμογή της θεραπείας με βάση την παρουσία σημαντικής ενδοσκοπικής υποτροπής (ορίζεται ως βαθμολογία Rutgeerts  $\geq 2$ ) αποτελεί το χρυσό πρότυπο στη διάγνωση της μετεγχειρητικής υποτροπής.



Πρόσφατα, αρκετές τεχνικές απεικόνισης και βιοδείκτες έχουν αναφερθεί ως λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι, που αναδεικνύονται ως εναλλακτικά εργαλεία για τον εντοπισμό της μετεγχειρητικής υποτροπής (74). Ωστόσο, η βέλτιστη στρατηγική παρακολούθησης της μετεγχειρητικής υποτροπής δεν έχει ακόμη καθοριστεί, επειδή δεν είναι σαφές ποια εργαλεία παρακολούθησης πρέπει να χρησιμοποιούνται ή πότε πρέπει να χρησιμοποιούνται, γεγονός που καθιστά αναγκαία την ομαδοποίηση και ανάλυση όλων αυτών των δεδομένων που πιθανόν μελλοντικά να επιτρέψει την καθιέρωση τους ως μια αξιόπιστη επιλογή στη μετεγχειρητική γαστρεντερολογική παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Crohn

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Crohn αποτελεί μια χρόνια ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια που προσβάλλει ολοένα και μεγαλύτερο μερίδιο του πληθυσμού με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία των νοσούντων. Η διαρκής πρόοδος στον τομέα της Ιατρικής και της τεχνολογίας έχει συμβάλλει στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου, στην έγκαιρη διάγνωση αυτής και στη στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση με πληθώρα φαρμακευτικών θεραπευτικών επιλογών. Παρά το γεγονός ότι η χρήση των βιολογικών παραγόντων σηματοδότησε μια πραγματική επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα χρειαστεί να υποβληθεί σε χειρουργική παρέμβαση για τη νόσο μέσα στην πρώτη δεκαετία από τη διάγνωσή της. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την ολοένα και πιο μεθοδική αναζήτηση στρατηγικών μετεγχειρητικής παρακολούθησης και διαχείρισης των υποτροπών.

Ο όρος μετεγχειρητική υποτροπή περιλαμβάνει τόσο την είτε ενδοσκοπική είτε κλινική υποτροπή, όσο και τη χειρουργική υποτροπή. Ο διαχωρισμός των μεθόδων παρακολούθησης σε εργαστηριακούς, απεικονιστικούς και ενδοσκοπικούς, είτε σε συνδυασμούς αυτών, οδήγησε στη διεξαγωγή ολοένα και περισσότερων κλινικών μελετών που εξετάζουν τα οφέλη της εκάστοτε μεθόδου συγκρίνοντας τις μεταξύ τους ώστε εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η εγκυρότητά τους. Οι περισσότερες εκ των μελετών εστιάζουν σε ασθενείς ασυμπτωματικούς που δεν έχουν εμφανίσει κλινική υποτροπή έως το χρονικό διάστημα της διεξαγωγής της έρευνας, με σκοπό την εύρεση των υποτροπών πριν την εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας.

Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι, μέσω της ανάλυσης και παράθεσης των διαθέσιμων και χρησιμοποιούμενων μεθόδων παρακολούθησης, η ανάδειξη της χρησιμότητας και χρηστικότητας της εκάστοτε παρεμβατικής ή μη τεχνικής. Ειδικότερα, σκοπός της μέλετης είναι η ανάδειξη των βιοδεικτών, των απεικονιστικών και των ενδοσκοπικών μεθόδων που εντοπίζουν με τη μεγαλύτερη ακρίβεια την ενεργότητα της νόσου επί μετεγχειρητικής υποτροπής αυτής.

## ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έρευνα ως προς τη σύνθεσή της και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων βασίζεται στη διακήρυξη PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (75) και στην αντίστοιχη συμπληρωματική επέκταση για τις περιλήψεις (76).

## Βιβλιογραφικές πηγές και αναζήτηση

Εφτά μηχανές αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν στη διενέργεια της συστηματικής ανασκόπησης. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο του 2020 ως το Φεβρουάριο του 2021. Λέξεις και φράσεις «κλειδιά» χρησιμοποιήθηκαν σε μορφή ελεύθερου κειμένου καθώς και οι αντίστοιχοι όροι ταξινόμησης των βιβλιογραφικών βάσεων ( Medical Subject Headings, MeSH ), όπου αυτοί ήταν διαθέσιμοι, για την αναζήτηση και τροποποιήθηκαν κατάλληλα ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εκάστοτε μηχανή αναζήτησης. Η νόσος Crohn αναζητήθηκε με τους όρους ‘ Crohn’ , ‘Crohn’s disease’, ‘IBD’, ‘Inflammatory bowel disease’, η μετεγχειρητική παρακολούθηση με τον όρο ‘postoperative monitoring’ και η μετεγχειρητική διαχείριση με τον όρο ‘postoperative management’. Όλες οι συνώνυμες λέξεις ενώθηκαν με το λογικό φορέα «OR», ενώ η νόσος Crohn, η μετεγχειρητική παρακολούθηση και η μετεγχειρητική διαχείριση ενώθηκαν με το λογικό φορέα «AND».

Αναζήτηση για αδημοσίευτο υλικό – γκρι αλληλογραφία (grey literature) δεν πραγματοποιήθηκε.

## Κριτήρια επιλογής και εισαγωγής των μελετών

Τα **κριτήρια εισόδου** των μελετών στη συστηματική ανασκόπηση είναι:

- Πληθυσμός ενήλικων ασθενών με νόσο Crohn επιβεβαιωμένη ακτινολογικά ή ιστολογικά, χωρίς περιορισμό στο φύλο και τη φυλή, που υποβάλλονται σε γαστρεντερολογική παρακολούθηση.
- Ο τύπος της μελέτης να είναι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.
- Ο προς μελέτη πληθυσμός να αφορά ασθενείς με νόσο Crohn, που να έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για τη νόσο.
- Αποτελέσματα που να περιλαμβάνουν έστω μία από τις παραμέτρους: καλπροτεκτίνη, CRP, λακτοφερρίνη, CT εντερογραφία, MRI εντερογραφία, υπερηχογράφημα, κολonosκόπηση, ενδοσκόπηση με χρήση κάψουλας.
- Όλα τα αναγκαία δεδομένα να είναι διαθέσιμα.

Τα **κριτήρια αποκλεισμού** των μελετών στη συστηματική ανασκόπηση είναι:

- Πληθυσμός με παρουσία ελκώδους κολίτιδας ή αδιευκρίνιστης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου καθώς και ασθενείς με νόσο Crohn οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε χειρουργική επέμβαση.
- Μελέτες που δε διέθεταν ομάδα ελέγχου.

- Διαφορετικοί τύποι μελετών ( ανεξάρτητες περιλήψεις, παρουσιάσεις σε συνέδρια, σποραδικές μελέτες παρατήρησης, case reports και case series ), μελέτες που δεν ήταν διαθέσιμα ή δεν περιείχαν πρωτότυπα δεδομένα, καθώς και μελέτες σε ζωικά μοντέλα.
- Ο γλωσσικός περιορισμός που επιβλήθηκε ήταν η δημοσίευση στην αγγλική γλώσσα, ενώ δεν τέθηκε περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης των μελετών .

### Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που προέκυψαν από τη συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας συγκεντρώθηκαν με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών ( EndNote έκδοση X5, Mendeley ) και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν σε υπολογιστικό φύλλο του Microsoft Excel 2010. Το πρώτο βήμα περιελάμβανε την αφαίρεση των διπλότυπων. Έπειτα, η επιλογή και ο αποκλεισμός των υπό μελέτη ερευνών πραγματοποιήθηκε με βάση αρχικά τον τίτλο, στη συνέχεια με βάση την περίληψη αυτών και τέλος με βάση το πλήρες κείμενο. Εν συνεχεία, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για κάθε μία από τις μελέτες αφορούσαν τα γενικά και ειδικά χαρακτηριστικά της μελέτης (πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, περιοδικό δημοσίευσης, χρονική περίοδος και χώρα διεξαγωγής της μελέτης, τυχαιοποίηση, τυφλοποίηση, ετερογένεια), τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (δημογραφικά, ανθρωπομετρικά), καθώς και τα επιμέρους αποτελέσματα στην ομάδα παρέμβασης και ελέγχου.

Κύριο αντικείμενο μελέτης των τελικώς χρησιμοποιούμενων ερευνών αποτέλεσε η μετεγχειρητική γαστρεντερολογική παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Crohn, η οποία ήταν είτε εργαστηριακή (καλπροτεκτίνη, λακτοφερρίνη, hsCRP, κυτοκίνες), είτε απεικονιστική (CT εντερογραφία, MRI εντερογραφία, υπερηχογράφημα), είτε ενδοσκοπική (κολonosκόπηση, ενδοσκόπηση με χρήση κάψουλας).

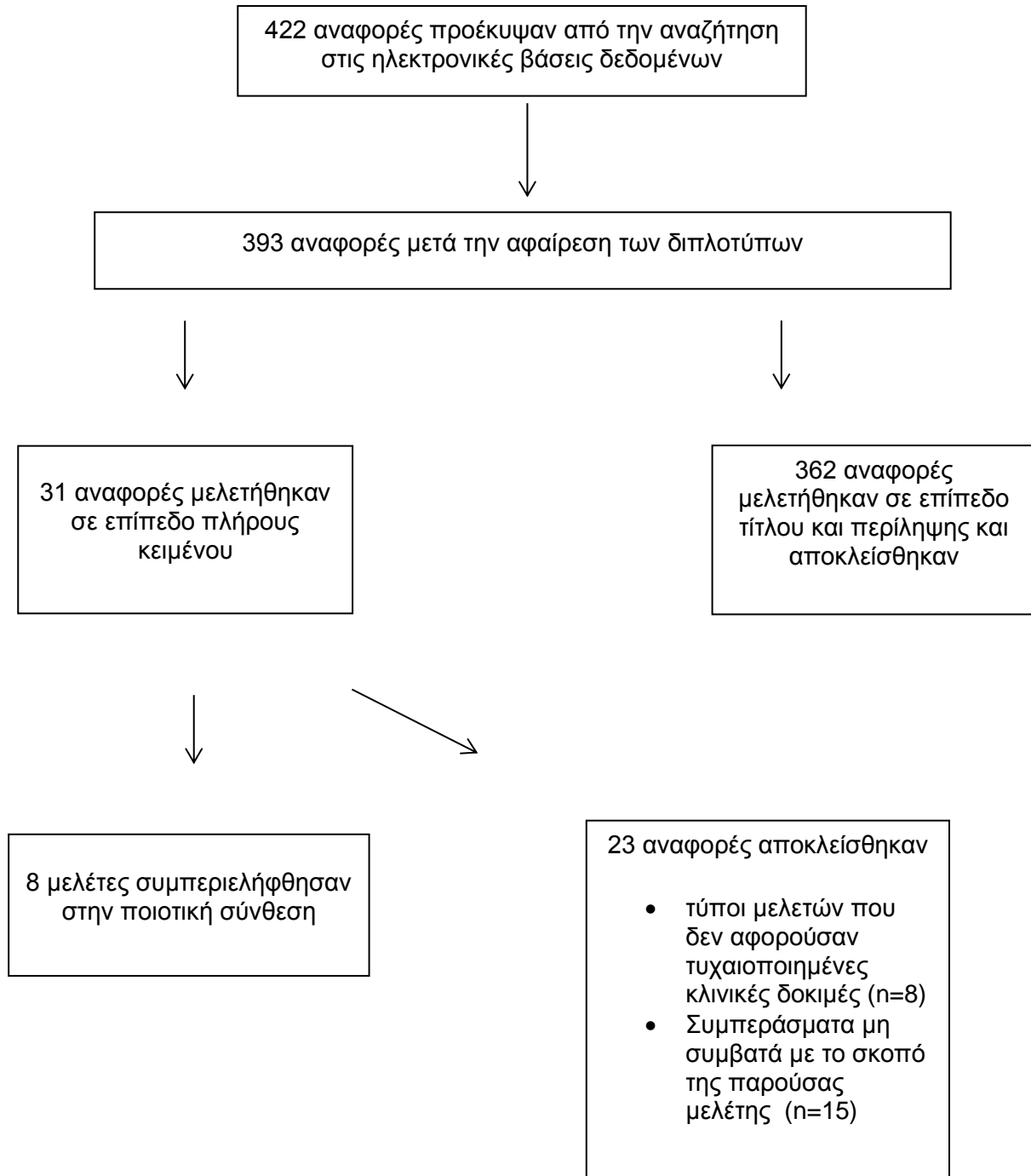
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων ανακτήθηκαν 422 αναφορές, οι οποίες και συμπεριελήφθησαν στη διαδικασία ελέγχου. Έπειτα από την αφαίρεση των διπλοτύπων, αξιολογήθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις 393 αναφορών. Στη διαδικασία ελέγχου ολόκληρου του άρθρου συμπεριελήφθησαν 31 αναφορές, ενώ στις 362 αναφορές, που αποκλείστηκαν, περιλαμβάνονταν μελέτες που αφορούσαν πληθυσμό ζώων (  $n=1$  ), πληθυσμούς με άλλες φλεγμονώδεις νόσου του εντέρου (  $n= 1$  ), μελέτες χωρίς ορθή ομάδα ελέγχου ή χωρίς να έχουν ολοκληρωθεί (  $n= 5$  ), μελέτες με σχέση κόστους – οφέλους (  $n= 6$  ), περιλήψεις και αποσπάσματα βιβλίων (  $n= 6$  ), τύποι μελετών που δεν αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (  $n = 23$  ), καθώς και μελέτες χωρίς σαφή σχέση με το αντικείμενο που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου (  $n = 311$  ). Εννιά αναφορές αφορούσαν μελέτες δημοσιευμένες σε μη αγγλική γλώσσα (  $n =9$  ).

Η διαδικασία επιλογής παρουσιάζεται αναλυτικά στο διάγραμμα ροής PRISMA 1.

## Διάγραμμα 1.

Διάγραμμα ροής : διαδικασία επιλογής μελετών



Από τις 8 εναπομείνουσες έρευνες οι οποίες τελικά συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, 3 μελέτησαν τη χρησιμότητα βιοδεικτών – εργαστηριακών εξετάσεων, 4 επικεντρώθηκαν σε απεικονιστικές μεθόδους, ενώ και οι 8 μελέτες παρέθεσαν στοιχεία για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση με τη χρήση ειλεοκολonosκόπησης ασθενών με νόσο Crohn που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

Πίνακας: χαρακτηριστικά μελετών

Μελέτη	Έτος	Είδος μελέτης	N	Χώρα	Ηλικία ασθενών	A (Γ)	Μέθοδος Παρακολούθησης
<b>Boschetti et al.</b>	2015	RCT - DB	86	Γαλλία	39.3 ± 13.9 (18-70)	40(46)	FC hsCRP RS
<b>Lopes et al.</b>	2016	RCT - DB	99	Πορτογαλία	45 ± 14 (>18)	47(52)	FC FL mRS
<b>Cerrillo et.al</b>	2019	RCT - DB	61	Ισπανία	40.7 (18-74)	39(22)	FC IL-6, IFN-γ MRE RS
<b>Mao et al.</b>	2013	RCT - DB	32	Κίνα	30 (18-51)	22(10)	CTE RS
<b>Martinez et al.</b>	2018	RCT - DB	108	Ισπανία	41.44 (18-74)	55(53)	CEUS RS
<b>Yung et al.</b>	2018	RCT - DB	76	Αμερική	(>18)	ΔΑ	MRE RS
<b>Nguyen et al.</b>	2017	Guidelines	108	Αμερική	(>18)	ΔΑ	RS
<b>Beltran et al.</b>	2007	RCT - DB	24	Ισπανία	38 (18-71)	11(13)	CE RS

**N:** Αριθμός δείγματος, **A:** Άνδρες, **Γ:** Γυναίκες, **ΔΑ :** Δεν Αναφέρεται, **FC:** Fecal Calprotectin, **FL:** Fetal Lactoferrin, **hsCRP:** high sensitivity C-Reactive Protein, **RS :** Rutgeerts Score, **mRS:** modified Rutgeerts Score, **CTE:** Computed Tomographic Enterography, **CEUS:** Contrast – Enhanced Ultrasound, **MRE:** Magnetic Resonance Enterography, **CE:** Capsule Endoscopy



## Βιοδείκτες – Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου που σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και εμπεριέχεται και στις 3 μελέτες είναι η καλπροτεκτίνη κοπράνων (fCal, FC). Σύμφωνα με τη μελέτη του Boschetti και των συνεργατών του, τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη μετεγχειρητική υποτροπή της νόσου (Rutgeerts  $\geq 2$ ). Αναλυτικότερα, μόνο 2 εκ των 43 ασθενών που εμφάνισαν ενδοσκοπική υποτροπή (4,7%) είχαν καλπροτεκτίνη κοπράνων κάτω από το όριο αναφοράς της μελέτης (100  $\mu\text{g/g}$ ) (77). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η έρευνα της Lopes και των συνεργατών αυτής, όπου από τους 99 ασθενείς που μελετήθηκαν, αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων με το ίδιο κατώτερο όριο αναφοράς βρέθηκαν στους ασθενείς με ενδοσκοπική υποτροπή είτε πληρούσαν τα κριτήρια του Rutgeerts score είτε του modified Rutgeerts score (78). Τέλος, σύμφωνα με τη μελέτη της Cerrillo και των συνεργατών της όπου επελέγησαν 67 μετεγχειρητικοί ασθενείς, οι 27 εξ αυτών όπου εμφάνισαν υποτροπή είτε ενδοσκοπικά είτε απεικονιστικά με MRE επιβεβαιωμένη, συνέχισαν να έχουν υψηλά επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων και μετεγχειρητικά, με cutoff point τα 160  $\mu\text{g/g}$  στους 6 μήνες μετά την επέμβαση (79).

Πέραν της καλπροτεκτίνης άλλα με λιγότερη προγνωστική ισχύ, μελετάται και η λακτοφερρίνη κοπράνων (FL) ως προς τη χρησιμότητα της στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Crohn. Συγκεκριμένα, οι τιμές αυτής σε δείγματα κοπράνων των ασθενών με ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με εκείνους σε ύφεση. Ως cutoff point της συγκεκριμένης μελέτης ορίστηκαν τα 7,25  $\mu\text{g/g}$  (78).

Μια άλλη εργαστηριακή παράμετρος που αξιολογήθηκε είναι η high-sensitivity CRP (hsCRP) σε σχέση με την παρουσία ενδοσκοπικής μετεγχειρητικής υποτροπής (Boschetti et al., 2015). Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε αδύναμη αν και στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις αυξημένες τιμές της hsCRP στους ασθενείς με υποτροπή σε σχέση με εκείνους σε ύφεση. Συγκεκριμένα, από τους 43 ασθενείς με ενδοσκοπική υποτροπή, μόνο οι 8 είχαν τιμές hsCRP κάτω από το επίπεδο του 1mg/l (77).

Τέλος, οι μεταβολές της έκφρασης των κυτοκινών του πλάσματος συμπεριελήφθησαν ως μέθοδος μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών με νόσο Crohn. Παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές όλων των κυτοκινών του πλάσματος στους ασθενείς με υποτροπή της νόσου ακόμη και ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Ωστόσο, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών που είχαν υποτροπή και αυτών με νόσο σε ύφεση παρουσιάστηκαν στις IL-6 και IFN- $\gamma$  (79).

## Απεικονιστικές μέθοδοι

Λίγες μελέτες στη βιβλιογραφία αξιολογούν τη σημασία της CT enterography (CTE) στην αξιολόγηση της μετεγχειρητικής υποτροπής των ασθενών με νόσο Crohn. Στη μελέτη του Mao και των συνεργατών του, 35 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ειλεοκολonosκόπηση και CTE και αξιολογήθηκαν με βάση το Rutgeerts score και το CTE score αντίστοιχα, με την CTE να σημειώνει 95,8% ευαισθησία και 87,5% ειδικότητα στην ανίχνευση των υποτροπών της νόσου, χρησιμοποιώντας το i2 του Rutgeerts score ως επίπεδο αναφοράς της υποτροπής (80).

Μια ακόμη απεικονιστική μέθοδος που μελετήθηκε ήταν το υπερηχογράφημα και συγκεκριμένα το υπερηχογράφημα υψηλής αντίθεσης (CEUS), προσδιορίζοντας το πάχος του εντερικού τοιχώματος (bowel wall thickness, WT) και την αυξημένη αντίθεση αυτού (bowel wall contrast enhancement, BWCE). Σύμφωνα με την έρευνα του Martinez και των συνεργατών του, μεγαλύτερη ακρίβεια στην υπερηχογραφική διάγνωση της υποτροπής υπάρχει όταν παρατηρείται τουλάχιστον ένα από τα εξής:  $WT \geq 6\text{mm}$  ή  $WT$  μεταξύ 5 έως 6 mm με  $BWCE \geq 70\%$  ή παρουσία επιπλοκών (συρίγγιο, απόστημα, στένωση) (81). Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφικής μεθόδου για την παρακολούθηση των υποτροπών αντλήθηκαν και από την έρευνα της Yung και των συνεργατών αυτής (82).

Στην ίδια έρευνα αξιολογήθηκε και η χρησιμότητα της μαγνητικής εντερογραφίας (MRE), η οποία εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με το υπερηχογράφημα (97% έναντι 89%) με μικρότερη όμως ειδικότητα (84% έναντι 86%) (82).

## Ενδοσκοπικές Μέθοδοι

Η American Gastroenterological Association προτείνει την ειλεοκολonosκόπηση 6 έως 12 μήνες μετεγχειρητικά σε ασθενείς με νόσο Crohn που έχουν προβεί σε χειρουργική επέμβαση είτε αυτοί λαμβάνουν φαρμακευτική χημειοπροφύλαξη είτε όχι (83).

Μία άλλη μέθοδος ανίχνευσης των υποτροπών της νόσου σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, καλύτερα ανεκτή από αυτούς, είναι η χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας. Ο Beltran και οι συνεργάτες του, σε μία μελέτη 24 ασθενών, ισχυρίστηκαν ότι η ενδοσκοπική κάψουλα είναι πιο αποτελεσματική στην ανίχνευση των υποτροπών, ανιχνεύοντας 15 ασθενείς με υποτροπή εν αντιθέσει με την κολonosκόπηση μέσω της οποίας βρέθηκαν μόλις 6 ασθενείς (84). Επιπροσθέτως, με βάση τη Yung και τους συνεργάτες της, η ενδοσκοπική κάψουλα εμφανίζει 100% ευαισθησία και 69% ειδικότητα στην ανίχνευση μετεγχειρητικής υποτροπής (82).

Συγκεντρωτικά, όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν, χρησιμοποιούν την ενδοσκοπική υποτροπή και το Rutgeerts ή modified Rutgeerts score ως μέτρο βαθμονόμησης της μετεγχειρητικής υποτροπής των ασθενών σε σύγκριση με βιοδείκτες και λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους εντοπισμού μετεγχειρητικής υποτροπής.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάδειξη ενός ολοκληρωμένου μοντέλου παρακολούθησης ασθενών με νόσο Crohn μετεγχειρητικά αποτελεί πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει στην ανάλυση των στρατηγικών παρακολούθησης, παραθέτοντας ταυτόχρονα τα πλεονεκτήματα που προσφέρει στο θράποντα η εκάστοτε μέθοδος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τόσο οι εργαστηριακές όσο και οι απεικονιστικές και ενδοσκοπικές μέθοδοι δύνανται να αναγνωρίσουν τη μετεγχειρητική υποτροπή στους περισσότερους ασθενείς.

Υπάρχουν σημαντικά επιστημονικά στοιχεία που υποστηρίζουν την πρόιμη ενδοσκοπική αξιολόγηση ασθενών με νόσο Crohn μετεγχειρητικά, προκειμένου να προβλεφθεί η μελλοντική κλινική πορεία και να προσαρμοστεί η θεραπεία σύμφωνα με τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Η μελέτη POCER έδειξε τα βραχυπρόθεσμα οφέλη της μετεγχειρητικής ενδοσκοπικής αξιολόγησης και της εντατικοποίησης της θεραπείας σε υποτροπιάζουσα νόσο (85).

Τα τελευταία χρόνια, οι δείκτες κοπράνων με κυριότερο εκπρόσωπο την καλπροτεκτίνη (FC), έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα και το μικρό αριθμό ασθενών που συμπεριελήφθησαν στις αρχικές μελέτες. Ένα από τα κύρια προβλήματα της χρήσης τους για την αξιολόγηση της μετεγχειρητικής υποτροπής είναι η παρουσία ενεργού νόσου σε άλλα σημεία του πεπτικού σωλήνα.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης στις διάφορες θέσεις της νόσου. Αρκετές μελέτες δεν κατέληξαν στην ύπαρξη ιδιαίτερης σχέσης μεταξύ των επιπέδων της FC και της εντόπισης της νόσου. Άλλες έρευνες, όπως η μελέτη των Sipponen et al., εντόπισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της FC στο κόλον από ότι στον ειλέο σε ασθενείς με ενδοσκοπική ενεργότητα (CDEIS > 2), χωρίς να εντοπίζουν ωστόσο διαφορές στους ασθενείς σε ενδοσκοπική ύφεση (CDEIS < 3) (86). Στην έρευνα των Lobaton et al., 2013 τα κατώτερα επίπεδα αναφοράς (cut-off points) για πρόβλεψη ενδοσκοπικής υποτροπής ήταν υψηλότερα όταν η νόσος εντοπιζόταν στο κόλον απ' ότι στον ειλέο (87).

Επικρατεί διχογνωμία μεταξύ των μελετών επίσης ως προς την επιλογή του καταλληλότερου cut-off point για την καλπροτεκτίνη, καθώς το τελευταίο είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για τη χρήση της ως εργαλείο

διαγνωστικού ελέγχου. Καταλληλότερη θεωρείται η τιμή εκείνη που προσφέρει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value, NPV), έτσι ώστε να είναι λίγοι οι ασθενείς με ενεργό νόσο που θα παραλείπονται για επακόλουθη κολονοσκόπηση. Στη μελέτη της Lopes et al., 2016, σαν καταλληλότερο cut-off point θεωρήθηκαν τα 100 mg/g, παρέχοντας NPV  $\geq 90\%$  (78). Από την άλλη, η Cerrillo et al., 2019 έδειξαν ότι τα 160 mg/g στους 6 μήνες μετά την επέμβαση είχαν την καλύτερη προγνωστική ικανότητα παρέχοντας ακόμα υψηλότερο NPV (98%) (79).

Με βάση τα παραπάνω, η καλπροτεκτίνη φαίνεται εν τέλει να αποτελεί καλύτερο δείκτη φλεγμονής του κόλου παρά του ειλεού. Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθεί εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη διαφορετικά cut-off points ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου και να καθοριστεί μια ενιαία τιμή αυτών.

Παράλληλα, απεικονιστικές μέθοδοι αξιολόγησης όπως η CTE κερδίζουν συνεχώς έδαφος έναντι της ειλεοκολονοσκόπησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρές αναστομωτικές στενώσεις όπου συχνά είναι ανέφικτη η ολοκλήρωση της εξέτασης. Αν και θεωρείται το gold standard, η ειλεοκολονοσκόπηση παραμένει επεμβατική μέθοδος που ενέχει κινδύνους και είναι συχνά δυσάρεστη για τους περισσότερους ασθενείς. Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι σε θέση να παρέχουν μια ακριβή και ασφαλή εναλλακτική λύση, ανιχνεύοντας ευρήματα που σχετίζονται με ενεργό φλεγμονή στο εγγύς έντερο, καθώς και εξωαυλικές εκδηλώσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη μελλοντική κλινική αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα, όπως αποδείχθηκε και στη μελέτη του Mao και των συνεργατών του, σε σύγκριση με την ειλεοκολονοσκόπηση η CTE παρείχε το πλεονέκτημα του εντοπισμού εξωαυλικών επιπλοκών (συρίγγια, αποστήματα) (80).

Τέλος, καλά ανεκτή μέθοδος ανίχνευσης μετεγχειρητικών βλαβών αποτελεί και η χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας, έχοντας βέβαια τον περιορισμό της χρήσης της σε ασθενείς χωρίς στενωτικές βλάβες που να εμπόδισαν τη διόδο της κάψουλας βατότητας μέσω του πεπτικού σωλήνα καθώς και το υψηλό της κόστος.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι οι περισσότερες εκ των μελετών χρησιμοποιούν το Rutgeerts score για την κατάταξη της ενδοσκοπικής υποτροπής, το οποίο παραμένει ένα σύστημα ταξινόμησης που δεν έχει επικυρωθεί παρά την ευρεία του παγκόσμια χρήση σε κλινικές μελέτες και στην κλινική πράξη. Το εν λόγω σύστημα ταξινόμησης στερείται συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών και έχει αποτελέσει πηγή διαμάχης καθώς συγκεντρώνει στην ίδια κατηγορία ασθενείς με βλάβες στον ειλεό και ασθενείς με βλάβες που περιορίζονται στην αναστόμωση. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο ορισμένοι συγγραφείς επιλέγουν να χρησιμοποιήσουν το τροποποιημένο Rutgeerts score (mRS) καθώς, από θεωρητική άποψη (αν και δεν έχει ακόμη επικυρωθεί), μπορεί να είναι πιο ακριβής ο ορισμός της υποτροπής μόνο όταν οι βλάβες του ειλεού είναι παρούσες (Rutgeerts > i2b).

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι υποτροπές των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου μετεγχειρητικά και ιδιαιτέρως της Νόσου Crohn αποτελούν αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια, καθώς η έγκαιρη ανίχνευσή τους επιτρέπει πρώιμες παρεμβάσεις με καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η βέλτιστη στρατηγική παρακολούθησης των υποτροπών δεν έχει ακόμη πλήρως καθοριστεί, καθώς συχνά επικρατεί διχογνωμία μεταξύ των ερευνητών για την εγκυρότητα της κάθε μεθόδου ανά περίπτωση ασθενούς. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσίασε τις διαθέσιμες εργαστηριακές, απεικονιστικές και ενδοσκοπικές μεθόδους και τις πληροφορίες που παρέχει καθεμία εξ' αυτών. Απαιτούνται μελλοντικά περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές έρευνες που μέσω του μεγαλύτερου δείγματος ασθενών θα κατορθώσουν να παρέχουν εγκυρότερες πληροφορίες με την προοπτική ενσωμάτωσης των ακριβέστερων μεθόδων σε μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες μετεγχειρητικής γαστρεντερολογικής παρακολούθησης ασθενών με νόσο Crohn.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rowe et al, 2020. Inflammatory Bowel Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology.
2. Xia, B., 1998. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World Journal of Gastroenterology* 4, 446.
3. Stenson W.F. Inflammatory bowel disease. In *Textbook of Gastroenterology*, 3rd ed., Tadataka Yamada, Eds Lippinkot Williams and Wilkins, 1999, p. 1785-1786
4. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-649
5. Greuter, T., Manser, C., Pittet, V., Stephan, Biedermann, L., 2020. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 101, 98–104.
6. Baumgart, D.C., Carding, S.R., 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet* 369, 1627–1640
7. Feuerstein, J.D., Cheifetz, A.S., 2017. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings* 92, 1088–1103
8. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013; 309 (20):2150-2158.
9. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology*. 1976; 70(3):439–444.
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(suppl A):5–36.
11. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):614-620.
12. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590-1605.
13. 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.

14. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, 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.
15. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006; 55(suppl 1):i1–i15.
16. Wiarda B.M., Heine D.G., Mensink P., et al.: Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 44:668-673 2012
17. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(2):255–266
18. Qiu Y., Mao R., Chen B.L., et al.: Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 40:134-146 2014
19. Gatta, G., Di Grezia, G., Di Mizio, V., Landolfi, C., Mansi, L., De Sio, I., Rotondo, A., Grassi, R., 2012. Crohn's Disease Imaging: A Review. *Gastroenterology Research and Practice* 2012, 1–15
20. Colombel J., Solem C., Sandborn W., et al.: Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut.* 55:1561-1567 2006
21. Masselli G., Casciani E., Poletti E., et al.: Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol.* 18:438-447 2008
22. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut.* 2003;52(3):390-392
23. Martinez M.J., Ripolles T., Paredes J.M., et al.: Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging.* 34:141-148 2009
24. Mocchi, G., Migaletto, V., Cabras, F., Sirigu, D., Scanu, D., Virgilio, G., Marzo, M., 2017. SICUS and CEUS imaging in Crohn's disease: an update. *Journal of Ultrasound* 20, 1–9.

25. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2235-2241.
26. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:841–848
27. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., et al.: Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 110:1324-1338 2015
28. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- $\alpha$  Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease, *GASTROENTEROLOGY* 2013;145:1464–1478
29. Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C.: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet.* 2:892-895 1977
30. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(5):379–388.
31. Sandborn W.J., Feagan B.G., Lichtenstein G.R.: Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 26:987-1003 2007
32. Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drugside-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(4):647-662
33. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. *Clin Ther.* 2006;28(12):1983-1988
34. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-880.
35. Arnold G.L., Beaves M.R., Pryjdun V.O., et al.: Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 8:10-15 2002
36. Prantera C., Lochs H., Grimaldi M., et al.: Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 142:473-481.e4 2012



37. Seow C.H., Benchimol E.I., Griffiths A.M., et al.: Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*
38. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J., et al.: Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 106:590-599 2011 quiz 600
39. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., et al.: Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*.
40. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., et al.: European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 86:249-266 1984
41. Modigliani R., Mary J.Y., Simon J.F., et al.: Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*.
42. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., et al.: Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 35:360-362 1994
43. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- $\alpha$  Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease, *GASTROENTEROLOGY* 2013;145:1464–1478
44. Ansari A., Arenas M., Greenfield S.M., et al.: Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 28:973-983 2008
45. Brooke B.N., Hoffmann D.C., Swarbrick E.T.: Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2:612-614 1969
46. Prefontaine E., Macdonald J.K., Sutherland L.R.: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*
47. Jones J.L., Kaplan G.G., Peyrin-Biroulet L., et al.: Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 13:2233-22340 e1–2 2015
48. Gisbert J.P., Gomollón F.: Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 103:1783-1800 2008

49. Feagan B.G., Fedorak R.N., Irvine E.J., et al.: A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *New Eng J Med.* 342:1627-1632 2000
50. Derkx B., Taminiau J., Radema S., et al.: Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet.* 342:173-174 1993
51. Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J., et al.: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *New Eng J Med.* 337:1029-1035 1997
52. Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N., et al.: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New Eng J Med.* 350:876-885 2004
53. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 359:1541-1549 2002
54. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 130:323-333 2006
55. Clark M., Colombel J.-F., Feagan B.C., et al.: American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006. *Gastroenterology*
56. Ford A.C., Peyrin-Biroulet L.: Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.*
57. Bonovas S., Fiorino G., Allocca M., et al.: Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
58. Sandborn W., Sands B.E., Colombel J.F., et al.: Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. *Am For.* 107:S624-S625 2012
59. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P., et al.: Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 147:618-627 e3 2014
60. Sandborn W.J., Gasink C., Gao L.L., et al.: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 367:1519-1528 2012
61. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., et al.: Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 140:1785-1794 2011

62. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289–297.
63. Ponsioen C.Y., de Groof E.J., Eshuis E.J., et al.: Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2 (11):785-792 2017
64. Campbell L., Ambe R., Weaver J., et al.: Comparison of conventional and nonconventional stricturoplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 55:714-726 2012
65. Nguyen D.L., Sandborn W.J., Loftus E.V. Jr., et al.: Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10:400-404 2012
66. Ardizzone S, Porro GB. Perianal Crohn's disease: overview. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):957–8
67. Rosenfeld G., Qian H., Bressler B.: The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 7:868-877 2013
68. O'Connor A, Hamlin PJ, Taylor J, et al. Postoperative prophylaxis in crohn's disease after intestinal resection: A retrospective analysis. *Frontline Gastroenterol* 2017;8:203-9
69. Nguyen G.C., Loftus E.V. Jr., Hirano I., et al.: American gastroenterological association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 152:271-275 2017
70. Regueiro M., Velayos F., Greer J.B., et al.: American gastroenterological association Institute technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 152:277-295 e3 2017
71. Rutgeerts P., Hiele M., Geboes K., et al.: Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 108:1617-1621 1995
72. Satsangi J., Kennedy N.A., Mowat C., et al.: A randomised, double-blind, parallel-group trial to assess mercaptopurine versus placebo to prevent or delay recurrence of Crohn's disease following surgical resection (TOPPIC). Southampton (UK) 2017

73. Regueiro M., Schraut W., Baidoo L., et al.: Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 136:441-450 e1 2009
74. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):7-27
75. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:e1-34.
76. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, Gøtzsche PC, Lasserson T, Tovey D; PRISMA for Abstracts Group. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med* 2013;10:e1001419.
77. Boschetti, G., Laidet, M., Moussata, D., Stefanescu, C., Roblin, X., Phelip, G., Cotte, E., Passot, G., Francois, Y., Drai, J., Del Tedesco, E., Bouhnik, Y., Flourie, B., & Nancey, S. (2015). Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(6), 865-872.
78. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Rodrigues-Pinto E, Dias CC, Macedo G, Magro F. Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep;22(9):2173-81.
79. Cerrillo E, Moret I, Iborra M, Pamies J, Hervás D, Tortosa L, Sáez-González E, Nos P, Beltrán B. A Nomogram Combining Fecal Calprotectin Levels and Plasma Cytokine Profiles for Individual Prediction of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Sep 18;25(10):1681-1691.
80. Mao R, Gao X, Zhu ZH, Feng ST, Chen BL, He Y, Cui Y, Li ZP, Hu PJ, Chen MH. CT enterography in evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: complementary role to endoscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(5):977-82.
81. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Moreno-Osset E, Pazos JM, Blanc E. Intravenous Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing and Grading Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun;64(6):1640-1650.
82. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, Kopylov U. Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for

Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Dec 19;24(1):93-100.

83. Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, Falck-Ytter Y, Singh S, Sultan S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):271-275.
84. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, Beltrán B, Argüello L, Aguas M, Rubín A, Pertejo V, Sala T. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc*. 2007 Sep;66(3):533-40.
85. Kamm MA , De Cruz PP , Wright EK et al. Optimising post-operative Crohn's disease management: best drug therapy alone versus endoscopic monitoring, disease evolution, and faecal calprotectin monitoring. The POCER study . *J Crohns Colitis* 2014 ; Sup1 : S13 .
86. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's Disease Activity Index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:40–46.
87. Lobatón T , López-García A , Rodríguez-Moranta F et al. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease . *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 641 – 51 .

