



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilitat de l'entero-ressonància magnètica en l'avaluació de la resposta terapèutica i en la progressió del dany intestinal en la malaltia de Crohn

Agnès Fernández Clotet

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

UTILITAT DE L'ENTERO-RESSONÀNCIA MAGNÈTICA EN L'AVUACIÓ DE LA RESPOSTA TERAPÈUTICA I EN LA PROGRESSIÓ DEL DANY INTESTINAL EN LA MALALTIA DE CROHN

Memòria de tesi doctoral presentada per Agnès Fernández Clotet per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per:

Ingrid Ordás Jiménez, metgessa especialista en Gastroenterologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Jordi Rimola Gibert, metge especialista en Radiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Tutora de la tesi:

Elena Ricart Gómez, metgessa especialista en Gastroenterologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Barcelona, Febrer de 2024

AGRAÏMENTS

Aquest projecte no hauria estat possible sense el suport de varies persones, a les quals vull agrair la seva ajuda:

En primer lloc, vull agrair especialment als directors de la tesi (l'Ingrid Ordás i el Jordi Rimola) el seu suport en els estudis, les critiques constructives, la cerca constant de l'excel·lència, la sinceritat, i sobretot la vostra accessibilitat i ajuda inestimable per poder dur a terme aquest projecte que finalment veu la llum. A l'Elena Ricart, tutora de la tesi, el seu suport en els estudis, els bons consells i l'oportunitat d'haver pogut treballar amb ella tots aquests anys. Als altres membres de la unitat de Malaltia inflamatòria Intestinal (Berta, Maica, Rebeca, Marta, Àlex, Àngel i Cristina) per formar un gran equip humà i de grans professionals i ajudar-me a que la meva feina sigui més fàcil cada dia. Al Julià Panés, per ser un gran docent i investigador i demostrar-me que la investigació és bàsica en la malaltia inflamatòria intestinal.

A la meva família, (Jordi, Biel, Martí, els meus pares, germans i àvia), els vull agrair el seu suport incondicional i per ser-hi sempre tant en els bons com els mals moments.

I finalment, no em vull oblidar dels pacient amb malaltia de Crohn que gràcies a ells he pogut dur a terme aquests estudis i pels quals, seguiré treballant per poder avançar en el coneixement de la seva malaltia.

FINANÇAMENT

Per dur a terme els treballs de la tesi s'han utilitzat fons procedent de les següents beques:

- Beca del Instituto de Salud Carlos III (P1116/00721)
- Beca de la Fundació Leona M i Harry B. Helmsley Charitable Trust. No.2015PG-IDB 005

1. SUMARI

ÍNDIX DE CONTINGUTS

	Pàgina
1. Sumari	17
2. Abreviatures i acrònims	23
3. Enumeració dels articles que componen la tesi	27
4. Resum de la tesi	31
5. Introducció	37
5.1 Conceptes generals de la Malaltia de Crohn	39
5.2 Avaluació de l'activitat i valoració de la gravetat en la Malaltia de Crohn	46
5.3 Índex d'activitat de l'enterografia per ressonància magnètica en la Malaltia de Crohn	61
5.4 Objectius del tractament en la Malaltia de Crohn	78
6. Hipòtesis	81
7. Objectius dels treballs de la tesi	85
8. Material, mètodes i resultats dels treballs de la tesi	89
7.1 Article 1	91
7.2 Article 2	107
7.3 Article 3	123
9. Discussió	137
10. Conclusions	153
11. Bibliografia	157

ÍNDEX DE TAULES

	Pàgina
1. Taula 1: classificació de Montreal.....	42
2. Taula 2: principals troballes inflamatòries en funció de la tècnica radiològica seccional	58
3. Taula 3: comparació dels resultats de l'estudi de derivació de l'índex MaRIA i de la cohort externa de validació, respecte els punts de tall d'activitat inflamatòria i gravetat.....	64
4. Taula 4: índex de MEGS.....	68
5. Taula 5: Resum dels punts de tall dels índexs radiològics descrits	70
6. Taula 6: taula per calcular l'índex de Lémann.....	74
7. Taula 7: graduacions dels sub-índex estenosant i fistulitzant per al càlcul de l'índex de Lémann.....	75

ÍNDIX DE FIGURES

	Pàgina
1. Figura 1: Imatge d'entero-ressonància magnètica on es mostra el creeping fat (imatge sagital en seqüència T1).....	57
2. Figura 2; imatge d'ecografia intestinal corresponent a una nansa intestinal amb pèrdua del patró d'estratificació en capes.....	59
3. Figura 3: imatges de lesions inflamatòries de la malaltia de Crohn avaluades per entero-ressonància magnètica.....	59

2. ABREVIATURES I ACRÒNIMS

ADC: Aparent diffusion coeficient

Anti-TNF α : Inhibidors del Factor de Necrosi Tumoral Alfa

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

DWI: Diffusion-Weighted Imaging

HBI: Harvey Bradshaw Index

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization

ERM: Entero-Ressonància Magnètica

ETC: Enterografia per tomografia computaritzada

IC: Interval de Confiança

IL: Índex de Lémann

MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity

MC: Malaltia de Crohn

MII: Malaltia Inflammatory Intestinal

OR: Odds Ratio

PCR: Proteïna C Reactiva

sMaRIA: Simplified Magnetic Resonance Index of Activity

SES-CD: Simplified Endoscopic Activity Index for Crohn's Disease

3. ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 3 objectius i 3 articles:

ARTICLE 1:

Autors: Jordi Rimola, **Agnès Fernández-clotet**, Nunzia Capossi, Sònia Rojas-Farrearas, Ignacio Alfaro, Sonia Rodriguez, Maria-Carme Masamunt, Elena Ricart, Ingrid Ordás, Julian Panés.

Títol: Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease.

Nom de la revista: Alimentary Pharmacology and Therapeutics.

Any, volum i pàgines: 2020 November; 52 (10): 1563-1573

Factor d'impacte: 8.171

Quartil: Q1

Àrea de coneixement: Gastroenterologia i Hepatologia

ARTICLE 2:

Autors: **Agnès Fernández-clotet**, Victor Sapena, Nunzia Capozzi, Sonia Rodriguez, Maria-Carme Masamunt, Elena Ricart, Ingrid Ordás, Julián Panes, Jordi Rimola.

Títol: Avoiding contrast-enhanced sequences does not compromise the precision of the simplified MaRIA for the assessment of non-penetrating Crohn's disease activity.

Nom de la revista: European Radiology.

Any, volum i pàgines: 2022 May;32(5):3334-3345

Factor d'impacte: 5.315

Quartil: Q1

Àrea de coneixement: Radiologia i imatge clínica

ARTICLE 3:

Autors: **Agnès Fernández-clotet**, Julian Panés, Elena Ricart, Jesús Castro-Poceiro, Maria Carme Masamunt, Sonia Rodríguez, Berta Caballol, Ingrid Ordás, Jordi Rimola.

Títol: Predictors of bowel damage in the long-term progression of Cron's disease.

Nom de la revista: World Journal of Clinical cases

Any, volum i pàgines: 2022 November 26; 10(33): 12208-12220

Factor d'impacte: 1.534

Quartil: Q3

Àrea de coneixement: medicina (miscel·lània)

4. RESUM DE LA TESI

Títol: Utilitat de l'entero-ressonància magnètica en l'avaluació de la resposta terapèutica i en la progressió del dany intestinal en la malaltia de Crohn.

Introducció: L'enterografia per ressonància magnètica (ERM) té una alta precisió diagnòstica per valorar l'extensió, l'activitat inflamatòria i les complicacions en la malaltia de Crohn (MC). S'han desenvolupat diversos índexs radiològics amb l'objectiu de valorar i quantificar l'activitat inflamatòria i el dany intestinal.

Hipòtesi: Actualment no disposem de biomarcadors per imatge que ajudin a predir una resposta favorable als fàrmacs, per poder prendre decisions més personalitzades, evitar l'exposició a tractaments ineficaços i reduir costos. Tanmateix, identificar quins factors poden predir la progressió del dany intestinal podria ajudar a identificar poblacions de més risc de progressió de la malaltia. Els protocols utilitzats de l'ERM inclouen seqüències amb contrast endovenós, que, es pot dipositar en el teixit cerebral després de múltiples exploracions i, tot i que el seu significat patològic continua sent incert, sembla raonable intentar limitar el seu ús.

Objectius:

- a) Identificar factors predictors de curació a llarg termini de lesions inflamatòries greus basats en les troballes de l'ERM en pacients amb MC tractats amb fàrmacs anti-TNF α .
- b) Comparar la concordança de l'índex sMaRIA calculat amb o sense seqüències amb contrast endovenós (gadolini) per categoritzar la resposta als fàrmacs biològics en pacients amb MC comparat amb la valoració de la resposta endoscòpica.
- c) Identificar quins components de l'Índex de Lémann (IL) són els principals determinants de la progressió del dany intestinal en pacients amb MC mitjançant la valoració dels canvis en l'IL entre dues ERM separades >5 anys.

Mètodes:

- a) Estudi longitudinal, prospectiu i unicèntric en pacients amb MC clínicament activa que inicien un fàrmac anti-TNF α amb almenys un segment intestinal amb lesions inflamatòries greus detectades per ERM (MaRIA \geq 11). Les dades de l'ERM es van obtenir de forma basal, a setmana 14 i 46 de tractament.

- b) Estudi post-hoc d'un estudi inicial prospectiu en el que es van incloure pacients amb MC amb úlceres evidenciades a la ileocolonoscòpia en ≥ 1 segments i que van iniciar tractament amb fàrmacs biològics. Dos radiòlegs van quantificar amb l'índex sMaRIA les imatges obtingudes de forma basal i a la setmana 46, de forma cega, utilitzant primer només seqüències sense contrast (T2-sMaRIA) i un mes després utilitzant seqüències amb i sense contrast (CE-sMaRIA). Es va calcular el grau de concordança entre l'ERM sense i amb contrast (T2-sMaRIA, CE-sMaRIA) i la ileocolonoscòpia (patró or) per l'avaluació de la resposta terapèutica.
- c) Es van identificar els pacients d'una cohort prèvia de pacients que havien participat en estudis sobre la precisió de l'ERM per caracteritzar l'activitat inflamatòria de la MC, utilitzant l'endoscòpia com a tècnica de referència. Els pacients que tenien un seguiment mínim posterior de 5 anys van ser convidats a ser re-avaluats de nou.

Resultats:

- a) Es van incloure 58 pacients amb un total de 86 segments intestinals amb lesions inflamatòries greus. A la setmana 46 de tractament, es va observar una curació de les lesions greus en 51/86 (59.3%) dels segments i una curació completa de totes les lesions inflamatòries en tots els segments en 28/58 (48.6%) pacients. L'anàlisi multivariant va identificar com a factor predictiu negatiu de curació a llarg termini la localització ileal (OR 0.00 [0.00-0.56], $p=0.002$) i la hipertròfia del greix mesentèric (OR 0.00 [0.00-0.57], $p=0.001$). La persistència d'una puntuació MaRIA del segment >10.6 a la setmana 14 va ser un factor predictor negatiu de curació a setmana 46 (OR 0.3 [0.04-0.38], $p<0.001$).
- b) Es van incloure 46 pacients. La concordança amb la ileocolonoscòpia va ser similar per les seqüències CE-sMaRIA i T2-sMaRIA tant per identificar la cicatrització de les úlceres (kappa=0.74 [0.55-0.93] i 0.7 [0.5-0.9] respectivament), com per l'avaluació de la resposta al tractament (kappa=0.53 [0.28-0.79] i 0.44 [0.17-0.71]), així com per la remissió endoscòpica (kappa=0.48 [0.22-0.76] i 0.43[0.17-0.69]). La mida de l'efecte normalitzat va ser moderat tant per les seqüències amb contrast (CE-sMaRIA, 0.63 [0.41-0.85], $p<0.001$) com per les seqüències sense (T2-sMaRIA, 0.58[0.36-0.80], $p<0.001$).

c) Es van incloure 72 pacients. L'IL va augmentar en 38 pacients (52.8%). Durant el seguiment, el sub-índex que valora l'afectació de l'intestí prim i el de cirurgia van augmentar significativament ($p=0.002$ i $p=0.001$, respectivament), mentre que el sub-índex del patró fistulitzant va disminuir significativament ($p=0.001$). Els paràmetres basals que es van associar amb la progressió del dany intestinal van ser la localització ileal ($p=0.026$), el fenotip de la MC [estenasant, fistulitzant o els dos ($p=0.007$, $p=0.006$, i $p=0.035$, respectivament)], una durada de la malaltia >10 anys ($p=0.019$), i el sub-índex estenosant ($p=0.049$).

Conclusions:

Algunes troballes identificades mitjançant l'ERM basal en pacients que comencen tractament amb fàrmacs anti-TNF α tenen valor predictiu de resposta a les 46 setmanes. La curació precoç de les lesions inflamatòries greus (MaRIA <11) observada després del període d'inducció és un bon indicador pronòstic de resposta a llarg termini i es podria utilitzar com a objectiu terapèutic en la MC. L'absència d'hipertròfia del greix mesentèric detectat a l'ERM basal i la localització de les lesions inflamatòries són factors predictors de curació a llarg termini en pacients amb MC sota aquests tractaments.

L'índex sMaRIA és una eina fiable per quantificar l'activitat inflamatòria de la MC, la seva gravetat i la resposta a intervencions terapèutiques. Utilitza 4 components que poden ser avaluats amb la mateixa precisió diagnòstica sense la necessitat de fer seqüències amb contrast endovenós, aportant un benefici pràctic i de seguretat pel pacient. Eliminar la utilització de contrast endovenós redueix el temps d'exploració de l'ERM així com el seu cost i podria augmentar l'acceptació i seguretat en aquests pacients.

El dany intestinal, mesurat mitjançant l'IL, progressa en la meitat dels pacients amb MC en un període de 5-12 anys d'evolució de la malaltia. Els principals determinants de la progressió del dany intestinal són la localització ileal, el patró estenosant/fistulitzant i la durada de la malaltia. Una estricta monitorització de les lesions associades a la progressió del dany intestinal durant el tractament, especialment en aquells pacients amb majors IL basals, podria ajudar als clínics a optimitzar les estratègies de tractament per evitar la seva progressió.

5. INTRODUCCIÓ

5.1 CONCEPTES GENERALS DE LA MALALTIA DE CROHN

5.1.1 DEFINICIÓ

La MC forma part, juntament amb la colitis ulcerosa, d'un espectre de malalties inflamatòries cròniques que afecten al tracte gastrointestinal. En el cas concret de la MC l'etiologia és parcialment coneguda i es considera que està relacionada amb una resposta immune desmesurada que provoca lesions al tub digestiu. Dins de la seva patogènia se sap que estan implicats certs factors ambientals, canvis en la microbiota intestinal, la desregulació del sistema immune i la predisposició genètica.^(1,2)

La MC pot afectar qualsevol segment del tub digestiu pel que la presentació clínica és heterogènia, des de formes poc simptomàtiques o bé, amb símptomes de dolor abdominal, diarrea (amb o sense productes patològics), vòmits i restrenyiment (en casos de MC estenosat), pèrdua de pes o desnutrició. El seu diagnòstic es basa en una combinació de criteris clínics, analítics, endoscòpics, histològics i radiològics compatibles.⁽³⁾ Amb freqüència s'acompanya de manifestacions extra-intestinals (podent afectar les articulacions, ulls, pell o el fetge, entre d'altres), afectació perianal i altres malalties immunològiques associades. Es caracteritza per cursar amb períodes d'exacerbació alterns amb fases de remissió. Es tracta d'una malaltia crònica i, a dia d'avui, incurable que condiona una important morbiditat amb el conseqüent deteriorament de la qualitat de vida dels pacients.⁽⁴⁾

5.1.2 EPIDEMIOLOGIA

La primera descripció de la MC data de l'any 1932.⁽⁵⁾ Des d'aleshores, la seva incidència ha anat augmentant exponencialment, sobretot en països desenvolupats, tot i que la globalització i la industrialització dels països subdesenvolupats ha fet que també augmenti la incidència en aquestes zones.⁽⁶⁾ A Espanya la incidència actual és de 7.4 casos/100.000 habitants/any⁽⁷⁾ i la prevalença s'estima al voltant del 0.39%.⁽⁸⁾

La MC se sol presentar entre els 15 i 35 anys, tot i que entre el 7-20% es diagnostica en edat pediàtrica. Tot i així, la incidència de nous diagnòstics de la malaltia en pacients amb edat avançada està també en augment. No hi ha diferència entre l'afectació per sexes.^(9,10)

Tot i que sembla que la incidència de la malaltia inflamatòria intestinal (MII) està estabilitzada a la majoria de parts d'Europa i Amèrica del Nord, la prevalença continua en augment a causa de la joventut dels pacients en el moment del diagnòstic, l'envelliment de la població i la disminució de la mortalitat.⁽¹¹⁾ Un model predictiu desenvolupat a Canadà, revela que la prevalença de la MII l'any 2025 podria augmentar fins un 0.9%.⁽¹²⁾ Per tant, la càrrega de la malaltia s'ha convertit en un repte mundial pels sistemes sanitaris.

5.1.3 FISIOPATOLOGIA

L'etiologia de la MC és multifactorial i no del tot coneguda. Sí que coneixem, però, diversos factors implicats com són els factors genètics, la desregulació del sistema immune, els factors ambientals i la microbiota intestinal.

La genètica és un factor predisponent per patir la malaltia. Així mateix, l'existència de familiars afectes de MII constitueix el factor de risc més important per desenvolupar la malaltia. Tot i així, les alteracions genètiques identificades no poden explicar més del 30% dels casos. Un dels gens més coneguts és el CARD 15 (NOD2) localitzat al cromosoma 16, que codifica un receptor de domini d'oligomerització de nucleòtids, la mutació del qual és responsable de l'augment de susceptibilitat de desenvolupar la MC.⁽¹³⁾ A més, s'han descrit altres mutacions, afectant a parts del genoma molt diverses, involucrant la resposta immune innata o adquirida, alterant funcions com l'autofàgia, la permeabilitat de la barrera intestinal, la regulació de la inflamació o la resposta davant de determinats patògens.⁽¹⁴⁾

Els pacients amb MC presenten una resposta immune alterada, a expenses d'una resposta exagerada dels macròfags i de les cèl·lules dendrítiques que comporta un excés de producció de citocines pro-inflamatòries com la IL17, IL23, IL6, TNF α o la resposta Th17 (que juguen un paper clau en la inducció i el manteniment de la inflamació intestinal crònica).⁽¹⁵⁾ El descobriment de les cèl·lules homòlogues de limfòcits T cooperadors, anomenades cèl·lules limfoides innates, amb capacitat de generar diferents productes inflamatoris i la seva capacitat per exercir un efecte protector de la barrera epitelial ha afegit un element més de complexitat a la cascada immunològica de la MC.⁽¹⁶⁾

L'augment de la incidència de la MC va en paral·lel al progrés socioeconòmic, el que suggereix una influència important del component ambiental en el seu desenvolupament. Aquests determinants ambientals provoquen canvis a l'homeòstasi intestinal i a la microbiota. El tabac ha demostrat ser un factor clarament implicat en una evolució més tòrpida i greu de la malaltia, requerint els pacients fumadors un major ús de fàrmacs immunosupressors/biològics i amb un major risc de necessitar cirurgia i de recurrència post-quirúrgica.⁽¹⁷⁾ Aquest risc disminueix quan els pacients deixen de fumar. L'ús d'anticonceptius orals també és un factor de risc per desenvolupar la malaltia [OR 1.49 (1.26-1.7)].⁽¹⁸⁾ L'exposició als antibiòtics també es relaciona amb el risc de poder desenvolupar la MC, sobretot el risc acumulat (≥ 5 cursos d'antibiòtics amb un RR 1.69, 95%IC 1.31-1.76), especialment els antibiòtics contra patògens gastrointestinals (imidazols i fluoroquinolones) i després de 1-2 anys d'aquesta exposició [RR 1.22 (95% IC 1.14-1.31)].⁽¹⁹⁾ Per altra banda, la lactància materna té un efecte protector davant el risc de desenvolupar la malaltia.⁽²⁰⁾

La implicació de la microbiota en la patogènesis de la MC és complexa. La disbiosi intestinal es considera un dels factors que contribueixen al desenvolupament de la malaltia. Diversos estudis han demostrat una menor biodiversitat i estabilitat en la microbiota dels pacients amb MC respecte a subjectes sans. Per altra banda, s'ha descrit una major abundància de *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* i, en canvi, menys proporció de *Firmicutes*.⁽²¹⁾ S'ha descrit també que l'*Esterichia coli* en la variant adherent-invasiva podria ser un factor causal de la MC en individus genèticament susceptibles.⁽²²⁾ També sabem que la dieta té un efecte determinant sobre la microbiota intestinal i s'ha demostrat un risc baix de desenvolupar la malaltia en persones que segueixen una dieta rica en fruita i verdures i un risc més elevat en aquells que consumeixen dietes riques en grasses animals i sucres refinats.⁽²³⁾

5.1.4 HISTORIA NATURAL

La MC pot afectar qualsevol part del tub digestiu, des de la boca fins a l'anus. Tot i així, la majoria dels casos presenten una afectació aïllada o combinada de l'intestí prim i el còlon.⁽²⁴⁾ La part més freqüentment afectada és l'ili terminal (fins a 2/3 dels pacients) sent

l'afectació alta (esòfag, estómac i/o duodè) infreqüent en població adulta (més freqüent quan la malaltia debuta en edat pediàtrica) i quan apareix sol ser associada a altres localitzacions.⁽²⁵⁾

La classificació més utilitzada actualment per classificar fenotípicament la MC és la classificació de Montreal, que resumeixo a la taula 1.⁽²⁶⁾

Taula 1: classificació de Montreal⁽²⁶⁾

A (age)	A1: Inici < 16 anys
Edat al debut de la malaltia	A2: inici entre 17-40 anys
	A3: inici >40 anys
L (location)	L1: afectació de l'ili distal (inclou el cec si s'afecta per continuïtat)
Localització de la malaltia	L2: afectació del còlon
	L3: afectació ili distal i còlon
	L4: tracte digestiu superior
B (behaviour)	B1: inflamatori
Comportament	B2: estenosant
	B3: penetrant
	P: s'afegeix a qualsevol dels anteriors si coexisteix malaltia perianal

Tot i que la localització de les lesions sol mantenir-se estable al llarg de l'evolució de la malaltia, el seu comportament tendeix a progressar cap a fenotips complicats (estenasant/penetrant). Al moment del diagnòstic, el 80% dels pacients presenten un fenotip inflamatori, per evolucionar posteriorment a formes més complexes donat el caràcter transmural de la malaltia.⁽²⁷⁾ Així, sabem que als 20 anys del diagnòstic, un 56% dels malalts han desenvolupat complicacions penetrants i un 30% estenosants. La història natural de la MC comporta, per tant, un canvi freqüent en el fenotip al llarg del temps.^(28,29)

L'afectació perianal de la malaltia inclou la formació de fistules, fissures, abscessos, plecs hipertròfics o úlceres anals i, de forma global, afecta un 28% dels pacients durant l'evolució de la malaltia. Aquesta pot aparèixer mesos o anys abans inclús del debut de la

MC luminal, però en general, és poc freqüent que es presenti en el moment del debut de la malaltia (4-10% casos).⁽³⁰⁾

S'han identificat factors associats a un pitjor pronòstic de la malaltia que inclouen: la presència de fenotips complicats (estenosat i fistulitzant), l'afectació perianal, el debut en edat jove, la necessitat de corticoides al diagnòstic, el tabac, la presència de manifestacions extraintestinals o presentar una malaltia extensa.⁽³¹⁾

Com ja s'ha comentat anteriorment, la MC es caracteritza per seguir un curs crònic amb períodes d'exacerbacions que alternen amb períodes de remissió. Aquests processos d'inflamació-cicatrització, comporten un dany estructural a la paret intestinal pel dipòsit de teixit fibròtic, que, a dia d'avui, amb els tractaments disponibles és irreversible. Les lesions inflamatòries a la MC poden afectar a la mucosa (eritema, aftes, úlceres), així com al greix de la paret intestinal (edema i engruiximent mural), fet que la caracteritza com una malaltia d'afectació transmural. La MC es caracteritza també per presentar lesions inflamatòries al voltant de les nanses intestinals afectades (afectació perientèrica). Aquestes lesions engloben la presència d'adenopaties loco-regionals, l'afectació inflamatòria del greix perientèric (fat stranding), la ingurgitació del vasos mesentèrics, les masses o flegmons extraintestinals, així com la presència de líquid lliure entre les nanses intestinals. La inflamació crònica comporta un engruiximent progressiu de la paret intestinal, principalment pel dipòsit de teixit fibrós i/o hipertròfia muscular en la muscularis pròpia i/o de greix, així com la proliferació del greix perientèric (creeping fat) essent aquesta última troballa molt característica i específica de la MC.⁽³²⁾

Quan la inflamació és greu i apareixen complicacions estenosants o penetrants com fístules o abscessos, amb freqüència es requereix un tractament quirúrgic.^(33,34) Estudis poblacionals descriuen que la probabilitat de requerir tractament quirúrgic durant el primer any del diagnòstic de la malaltia és del 15%, que augmenta en un 25-30% als 5 anys i fins a 38-52% als 10 anys.^(35,36) En aquest sentit, un estudi multicèntric de cohorts (ECCO-EpiCom) que va incloure 509 pacients amb un diagnòstic recent de MC va observar que el 15% dels pacients van requerir cirurgia durant el primer any de seguiment.⁽³⁷⁾ Tot i així, en molts casos, la cirurgia no és un tractament curatiu de la MC i la recurrència endoscòpica post-quirúrgica als 12 mesos és del 90%, sent casi universal als 3 anys de la cirurgia.⁽³⁸⁾ La recurrència post-quirúrgica clínica està present fins un 50% dels pacients dins dels 5 anys

postoperatoris i es requereix una nova resecció intestinal fins a un 25% dels casos, augmentant a un 35% als 10 anys.⁽³⁹⁾ Per intentar prevenir aquesta recurrència postquirúrgica, en molts casos, s'ha de mantenir un tractament després de la intervenció quirúrgica per intentar prevenir-ho.

5.1.5 DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA DE CROHN

El diagnòstic de la MC es realitza en base a uns símptomes clínics compatibles, juntament amb l'exploració física, alteracions analítiques, troballes endoscòpiques, alteracions en les tècniques d'imatge seccional i una histologia compatible.⁽³⁾

La MC pot debutar de múltiples maneres però s'ha de sospitar davant de la presència de símptomes crònics i recurrents com el dolor abdominal (síntoma més freqüent), la diarrea (amb o sense productes patològics), la pèrdua de pes, la presència de lesions perianals o de manifestacions extraintestinals. Amb certa freqüència, els símptomes de debut són molt inespecífics fet que comporta un retràs considerable en el diagnòstic de la malaltia, que en alguns casos es pot demorar fins i tot anys.^(40,41) En aquests casos, la malaltia ha pogut progressar, evolucionant a fenotips complicats amb dany intestinal irreversible ja en el moment del diagnòstic. Per aquest motiu, en un percentatge no menyspreable de pacients (11%),⁽⁷⁾ la cirurgia és necessària poc després del diagnòstic de la malaltia.^(40,42)

No s'ha identificat cap alteració analítica específica de la MC tot i que sovint s'acompanya d'anèmia, trombocitosi, elevació de la proteïna C reactiva (PCR), o de la velocitat de sedimentació globular.⁽⁴³⁾ La presència d'hipoalbuminèmia i el dèficit de vitamines (àcid fòlic, vitamina B12, ferro) poden estar presents quan la malaltia té afectació extensa de l'intestí prim.⁽⁴⁴⁾ D'altra banda, en una proporció relativament elevada de pacients amb lesions inflamatòries, que poden ser fins i tot greus, els paràmetres de laboratori poden ser normals. En aquest sentit, els símptomes de la MC tampoc es correlacionen bé ni amb la presència ni amb la gravetat de les lesions intestinals.⁽⁴⁵⁾ És per aquest motiu que la valoració de l'activitat inflamatòria, la seva quantificació i l'avaluació de la resposta a les intervencions terapèutiques en pacients amb MC requereix de tècniques objectives i fiables (endoscòpia, o tècniques d'imatge seccional).

L'endoscòpia amb presa de biòpsies segueix sent el patró de referència per establir el diagnòstic, principalment la colonoscòpia amb ileoscòpia. En el cas de que les lesions estiguin localitzades a l'intestí prim més proximal (no accessible per ileoscòpia), les tècniques d'imatge seccionals i/o la càpsula endoscòpica permeten detectar-les. A més, les tècniques d'imatge seccional permeten valorar el component transmural de la malaltia així com l'existència de complicacions associades com la presència d'estenosis, fístules o flegmons/abscessos.⁽³⁾

Les troballes histològiques es caracteritzen per la presència d'inflamació crònica focal a la làmina pròpia així com distorsió del patró de criptes, depleció de mucina i de cèl·lules caliciformes. No hi ha cap lesió patognomònica de la malaltia però la presència de granulomes no caseïficats és característica, tot i que molt infreqüent.⁽⁴⁶⁾

5.2 AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT I VALORACIÓ DE LA GRAVETAT EN LA MC

5.2.1 TÈCNiques ENDOSCÒPIQUES

La colonoscòpia és la tècnica que millor avalua la presència d'activitat inflamatòria i el grau d'extensió de la malaltia quan la seva localització està limitada al còlon. És la tècnica de referència davant la sospita de la malaltia tant per avaluar el grau d'inflamació de la mucosa com per obtenir biòpsies. L'afectació inflamatòria sol ser discontinua en forma d'eritema, edema, aftes, i úlceres que poden ser superficials o profundes i en alguns casos de gran mida. Tot i així, a vegades no és possible explorar totes les zones afectades, bé per impossibilitat tècnica (lesions molt proximals, preparació del còlon subòptima, fixació de nanses que limiten la progressió de l'endoscopi) o per l'existència d'una estenosi. A més, és una tècnica que requereix d'una preparació intestinal prèvia, sedació, i comporta un possible risc de perforació, condicions que a vegades no són ben tolerades o acceptades pels pacients, especialment quan s'han de fer l'exploració de forma seriada.⁽⁴⁷⁾ D'altra banda, fins a un 43-60% de pacients amb MC establerta i sospita d'afectació de l'intestí prim no poden ser avaluats de forma adequada amb la colonoscòpia, principalment per impossibilitat d'intubar l'ili.⁽⁴⁸⁾

Disposem de 2 índexs endoscòpics validats per objectivar i quantificar la gravetat de les lesions:

- CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) que avalua la presència d'úlceres (superficials o profundes), el percentatge de superfície afectada per les lesions inflamatòries (de qualsevol grau) així com el percentatge de superfície ulcerada en els diferents segments del còlon (recte, còlon esquerre, transvers, dret) i de l'ili terminal i la presència d'estenosis. En funció de la puntuació obtinguda, la malaltia es classifica com inactiva (0-3 punts), lleu (4-10 punts), moderada (11-19 punts) o greu (>20 punts).⁽⁴⁹⁾
- SES-CD (*Simplified Endoscopic Activity Index for Crohn's Disease*)⁽⁵⁰⁾ és l'índex més utilitzat en la pràctica clínica i als assajos clínics per avaluar la resposta endoscòpica als fàrmacs. És més senzill de calcular que el CDEIS i té l'avantatge que no valora segments no explorats. Aquest índex avalua la mida de les úlceres (<0.5cm, 0.5-2cm, >2cm), la superfície ulcerada (<10%, 10-30%, >30%), la superfície afecta (<50%, 50-75%, >75%) i la presència o no d'estenosis (única franquejable, múltiples franquejables, no

franquejable). Classifica la malaltia en lleu (3-6 punts), moderada (7-15 punts) i greu (>16 punts). Es defineix cicatrització mucosa quan la puntuació és de 0-2 punts.

Ambdós índexs s'han validat prospectivament amb un alt nivell de reproductibilitat i concordança inter-explorador i els canvis han demostrat una bona correlació amb la resposta als tractaments.^(51,52)

En els pacients amb antecedents de resecció ileocecal, l'índex endoscòpic per avaluar la recurrència post-quirúrgica és l'índex de Rutgeerts. Aquest índex valora la presència de lesions ulceroses i d'inflamació de la mucosa en funció del número de lesions i de si estan limitades a l'anastomosis o a trams més proximals. Divideix les lesions en: i0 (sense lesions), i1 (<5 aftes), i2a (lesions confinades a l'anastomosi), i2b (5 o més lesions aftoses amb mucosa normal interlesional i/o àrees saltejades de lesions més grans), i3 (ileïtis aftosa difusa sobre una àrea inflamada) i i4 (inflamació difusa amb úlceres grans, nòduls i/o estenosi).⁽⁵³⁾ L'índex de Rutgeerts ha demostrat bona capacitat diagnòstica per pronosticar els esdeveniments post-quirúrgics: després d'un any de la cirurgia, els pacients amb un índex i0 i i1 tenen baix risc de recidiva clínica en comparació amb els pacients que tenen un índex i3 o i4 en els quals el risc augmenta de forma significativa.⁽⁵⁴⁾

Davant el diagnòstic de la MC i la possible afectació de segments de l'intestí prim més proximals a l'ili terminal, s'ha de dur a terme una avaluació amb altres tècniques d'imatge, ja sigui amb càpsula endoscòpica, enteroscòpia o una prova d'imatge seccional. La càpsula endoscòpica permet detectar lesions mucoses a l'intestí prim però està contraindicada en pacients amb MC estenosant per risc d'impactació. És molt sensible però l'especificitat és baixa. La principal limitació és la impossibilitat de prendre biòpsies i que requereix una neteja intestinal molt bona per a que el rendiment diagnòstic sigui òptim.⁽⁵⁵⁾

Tot i que fins a un 16% dels pacients amb MC poden tenir afectació gastrointestinal alta (sobretot en edat pediàtrica), no està recomanat fer una gastroscòpia de forma rutinària quan s'estableix el diagnòstic en població adulta. La indicació, però, és clara si hi ha clínica digestiva suggestiva (epigastràlgia per exemple) per tal d'obtenir biòpsies i establir de forma adequada l'extensió de la malaltia, fet que té implicació pronòstica en el seguiment (la malaltia més extensa comporta un pitjor pronòstic com ja s'ha comentat anteriorment).⁽⁴⁶⁾

5.2.2 TÈCNiques D'IMATGE SECCIONALS PER AVALUAR LA MALALTIA DE CROHN

Les tècniques d'imatge ens permeten valorar l'extensió de la MC de forma complementària a la colonoscòpia, ja que permeten estudiar tant l'intestí prim com el còlon, i de forma addicional, permeten valorar el component d'afectació transmural. Aquest últim aspecte és molt important considerant la naturalesa transmural de la MC. Per tant, les tècniques d'imatge seccional permeten obtenir informació relativa a la extensió de la MC en tot l'intestí combinat amb la presència de complicacions (per tant, fenotipació) i el dany acumulat a la progressió de les lesions. Tots aquests aspectes són crucials en el maneig de la MC donat que tenen una elevada implicació en les decisions terapèutiques.⁽³⁾ En el darrer consens europeu de la ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) i la ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) sobre el diagnòstic i tractament de la MC recomana l'ús de tècniques d'imatge seccionals (ecografia, TC o RM) per determinar el fenotip i l'extensió de la malaltia al moment del diagnòstic de forma complementària a la colonoscòpia. Recomana també evitar l'exposició repetida a radiacions ionitzants (TC) durant el seguiment pel risc incrementat de neoplàsia que aquest fet pot comportar.⁽⁴⁶⁾

L'ús d'altres tècniques d'imatge no seccionals, com la radiografia simple d'abdomen, queda restringit a situacions clíniques molt específiques com la sospita de megacòlon, la perforació franca i en el cas de sospita d'obstrucció intestinal a la MC estenosant.⁽⁵⁶⁾ Així mateix no es recomana l'ús de tècniques baritades, excepte en casos molt concrets que requereixin una avaluació addicional de les complicacions penetrants mitjançant la fistulografia (situació també excepcional).⁽⁵⁷⁾

A continuació resumiré les principals característiques de les diferents tècniques d'imatge seccionals utilitzades en el diagnòstic i seguiment de la MC:

5.2.2.1 ECOGRAFIA INTESTINAL

L'ecografia intestinal és una tècnica d'imatge seccional que utilitza els ultrasons per explorar la paret intestinal i la cavitat abdominal. Els seus principals avantatges són l'àmplia disponibilitat, que la fa fàcilment accessible, el baix cost, la seguretat (no irradia) i que és

una tècnica molt ben tolerada pels pacients. No és necessària l'administració rutinària de contrast oral o endovenós i és recomanable, tot i que no imprescindible, un dejuni de 4-6 hores (per valorar millor el flux esplàncnic i evitar una excessiva motilitat intestinal així com per disminuir la quantitat de gas intraluminal que pot interferir en la visualització d'alguns segments intestinals). Per a la correcta valoració del tub digestiu és convenient combinar la utilització de sondes de baixa freqüència (6-8 MHz), que permeten una visió més profunda de les nanses intestinals, amb sondes d'alta freqüència (11-14 MHz), que permeten una millor resolució d'imatge de la paret intestinal. No obstant, les sondes d'alta freqüència tenen menor penetrància pel que queda limitada a la valoració d'estructures superficials.⁽⁵⁸⁾ En els últims anys, els avenços tecnològics han permès augmentar la versatilitat de la tècnica amb l'aplicació de contrast endovenós (CEUS), tècniques de mesura de la senyal Doppler color o l'elastografia.⁽⁵⁸⁾

- a. ECOGRAFIA EN MODE B (escala de grisos): permet fer una correcta valoració de l'anatomia intestinal i de l'estructura de la paret.
- b. ECOGRAFIA DOPPLER COLOR: permet valorar la senyal dels vasos de la paret de l'intestí i del mesenteri adjacent donant una informació semi quantitativa que es correlaciona bé amb el grau d'inflamació de la MC. La categorització més acceptada és la versió modificada de l'escala proposada per Limberg et al:⁽⁵⁹⁾
 0. Absència de registres
 1. Escassos registres intramurals
 2. Abundants registres intramurals
 3. Registres intra i extramurals
- c. ECOGRAFIA AMB CONTRAST INTRAVENÓS (CEUS): es realitza l'ecografia després de l'administració de microbombolles estabilitzades amb contingut gasós al torrent sanguini. Permet valorar la microcirculació dels teixits i l'activitat inflamatòria de la paret intestinal. No obstant, la valoració quantitativa de l'activitat inflamatòria mitjançant les corbes de captació de contrast no està estandarditzada ni validada ja que els valors difereixen entre les diferents cases comercials d'equips ecogràfics. La única indicació clínica per a utilitzar CEUS en el context de la MC és diferenciar la naturalesa de les col·leccions abdominals (masses inflamatòries o abscessos).

- d. ECOGRAFIA AMB CONTRAST ORAL (SICUS): omplir les nanses intestinals amb líquid anecoic permet visualitzar-les millor donat que evita la interferència del gas amb el contingut intestinal. S'utilitzen solucions hiperosmolars de polietilenglicol (250-550 ml). S'ha reportat que la utilització del SICUS permet identificar un nombre major d'estenosis intestinals que l'ecografia convencional.⁽⁶⁰⁾
- e. ELASTOGRAFIA: valora la rigidesa dels teixits. El dipòsit de teixit fibrós i el component inflamatori de les nanses intestinals augmenten la rigidesa de la mateixa. Aquesta tècnica s'ha utilitzat, sobretot, per valorar la naturalesa de les estenosis en la MC. Un estudi pilot ha correlacionat els valors d'elasticitat mesurada amb ecografia amb el grau de fibrosi intestinal valorat per histologia.⁽⁶¹⁾ No obstant, la dificultat de diferenciar la contribució del component inflamatori del teixit fibròtic i la hiperplàsia muscular sobre el conjunt de la rigidesa d'un teixit, i les diferències entre equips ecogràfics i les diferents modalitats de mesura d'elastografia (quantitativa vs. semi quantitativa) representen un factor limitant per a la seva estandardització i aplicació en la pràctica diària.

Les principals limitacions de l'ecografia intestinal són la impossibilitat d'oferir una visió panoràmica de la cavitat abdominal, la dificultat de valorar de manera precisa les nanses intestinals per la interferència del gas intraluminal, el fenotip del pacient (condició que limita l'aplicabilitat d'aquesta tècnica en pacients obesos), i que és una tècnica altament operador-depenent que requereix una corba llarga d'aprenentatge i especialització. A part, la precisió de la tècnica disminueix en lesions proximals de l'intestí prim i al recte per la seva localització pèlvica.

5.2.2.2 ENTEROGRAFIA PER TOMOGRAFIA COMPUTARITZADA

L'enterografia per tomografia computaritzada (ETC) és un estudi de TC multidetector de l'abdomen en el que s'administra un contrast oral per aconseguir la distensió de les nanses intestinals i poder valorar correctament la paret intestinal, juntament amb el contrast endovenós que realça la paret intestinal en cas d'inflamació. Aquesta tècnica té l'avantatge de la seva àmplia disponibilitat i accessibilitat en la majoria d'hospitals, podent fer-la en cas d'urgència si es considera indicat. Té molt bona resolució espacial i la duració

de la tècnica és curta i amb poc temps d'apnea. Tot i així, es recomana l'administració de contrast oral no absorbible, generalment 1000-1500 ml de polietilenglicol o manitol al 2.5% per a distendre de forma òptima les nanses intestinals.⁽⁶²⁾ La principal limitació de l'ETC és l'exposició a radiacions ionitzants, que en els nous equips d'última generació pot arribar a ser de 3-5 mSv.⁽⁵⁷⁾ La repetició d'aquesta exploració de forma seriada comporta que una proporció significativa de pacients puguin arribar a rebre dosis potencialment perilloses, motiu pel qual es desaconsella el seu ús en el seguiment/monitorització de la malaltia.⁽⁶³⁾

5.2.2.3 L'ENTEROGRAFIA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

L'ERM s'ha convertit en la tècnica radiològica d'elecció en la MC donat que la informació que proporciona té un fort impacte en la presa de decisions clíniques, aportant informació no coneguda en un de cada dos pacients.⁽⁶⁴⁾ En un estudi que comparava dos estratègies de seguiment (colonoscòpia vs ERM com a primera línia o segona alternativament) en pacients amb diagnòstic establert de MC es va veure que la informació provinent de l'ERM tenia un major impacte en la presa de decisions terapèutiques dels pacients que no pas la informació provinent de la colonoscòpia i que, per tant, s'hauria de valorar com una exploració de referència en la MC.⁽⁶⁵⁾ No obstant, l'ERM és una exploració llarga, i econòmicament més costosa però el fet de que no comporti exposició a radiacions ionitzants ha fet que es generalitzi el seu ús en la MC. L'ERM està contraindicada en pacients amb dispositius electrònics/metàl·lics incompatibles amb els equips de RM (determinades pròtesis o marcapassos). En el cas d'embaràs (primer trimestre) i malaltia renal avançada (filtrat glomerular <30mL/min) l'ús de gadolini està contraindicat però no l'exploració en sí mateixa (es pot fer sense contrast endovenós). També s'ha de tenir en compte que en el cas de que el pacient no tingui capacitat per a realitzar apnees llargues, la qualitat de les imatges es veurà disminuïda.⁽⁶³⁾

Es recomana l'administració de contrast oral no absorbible (manitol, polietilenglicol o metilcel·lulosa) en un volum d'entre 1-1.5 litres en varies preses al llarg de 45-60 minuts abans de l'examen per a aconseguir una distensió òptima de les nanses intestinals. Els protocols utilitzats inclouen seqüències en T2 ràpides, amb i sense supressió grassa, seqüències en T1 amb i sense contrast endovenós (gadolini), seqüències de difusió (DWI) i

de cine, aquesta última per estudiar la motilitat de les nanses intestinals. Les imatges en T1 aporten informació sobre la vascularització dels teixits a través de l'absorció del contrast endovenós pels vasos dels teixits. En canvi, les imatges en T2 proporcionen informació sobre el contingut líquid tissular d'una estructura anatòmica concreta. La RM permet suprimir selectivament la senyal de la grassa, fet que permet potencial el contrast entre l'edema o la hipercaptació de contrast endovenós de la paret intestinal i la grassa mesentèrica que les rodeja.⁽⁶⁶⁾

La utilització del gadolini com a contrast endovenós en l'ERM es va implementar fa més de 25 anys i es fa servir per millorar la definició de les estructures anatòmiques i valorar la perfusió del mateix a través dels teixits. El gadolini és un metall pesat que és altament tòxic quan s'utilitza en la seva forma lliure però no quan s'uneix a una molècula quelant. Els contrastos basats en gadolini utilitzen la seva forma quelant i es classifiquen en contrastos linears o macrocíclics en funció de l'estructura química de l'agent quelant si s'uneix amb cadena oberta o no oberta.⁽⁶⁷⁾ Els riscos associats al seu ús inclouen reaccions al·lèrgiques i reaccions adverses (infreqüents però que poden ser greus) i fibrosis sistèmica nefrogènica en pacients amb insuficiència renal (és una malaltia rara similar a l'esclerodèrmia que té lloc en pacients amb malaltia renal greu després de l'exposició a contrastos amb gadolini). L'aparició d'aquesta complicació és pràcticament inexistent a dia d'avui al restringir l'administració de gadolini en poblacions de risc i amb la utilització de dosis més baixes de contrast.⁽⁶⁸⁾ També s'ha demostrat la seva acumulació en teixits com la pell, l'os o el fetge.⁽⁶⁷⁾ L'any 2013 es va detectar la seva acumulació temporal al cervell en pacients que havien rebut contrastos basats en gadolini (detectat com a hipersenyals en T1 del nucli dentat i ganglis basals de les RM cerebrals), motiu que va fer reconsiderar la seva seguretat.⁽⁶⁹⁾ La intensitat de la senyal es correlaciona amb el número de dosis de contrast utilitzades i és superior amb la forma linear que no pas amb els macrocíclics.⁽⁷⁰⁾ El mecanisme pel qual el gadolini entra al cervell no està del tot clar, tot i que es postula que està involucrat el sistema limfocític, en absència d'anomalies intracraneals que poguessin debilitar la barrera hematoencefàlica.⁽⁷⁰⁾ Les autòpsies de pacients exposats al contrast demostren una relació dependent entre la dosis significativa rebuda i la quantitat de gadolini dipositat al teixit neuronal.⁽⁷¹⁾ L'evidència sobre aquest tema prové d'estudis retrospectius i tot i ser un efecte de significat incert, sembla raonable limitar el seu ús en pacients als quals se'ls hi hagin de

fer múltiples exploracions al llarg de la seva vida⁽⁷⁰⁾ i en certs grups d'edat com els nens o les embarassades.⁽⁷²⁾

Tot i l'evidència de la seva acumulació a nivell cerebral, la possible toxicitat no s'ha pogut demostrar clarament. Per aquest motiu, la FDA l'any 2017 va anunciar que l'acumulació del gadolini al cervell no ha demostrat danys significatius i no recomana limitar el seu ús⁽⁷³⁾ pel que actualment l'ús del gadolini és part de la pràctica clínica diària i està recomanat en les guies de pràctica clínica.⁽⁶³⁾

La ESGAR (European Society of Gastrointestinal and abdominal Radiology) i la ESPR (European Society for Paediatric Research) han publicat un consens per estandarditzar la preparació i els protocols d'adquisició d'imatges amb ERM.^(63,74) Els aspectes més rellevants de les seqüències recomanades es resumeixen a continuació:

- Seqüència axial i coronal tipus *fast spin eco* (FSE) T2W sense saturació de grassa.
- Seqüència axial i coronal tipus *steady state free precession gradient echo* (SSFP GE) sense saturació de grassa.
- Seqüència axial i coronal tipus *fast spin eco* (FSE) T2W amb saturació de grassa.
- Seqüència T1W coronal no potenciada amb saturació de grassa seguida de seqüència T1W coronal i axial amb contrast amb saturació de grassa.
- En pacients amb sospita de MII o diagnòstic establert les seqüències amb contrast han de ser en fase entèrica (45 segons) o venosa portal (70 segons).
 - Es recomana la infusió de gadolini endovenós a una velocitat de 2 ml/s i a una dosis de 0.1-0.2 mmol/kg
 - Es recomana que el gruix màxim de la secció de tall per a les seqüències FSE T2W i SSFP GE sigui de 5 mm.
 - Es recomana que les seqüències FSE T2W es puguin realitzar en 2D o 3D.
 - Es recomana que el gruix màxim de la secció de tall per a les seqüències T1W axial i coronal sigui de 3 mm.
 - Es recomana que les seqüències en T1W es realitzin en 3D.

El rendiment de l'ERM en el diagnòstic, extensió i identificació de complicacions en la MC és excel·lent, amb una sensibilitat i especificitat per detectar abscessos (80% i 93%),

estenosis (89% i 94%) i fístules (76% i 96%, respectivament) molt elevada quan es compara amb la peça quirúrgica.⁽⁷⁵⁾ Les estenosis, des del punt de vista radiològic, poden tenir signes inflamatoris o fibrosis o coexistir certs graus dels 2 patrons.⁽⁷⁶⁾

Les noves aplicacions de l'ERM inclouen imatges funcionals, que es resumeixen a continuació:

- a) **DIFUSIÓ:** També anomenades seqüències DWI (diffusion-weighted imaging). Es centren en el moviment de les molècules d'aigua dels teixits, de forma que certes circumstàncies com la hipercel·lularitat, la isquèmia o la presència de macromolècules pot dificultar el moviment i ocasionar restricció de la difusió. Un dels principals avantatges d'aquestes seqüències és que mostren un contrast espontani, sense la necessitat teòrica d'utilitzar seqüències amb contrast endovenós. Donat que el teixit inflamatori restringeix la difusió d'aigua, la intensitat de la seva senyal és alta, mentre que la senyal del teixit sa la suprimeix.⁽⁷⁷⁾ Aquesta restricció es pot quantificar calculant el coeficient de difusió aparent (ADC). En el cas de la MC els segments intestinals inflamats mostren disminució de la difusió respecte a l'intestí sa i els abscessos mostren una restricció molt marcada.⁽⁷⁸⁾ Tot i així, actualment no s'ha validat formalment un punt de tall per l'ADC per determinar activitat inflamatòria respecte remissió.
- b) **PERFUSIÓ:** en les seqüències de perfusió, les imatges s'obtenen de forma repetida durant el realç dels teixits produït pel gadolini. L'aplicació en la MC luminal és complicada donat que es necessita que els artefactes siguin mínims,⁽⁷⁹⁾ en canvi, en la MC perianal és possible determinar paràmetres de valors quantitius amb major exactitud.⁽⁸⁰⁾
- c) **SEQÜÈNCIES DE TRANSFERÈNCIA DE MAGNETITZACIÓ:** permeten detectar el percentatge de teixit fibrós present a les lesions de les nanses intestinals. Tot i que encara no hi ha una gran experiència, podria ser una eina útil per discriminar els canvis fibròtics dels inflamatoris.^(81,82)

5.2.3 PRINCIPALS LESIONS RADIOLOGIQUES DE LA MALALTIA DE CROHN

Les troballes que es valoren en les principals tècniques d'imatge i que mostren si un segment està afectat o no per la malaltia són els següents:⁽⁸³⁾

A) LESIONS INFLAMATÒRIES: Les lesions inflamatòries que tenen un alt valor predictiu per la presència d'activitat inflamatòria són les següents:

- GRUIX DE LA PARET: un engruiximent superior a 3 mm tant a intestí prim com al còlon es considera patològic i es pot trobar tant en la malaltia activa com en la fase fibròtica. És un signe molt específic de la MC (sensibilitat 88% i especificitat 75%).
- GRAU DE CAPTACIÓ PARIETAL (RCE, de les sigles en anglès "relative contrast enhancement"): els segments intestinals amb inflamació activa mostren una captació parietal de contrast endovenós superior als segments no inflamats.
- EDEMA: l'edema de la capa submucosa es mostra com una senyal hiperintensa en les seqüències T2 en comparació amb la senyal de nanses normals pròximes o estructures musculars i és indicatiu d'activitat inflamatòria greu. En ecografia aquest signe s'identifica quan hi ha una pèrdua del patró en capes de la paret engruixida.
- ÚLCERES: es mostren com disruptions de la superfície mucosa de l'intestí afectat. Quan progressen en profunditat, conformen fissures longitudinals i transversals que li aporten a la mucosa un aspecte típic en empedrat. Tradueixen, a l'igual que la presència d'edema, inflamació greu.
- AFECTACIÓ DEL GREIX PERIENTÈRIC (fat stranding): pèrdua de la interfase normal entre la paret intestinal i el mesenteri per la presència d'edema o líquid al greix perientèric. Presenta augment de la senyal grassa en seqüències T2 o zones d'hipercaptació en seqüències T1 després d'administrar gadolini endovenós. En ecografia aquesta afectació s'identifica com un augment de l'ecogencitat de la grassa perientèrica.
- Altres signes adjuvants associats a la presència de MC activa:
 - AUGMENT DELS GANGLIS LIMFÀTICS: la presència d'adenopaties regionals augmentades de mida és un signe d'activitat tot i que és poc específic. No hi ha

un clar consens en la mida a partir de la qual podem considerar un gangli patològic en la MC.

- INGURGITACIO DELS VASOS MESENTÈRICS (comb sign): vasos perientèrics perpendiculars a la paret intestinal augmentats de calibre respecte als vasos d'un segment d'aspecte normal.
- HIPERSENYAL EN DWI: aquest és un signe específica de l'ERM. Identifica una limitació del moviment lliure de les molècules d'aigua causat per la presència de cèl·lules inflamatòries en el teixit.

B) LESIONS QUE INDIQUEN COMPLICACIONS DE LA MALALTIA:

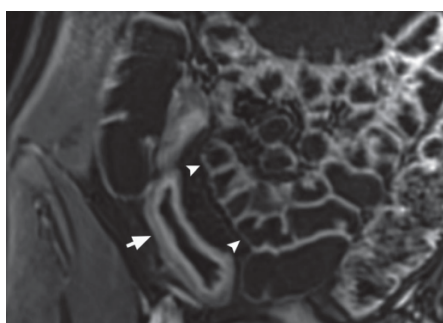
- ESTENOSIS: es defineix com la combinació de 3 característiques: un engruiximent de la paret (>3mm), una reducció luminal (>50% de la llum) respecte la llum normal i una dilatació proximal de l'intestí (>3cm).⁽⁸⁴⁾
- FÍSTULES: comunicacions anòmales entre superfícies epitelials que poden afectar a un altre tram intestinal (fístules entero-entèriques), la bufeta (entero-vesicals), la vagina (entero-vaginals) o inclús la pell (entero-cutànies). Es divideixen en simples (un sol trajecte sense col·leccions) o complexes (múltiples trajectes o múltiples estructures afectades amb/sense col·leccions o masses inflamatòries associades).
- SINUS TRACT: tractes lineals hipercaptants amb o sense contingut líquid i/o gas en el seu interior que s'originen en un segment intestinal i acaben de forma cega al mesenteri.
- ABSCÉS: lesió de parts toves inflamatòria amb contingut líquid, amb o sense gas al seu interior, de parets engruixides i hipercaptants.
- MASSA INFLAMATÒRIA: lesió inflamatòria de parts toves mal delimitada i sense parets (no cavitada).

A la MC poden coexistir patrons inflamatoris aguts amb altres canvis de cicatrització residuals en un mateix pacient. En aquests casos l'objectiu de les tècniques d'imatge és determinar el grau d'inflamació respecte el grau de fibrosi. L'ETC és poc útil en aquest escenari, en canvi l'ERM sí que disposa de paràmetres com les seqüències potenciades

en T2 o la dinàmica de realç després de l'administració de gadolini que poden ajudar a determinar el component fibròtic.⁽⁷⁶⁾

C) HIPETRÒFIA DEL GREIX MESENTÈRIC (creeping fat): va ser descrit com a una troballa característica de la MC l'any 1930 però la seva implicació en el curs de la malaltia no s'ha demostrat fins fa poc. Consisteix en una extensió del greix mesentèric, començant a l'hili intestinal (la zona d'unió del mesenteri i l'intestí) i progressivament va envoltant l'intestí, arribant en ocasions a cobrir més del 50% de la seva circumferència. L'evidència actual mostra que té un rol important en la inflamació,⁽⁸⁵⁾ donat que és una font de TNF, interleuquina-6, interleuquina-10 i altres citoquines pro-inflamatòries i pro-fibròtiques que poden explicar el seu rol en la inflamació de la MC.⁽⁸⁶⁾ A més, la hipertròfia del greix mesentèric s'associa a canvis histològics en el teixit connectiu de la paret intestinal, incloent la hipertròfia de la capa muscular i fibrosi intestinal amb la subsegüent formació d'estenosis típiques de la malaltia. La hipertròfica del greix mesentèric és una troballa associada a una activitat prolongada o malaltia de llarga evolució. La figura 1 mostra com es veu el creeping fat per ERM.

Figura 1: Imatge d'ERM on es mostra el creeping fat (imatge sagital en seqüència T1)



Font: imatges procedents del grup de recerca propi, cedides pel Dr. Rimola

A la taula 2, resumeixo les principals troballes inflammatòries avaluades amb les principals tècniques radiològiques seccionals.

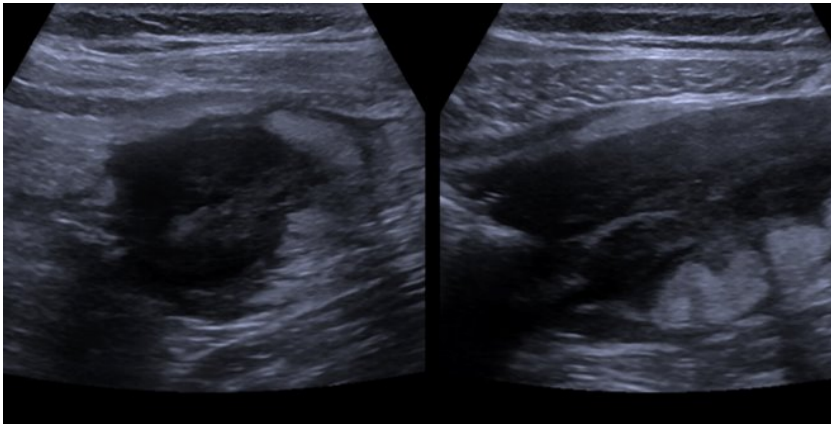
Taula 2: principals troballes inflammatòries en funció de la tècnica radiològica seccional

	GRUIX	HIPERVASCULARITZACIÓ	EDEMA	ÚLCERES	CANVIS INFLAMATORIS PERIENTÈRICS
Ecografia	Engruiximent mural >3 mm	Augment del registre doppler (grau 2-3)	Pèrdua del patró en capes de la paret intestinal	Disrupcions en la superfície de la paret intestinal	Augment de l'ecogenicitat de la grassa perientèrica i/o líquid entre nanses
eTC	Engruiximent mural >3 mm	Augment de la captació de contrast endovenós	No valorable	Disrupcions en la superfície de la paret intestinal	Augment de l'ecogenicitat de la grassa perientèrica i/o líquid entre nanses
ERM	Engruiximent mural >3 mm	Augment de la captació de contrast endovenós	Augment de la senyal de la paret en seqüències T2 amb saturació de la grassa	Disrupcions en la superfície de la paret intestinal	Augment de l'ecogenicitat de la grassa perientèrica i/o líquid entre nanses

Font: elaboració pròpia

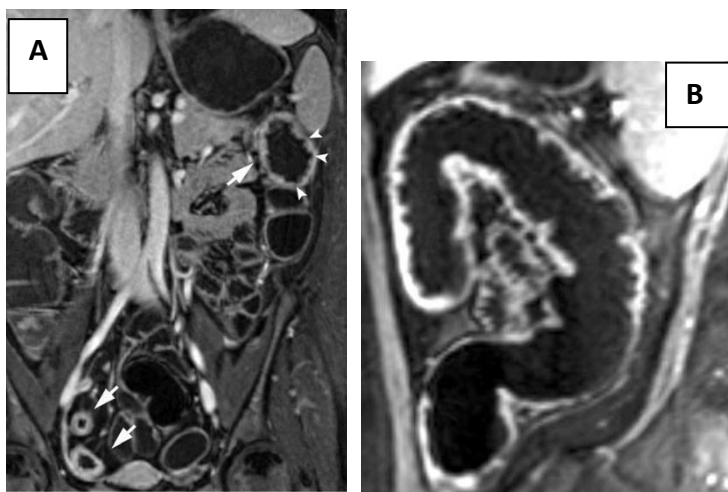
Les figures 2 i 3 mostren exemples de troballes inflammatòries en la MC vistes per ecografia i ERM.

Figura 2: imatge d'ecografia intestinal corresponent a una nansa intestinal amb pèrdua del patró d'estratificació en capes



Font: imatges procedents del grup de recerca propi, cedides pel Dr. Rimola

Figura 3: imatges de lesions inflammatòries de la MC avaluades per ERM



- A. Imatge sagital en T1 mostrant engruiximent parietal i hipercaptació
- B. Imatge sagital en T1 mostrant lesions discontinues amb engruiximent de la paret del còlon, hipercaptació de contrast i úlceres profundes.

Font: imatges procedents del grup de recerca propi, cedides pel Dr. Rimola

Una limitació comú a totes les tècniques d'imatge seccionals, és el pitjor rendiment diagnòstic en afectacions molt proximals de l'intestí prim, donat que els canvis són més subtils i es basen, més que en un engruiximent de la paret, en un augment de la captació de contrast o en anomalies dels plects mucosos. Quan es compara el rendiment diagnòstic de les tècniques d'imatge amb altres tècniques que exploren l'intestí proximal, ja sigui la càpsula endoscòpica o l'enteroscòpia, els resultats són inferiors als obtinguts a l'ili distal.⁽⁸⁷⁾

5.3 ÍNDEX D'ACTIVITAT DE L'ERM EN LA MALALTIA DE CROHN

La monitorització de la MC s'ha fet durant molts anys de forma clínica, amb índexs com el CDAI (Clinical Disease Activity Index) o el Harvey-Bradshaw Index (HBI) i amb biomarcadors analítics, com la PCR i la calprotectina fecal.

- L'índex CDAI va ser descrit l'any 1976 i ha estat el més àmpliament utilitzat per determinar la gravetat de l'activitat clínica. Té en compte el número de deposicions líquides, l'ús de fàrmacs antidiarreics, la presència de dolor abdominal, l'estat general, la presència de complicacions o manifestacions extraintestinals, la presència d'una massa abdominal, febre, l'hematòcrit i el pes del pacient. Com a limitació de l'índex cal dir que el càlcul del número de deposicions, del dolor abdominal i l'estat general s'ha de fer en base a la mitjana dels set dies previs a la seva determinació. Una altra limitació és que no té en compte la qualitat de vida del malalt i dona un pes important a símptomes subjectius que obliguen a fer el diagnòstic diferencial amb símptomes funcionals, ansietat o depressió. Un valor <150 indica remissió de la malaltia, 150-250 símptomes lleus, 250-350 símptomes moderats i >350 punts símptomes greus.⁽⁸⁸⁾ El HBI va ser desenvolupat l'any 1980 amb l'objectiu de simplificar la valoració del CDAI. El HBI valora l'estat general del pacient, el dolor abdominal, el número de deposicions líquides, la presència de massa abdominal i de manifestacions extraintestinals. Els valors van des de <5 punts (remissió), 5-7 punts (malaltia lleu), 8-16 (malaltia moderada) i >16 (malaltia greu).⁽⁸⁹⁾ Tot i disposar d'aquests índexs clínics, sabem que la seva correlació amb la inflamació objectivada amb endoscòpia és baixa en pacients amb MC tal i com s'ha evidenciat en múltiples estudis.^(90,91)
- En relació als biomarcadors serològics, la PCR és una proteïna que es sintetitza al fetge davant l'estímul de la interleuquina-6, del TNF alfa i de la interleuquina-1. La seva producció augmenta ràpidament davant d'estímuls inflamatoris o infecciosos, podent arribar a concentracions 500-1000 vegades superiors respecte el seu valor basal. Donat que té una vida mitja curta (19 hores), descendeix ràpidament amb la desaparició de l'estímul inflamatori/infecció.⁽⁹²⁾ Aquestes característiques, fan que sigui un biomarcador de gran utilitat per a la detecció i seguiment del procés inflamatori. Tot i això, no és un marcador específic de la MC i pot no elevar-se en tots els pacients. Així doncs, fins un 20-25% pacients amb MC amb lesions inflamatòries objectivades per

proves d'imatge no eleven la PCR, sobretot en pacients amb malaltia de localització a l'intestí prim i/o del recte.⁽⁹³⁾

- La calprotectina fecal és una proteïna fixadora de calci i zinc que representa el 60% de les proteïnes del citosol dels neutròfils pel que la seva detecció en femta fa que sigui un marcador directe de la migració dels neutròfils al tracte digestiu. Tot i que és un marcador molt sensible per a la detecció d'inflamació intestinal, és poc específica donat que altres processos també la poden augmentar com les neoplàsies, les infeccions, el consum d'antiinflamatoris no esteroidals o la colitis microscòpica.⁽⁹⁴⁾ Tot i que sí que ha demostrat una bona correlació amb l'activitat inflamatòria a nivell de còlon avaluada amb la colonoscòpia,⁽⁹⁵⁾ la correlació amb l'activitat a nivell ileal és menys clara.⁽⁹⁶⁾ Pel que fa al seu valor per correlacionar-la amb l'activitat endoscòpica, s'ha proposat que un valor de 200 µg/g pot ser un bon punt de tall per predir l'activitat endoscòpica mitjançant l'índex CDEIS.⁽⁹⁷⁾ Pel que fa a la seva sensibilitat per predir recidiva clínica, un estudi amb pacients amb MC en remissió clínica tractats amb infliximab va mostrar que un valor de tall de 130 µg/g tenia una sensibilitat del 61% i especificitat del 48% per predir la recidiva clínica.⁽⁹⁸⁾ En canvi, un altre estudi similar va mostrar una sensibilitat superior (69% i 69%) amb un valor de tall de 150 µg/g.⁽⁹⁹⁾

Tot i que l'ús de les eines de monitorització amb biomarcadors i endoscòpia han demostrat tenir valor pronòstic en l'evolució de la malaltia,^(100,101) avaluar la resposta a intervencions terapèutiques mitjançant tècniques d'imatge seccional sembla tenir un paper més important ja que inclouen mesures d'afectació mucosa i transmural de la malaltia, permetent objectivar de forma no invasiva la inflamació del còlon i de l'intestí prim. Amb aquesta finalitat, s'han desenvolupat diferents índexs basats en les troballes de les tècniques d'imatge que han permès implementar aquestes tècniques per a la monitorització i valoració de la resposta al tractament en pacients amb MC. A continuació es resumeixen els principals índexs desenvolupats per quantificar la inflamació mitjançant l'ERM:

5.3.1 MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity)

Aquest índex es va elaborar a partir d'una cohort de 50 pacients amb MC amb afectació ileal, colònica o ambdues, amb lesions inflamatòries objectivades per endoscòpia, utilitzant l'índex CDEIS com a variable dependent.⁽¹⁰²⁾ Les variables radiològiques amb valor predictiu independent d'inflamació mucosa van ser: el gruix de la paret intestinal, la hipercaptació de contrast endovenós (RCE), la presència d'edema mural i d'úlceres. La suma d'aquests quatre paràmetres, amb el coeficient respectiu, s'aplica a cadascun dels segments avaluats per EMR (ili terminal, còlon ascendent, transvers, descendent, sigma i recte). El còmput de l'índex global (per pacient), inclou la suma de la puntuació obtinguda a cada segment.

A continuació es detallen ambdues fórmules (per segment, i per pacient):

MaRIA (per segment) = [1.5 x gruix paret (mm)] + [0.02 x captació relativa de contrast parietal] + [5 x edema mural] + [10 x úlceres]

MaRIA (global) = Σ MaRIA dels 6 segments (recte, sigma, còlon descendent, còlon transvers, còlon ascendent i ili terminal).

El punt de tall que determina malaltia activa en cada segment és un MaRIA ≥ 7 i per lesions inflamatòries greus un MaRIA ≥ 11 .⁽¹⁰³⁾

L'índex MaRIA va ser validat posteriorment en una cohort independent de 48 pacients amb MC seguint la mateixa metodologia.⁽¹⁰³⁾ Els resultats obtinguts van ser idèntics als de l'estudi original de derivació de l'índex, amb la mateixa precisió diagnòstica per ambdós punts de tall (activitat i gravetat). La taula 3 mostra els resultats dels punts de tall de sensibilitat i especificitat obtinguts en aquest estudi respecte a la cohort original.

Taula 3: comparació dels resultats de l'estudi de derivació de l'índex MaRIA i de la cohort externa de validació, respecte els punts de tall d'activitat inflamatòria i gravetat.

	Sensibilitat	Especificitat	ROC
Cohort original de l'índex MaRIA			
≥7	0.87	0.87	0.935
≥11	0.91	0.93	0.964
Cohort de validació externa			
≥7	0.88	0.82	0.933
≥11	0.92	0.92	0.965

Font: elaboració pròpia

Posteriorment es va avaluar de forma prospectiva la precisió diagnòstica de l'índex per detectar canvis induïts després d'una intervenció terapèutica en pacients amb MC amb lesions greus en almenys un dels segments de forma basal, utilitzant l'endoscòpia com a patró de referència (avaluant l'activitat mitjançant l'índex CDEIS).⁽⁹⁰⁾ L'ERM va determinar la curació de les úlceres amb una precisió del 90% i una precisió del 83% per l'avaluació de la remissió endoscòpia. La puntuació de l'índex CDEIS i MaRIA van variar de forma significativa a la setmana 12 de tractament en segments amb curació de les úlceres (basats en les troballes de l'endoscòpia). Els resultats obtinguts amb l'ERM van ser fiables pel diagnòstic de curació mucosa (absència d'úlceres), en canvi, no es van observar canvis significatius en l'índex MARIA en segments amb persistència d'úlceres. Per tant, els autors van concloure que l'ERM avalua la cicatrització de les úlceres amb una alta precisió diagnòstica quan s'usa la colonoscòpia com a tècnica de referència, sent l'índex MaRIA una eina útil i fiable per valorar la resposta terapèutica en pacients amb MC.

L'índex MaRIA va ser derivat i validat en pacients amb MC independentment del seu fenotip. No obstant, la majoria dels pacients inclosos als dos estudis tenien un comportament inflamatori. Erden et al van avaluar la capacitat diagnòstica de l'índex MaRIA en pacients amb fístules entero-entèriques i no van trobar diferències significatives en pacients amb malaltia fistulitzant en comparació amb els altres fenotips.⁽¹⁰⁴⁾

Malgrat l'elevada precisió diagnòstica de l'índex MaRIA per identificar i quantificar la gravetat de les lesions a la MC, aquest índex té una sèrie de desavantatges que s'han de

tenir en compte: el temps que es requereix pel seu càlcul, la necessitat d'utilitzar gadolini, que no té en compte l'extensió de l'afectació ileal (comptabilitza igual un segment curt que un de molt extens), que els segments no inflamats contribueixen a la puntuació total de l'índex i que en pacients amb reseccions d'algun dels segments intestinals produeix una subestimació de la puntuació global. Per tots aquests motius, l'any 2019 es va derivar i validar la versió simplificada de l'índex MaRIA (S-MaRIA).

5.3.2 S-MaRIA (Simplified Magnetic Resonance Index of Activity)

Per simplificar el càlcul de l'índex MaRIA s'ha desenvolupat l'índex sMaRIA. Pel que fa a la metodologia, la versió simplificada es va derivar amb les cohorts originals del estudi de derivació i validació de l'índex MaRIA.^(102,103) Els dos radiòlegs implicats en la lectura de les imatges van fer una avaluació qualitativa binària (present/absent) de totes les troballes en cadascun dels segments avaluats. Van determinar també l'índex MaRIA original i el temps de càlcul emprat per ambdós índexs. Les variables radiològiques amb valor predictiu independent associades a inflamació (tenint en compte l'endoscòpia com a tècnica de referència) van ser: el gruix de la paret intestinal (>3 mm), la presència d'edema mural, d'úlceres i l'afectació inflamatòria del greix perientèric (fat stranding) amb una puntuació dicotòmica (0=absent, 1=present) per cadascuna d'elles. El pes (coeficient) per cadascuna de les variables és d'un punt, excepte les úlceres que puntuen 2. El resultat per pacient és la suma de la puntuació obtinguda a cada segment.⁽¹⁰⁵⁾

sMARIA segment: (1 x gruix paret >3mm) + (1 x edema) + (1 x afectació grassa perientèrica) + (2 x úlceres)

sMARIA (global): Σ sMARIA de tots els segments (va de 0-30 punts)

L'índex sMaRIA té una excel·lent correlació amb l'endoscòpia ($r=0,86$) i amb l'índex MaRIA original ($r=0,93$).

En aquest mateix estudi, els autors van avaluar la capacitat diagnòstica de la versió simplificada per identificar canvis induïts després d'una intervenció terapèutica. Un valor

d'un punt (o més) identifica activitat inflamatòria (per segment) amb una sensibilitat del 90% i una especificitat del 81%. Un valor de 2 (o més) tradueix gravetat, definida per la presència d'úlceres, amb una sensibilitat del 85% i especificitat del 92%. Un valor <1 identifica segments amb curació mucosa amb una sensibilitat del 75% i especificitat del 82%. L'índex sMARIA va detectar els canvis en la gravetat de les lesions en resposta al tractament amb una sensibilitat excel·lent (Ratio de resposta Guyatt: 1,13), i va ser tan fiable com l'endoscòpia per a l'avaluació de la curació de la mucosa.⁽¹⁰⁵⁾

El principal avantatge del sMaRIA respecte l'original és que és més fàcil de calcular i es tarda significativament menys temps en el seu càlcul (4.7 minuts vs 17.1 p<0.001). Un altre avantatge és que un segment normal o ressecat no té influència en el valor global de l'índex donat que no puntua.⁽¹⁰⁵⁾

Una possible limitació és que donat que la màxima puntuació pot ser només de 5 punts, té menys granularitat i per tant, pot ser menys sensible als canvis. No obstant, i com ja s'ha comentat amb anterioritat, l'índex sMaRIA ha demostrat ser precís per detectar canvis en la gravetat de les lesions en resposta al tractament, amb una fiabilitat similar a l'endoscòpia per a l'avaluació de la curació de la mucosa.

L'índex sMaRIA inclou 4 components pel seu càlcul que es poden identificar en seqüències sense utilitzar contrast endovenós. No obstant, en l'estudi original de desenvolupament de l'índex, els radiòlegs tenien accés a les seqüències amb contrast. Per validar les troballes sense utilitzar les seqüències amb contrast, els mateixos autors van realitzar un estudi posterior on reproduïen les mateixes dades de fiabilitat que l'estudi original: sMaRIA ≥ 1 per detecció d'activitat (AUC 0.92) i un sMARIA ≥ 2 per detectar la presència d'úlceres a la colonoscòpia (AUC 0.93).⁽¹⁰⁶⁾

5.3.3 ÍNDEX CLERMONT

Aquest índex es va desenvolupar després de l'índex MaRIA per evitar l'administració de contrast endovenós. Utilitza la mateixa fórmula de l'índex MaRIA original canviant el contrast (RCE) per imatges amb seqüències de difusió (DWI). Té una excel·lent correlació

amb el MaRIA a l'ili ($r = 0,99$) i bona en el còlon ($r=0,80$). Una puntuació superior a 8.4 indica activitat i una puntuació superior a 12.5 punts gravetat.⁽¹⁰⁷⁾

Índex Clermont: $-1.321 \times \text{ADC (mm}^2/2) + 1.646 \times \text{gruix paret} + 8.306 \times \text{úlceres} + 5.613 \times \text{edema}$

5.3.4 ÍNDEX CDMI (Crohn's Disease MRI Index o Índex de London)

El principal avantatge d'aquest índex és la facilitat de càlcul. Inclou el gruix de la paret i l'edema en seqüències en T2 com a paràmetres inflamatoris i s'ha desenvolupat utilitzant l'avaluació histopatològica de l'ili terminal de forma exclusiva (sense incloure el còlon) sense graduar l'activitat de la malaltia. La correlació entre l'índex i l'estàndard de referència va ser baixa ($r=0.4$). Una puntuació de 4.1 indica activitat però no s'han establert punts de tall per definir inflamació greu. Per tant, s'ha vist que és precís pel diagnòstic de l'activitat de la malaltia però no per la quantificació de la gravetat, que és un punt essencial quan es requereix una avaluació de la resposta terapèutica.⁽¹⁰⁸⁾

$\text{CDMI} = 1.79 + 1.34 \times \text{gruix paret} + 0.94 \times \text{senyal T2}$

Paral·lelament, els mateixos autors van desenvolupar l'índex "Extended London" que afegeix 2 valors més a l'índex original que són la hipercaptació parietal i la senyal perimural en T2, que presentaven valors de significació limítrofes en el model de regressió logística que es correlacionava amb les troballes d'activitat histològica. Per tant, l'índex final inclou: la valoració del gruix parietal, el senyal de la paret en T2, el senyal perimural en T2 i la captació mural.⁽¹⁰⁹⁾ No obstant, afegir aquestes dues variables només ofereix un valor marginal al model inicial.

Extended London Índex= $\text{gruix mural} + \text{puntuació mural T2} + \text{senyal perimural T2} + \text{captació de contrast parietal}$

5.3.5 ÍNDEX MEGS

Makanyanga et al⁽¹¹⁰⁾ van utilitzar les mateixes variables descrites en l'índex bàsic CDMI però van dissenyar un índex per intentar reflectir millor l'extensió real de la malaltia. L'avantatge d'aquest índex és que valora tota l'extensió de l'intestí prim i incorpora paràmetres d'afectació extraintestinal. El principal inconvenient és la dificultat del seu càlcul. L'índex MEGS divideix el tracte gastrointestinal en nou segments i es calcula aplicant les següents puntuacions (taula 4):

Taula 4: índex de MEGS⁽¹¹⁰⁾

PUNTUACIÓ PER SEGMENT		
Gruix paret	Grau 0	<3 mm
	Grau 1	3-5 mm
	Grau 2	>5-7 mm
	Grau 3	>7 mm
Senyal mural T2	Grau 0	Normal
	Grau 1	La paret apareix gris fosca en imatges saturades de greix
	Grau 2	La paret apareix gris clara en imatges saturades de greix
	Grau 3	La paret intestinal conté àrees de senyal blanques que s'aproximen al contingut luminal
Senyal Perimural T2	Grau 0	Mesenteri normal
	Grau 1	Augment del senyal
	Grau 2	Petita vora fluida (≤ 2 mm)
	Grau 3	Gran vora fluida (≥ 2 mm)
Captació T1	Grau 0	Normal
	Grau 1	Senyal augmentada però bastant inferior a les estructures vasculars properes
	Grau 2	Senyal augmentada però inferior a les estructures vasculars properes
	Grau 3	Senyal semblant a les estructures vasculars

		properes
Patró de captació T1	Grau 0	No o homogeni
	Grau 1	Mucós
	Grau 2	En capes
	Grau 3	----
Pèrdua de les haustres	Grau 0	Cap
	Grau 1	<1/3 segment
	Grau 2	1/3-2/3 segment
	Grau 3	>2/3 segment
Multiplicació puntuació per segment		
Longitud del segment afectat	X0:	0-5 cm
	X1:	>5-15 cm
	X2:	> 15 cm
Puntuació addicional per pacient:		0: absent
Nòduls limfàtics > 1 cm		1: present
Signe combs		
Abscés		
Fístules		

MEGS total: puntuació per segment x multiplicació puntuació segment (jejú, ili, terminal ili, cec, ascendent, transvers, descendent, sigma i recte) + puntuació addicional per pacient (nòduls limfàtics + signe de comb + abscess + fístula)

La correlació entre l'índex de MEGS i els estàndard de referència utilitzats són: calprotectina fecal ($r=0.46$ ($p<0.001$)), PCR ($r=0.388$, $p<0.002$) i HBI ($r=0.102$, $p=0.4$).⁽¹¹⁰⁾

A la taula 5 es descriu un resum dels principals punts de tall dels índexs radiològics desenvolupats en funció de si detecten activitat inflamatòria o lesions greus.

Taula 5: Resum dels punts de tall dels índexs radiològics descrits

	MALALTIA ACTIVA	MALALTIA GREU
MaRIA (segment)	≥7	≥11
sMaRIA (segment)	≥1	≥2
Clermont (segment)	>8.4	≥12.5
CDMI	4.1	
MEGS	10	

Font: elaboració pròpia

5.3.6 ESTUDIS COMPARATIUS DELS DIFERENTS ÍNDEXS D'ERM DESCRITS

Tielbeek et al⁽¹¹¹⁾ van valorar la variabilitat interobservador i la correlació amb la ileocolonoscòpia de l'índex MaRIA i l'índex CDMI, utilitzant l'índex CDEIS com a estàndard de referència. Quatre radiòlegs experts van fer la lectura de les imatges i el càlcul d'ambdós índexs i els resultats van ser similars entre tots dos ($r=0.74$ pel MaRIA i $r=0.7$ pel CDMI). Ambdós índexs van mostrar una moderada correlació amb el CDEIS ($r=0.51$ pel MaRIA i $r=0.59$ pel CDMI).

Caruso et al. van comparar la precisió diagnòstica de l'índex MaRIA i l'índex Clermont per detectar activitat ileal i van trobar una correlació similar entre ambdós índexs.⁽¹¹²⁾ Rimola et al. van fer una comparació similar obtenint una alta sensibilitat per detectar malaltia activa demostrant una major especificitat de l'índex MaRIA respecte a l'índex Clermont (97% i 78.2%, respectivament).⁽¹¹³⁾

La fiabilitat de l'índex MaRIA, London i Extended London va ser avaluada per 4 radiòlegs experts d'Europa i Nord Amèrica trobant una bona fiabilitat intra i interobservador pels 3 índexs (MaRIA 0.89 i 0.71, London 0.87 i 0.67 i extended London de 0.89 i 0.70 respectivament).⁽¹⁰⁹⁾

Recentment el METRIC trial (estudi prospectiu multicèntric i amb multi-lector d'ERM) ha evidenciat que els índexs sMaRIA, London i "Extended London" tenen una bona sensibilitat però baixa especificitat per detectar activitat inflamatòria a nivell ileal

(considerant les troballes histològiques d'aquest segment com l'estàndard de referència) en pacients amb MC en la pràctica clínica habitual.⁽¹¹⁴⁾

5.3.7 IMPLICACIÓ CLÍNICA DELS ÍNDEXS D'ERM PER AVALUAR LA RESPOSTA TERAPÈUTICA

Valorar la resposta als tractaments és clau en pacients amb MC per garantir tant la seguretat com l'eficàcia de les intervencions terapèutiques. Com ja s'ha comentat amb anterioritat, aquestes decisions no es poden basar en paràmetres clínics i/o biomarcadors exclusivament donada la baixa correlació d'aquests amb la presència/gravetat de les lesions, motiu pel qual, aquesta avaluació s'ha de fer amb eines més objectives, precises i fiables. L'ileo-colonoscòpia, en aquest escenari clínic, té una sèrie de limitacions. En primer lloc, només proporciona informació sobre l'estat de la mucosa i no permet avaluar el component transmural ni perientèric de la malaltia, el qual sabem que té un pes important en la càrrega inflamatòria d'aquesta entitat. D'altra banda, en una proporció significativa de pacients pot ser incompleta, bé sigui per dificultats tècniques o per la presència d'estenosis i/o per una preparació intestinal insuficient. Sense oblidar que és una exploració invasiva i mal tolerada en molts pacients.⁽¹¹⁵⁾ En aquest sentit, l'ERM presenta un alt valor en la monitorització dels pacients amb MC. A continuació es resumeixen els resultats dels estudis que han avaluat l'ERM en l'avaluació de la resposta terapèutica en pacients amb MC:

Ordás et al⁽⁹⁰⁾ van examinar la capacitat de l'índex MaRIA per identificar la curació de lesions greus (úlceres) i la curació mucosa després d'una intervenció terapèutica. La precisió diagnòstica pel diagnòstic de la curació de les úlceres (MaRIA <11) va ser del 90% i de la curació mucosa (MaRIA <7) del 83%, demostrant que l'índex MaRIA és un índex vàlid, sensible i fiable per valorar la resposta al tractament en pacients amb MC. La seva versió simplificada (sMaRIA) ha demostrat ser també un índex sensible i vàlid en aquest escenari clínic, detectant amb precisió els canvis en la gravetat de les lesions en resposta al tractament sent tan fiable com l'endoscòpia per a l'avaluació de la curació mucosa.⁽¹⁰⁵⁾

En el mateix sentit, Stoppino et al⁽¹¹⁶⁾ van avaluar la capacitat de resposta de l'índex MaRIA al tractament amb inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (anti-TNF α) i la correlació amb l'endoscòpia. Els autors van identificar canvis significatius en el valor de l'índex MaRIA abans i després del tractament amb una correlació significativa amb l'índex

SES-CD endoscòpic (SES-CD $14,7 \pm 8,9$ basal vs $4,4 \pm 4,6$ a setmana 26, $p < 0.001$; índex MaRIA $41,1 \pm 14,8$ basal vs $32,8 \pm 11,7$ a setmana 26, $p < 0.001$).

Prezzi et al. van caracteritzar la resposta de l'índex MEGS als fàrmacs anti-TNF α . Els autors van observar un canvi significatiu en els pacients responedors però no en els no-responedors amb una correlació moderada amb l'activitat clínica, que va ser l'estàndard de referència usat en la comparació ($r = 0.53$; $p < 0.001$).⁽¹¹⁷⁾

Buisson et al.⁽¹¹⁸⁾ van avaluar de forma prospectiva la capacitat dels índexs MaRIA i Clermont per predir la remissió endoscòpica en pacients tractats amb fàrmacs anti-TNF α , categoritzant la resposta en base a la presència o no d'úlceres a l'endoscòpia. Considerant un punt de tall de l'índex MaRIA >7 i de l'índex Clermont > 8.4 , van demostrar una capacitat per detectar úlceres del 73.9% i 74.0%, amb una sensibilitat del 82.1% i 81.3% i un valor predictiu negatiu del 82.1% i 82.4%, respectivament. La sensibilitat per detectar úlceres profundes (MaRIA >11 i Clermont >12.5) va ser del 90.9% pels dos índexs amb una especificitat del 82.0% i 80.0%, respectivament. L'ERM va predir la remissió mucosa amb una especificitat del 85.3% i un valor predictiu negatiu del 85.3% per l'índex MaRIA (MaRIA <7) i una especificitat del 88.2%, amb un valor predictiu negatiu del 85.7% per l'índex Clermont (Clermont <8.4).

Takenaka et al.⁽¹¹⁹⁾ van avaluar de forma prospectiva la utilitat de l'índex MaRIA per detectar la curació de lesions a l'intestí prim utilitzant l'enteroscòpia com a tècnica de referència. Els autors van demostrar que la curació de les úlceres per ERM (MaRIA <11) té una alta precisió diagnòstica (90,9%; IC 95%: 87,9-93,2%) per a l'avaluació de la curació endoscòpica.

Danese et al.⁽¹²⁰⁾ van avaluar prospectivament, en el context d'un assaig clínic fase 3, la correlació entre l'endoscòpia i l'ERM dels canvis induïts pel tractament amb vedolizumab a les 26 i 52 setmanes en pacients amb MC identificant una bona correlació entre ambdues tècniques ($r=0.74$).

Un altre aspecte que ha estat avaluat és la capacitat de l'ERM per valorar els canvis al tractament amb anti-TNF α respecte la inflamació transmural. En aquest sentit, Tielbeek i col·laboradors van observar que l'índex CDMI és capaç de reflectir aquesta resposta donat que l'índex millora en els segments responedors sense identificar canvis en els no responedors (inflamació transmural 5.19 a 3.12 $p < 0.001$ vs 5.55 a 5.92 $p = 0.49$).⁽¹²¹⁾

Finalment, Rimola et al⁽¹²²⁾ van comparar, en un estudi prospectiu amb 89 pacients que havien iniciat tractament amb fàrmacs biològics, la capacitat de l'ADC de detectar curació de lesions greus a les 46 setmanes comparat amb l'índex MaRIA i amb l'endoscòpia. Tot i que l'ADC presentava una àrea sota la corba ROC del 0.87 en la detecció de la curació de les lesions amb MaRIA basals >11, l'índex MaRIA va mostrar ser superior a l'ADC per a la detecció de la curació d'úlceres endoscòpiques (0.94 vs 0.84; $p > 0.001$).

5.3.8 AVALUACIÓ DEL DANY INTESTINAL EN LA MC

El curs crònic i progressiu de la MC es caracteritza per provocar un dany estructural a la paret intestinal que a dia d'avui, amb els tractaments disponibles (dirigits principalment al control de la inflamació, sense eficàcia respecte el component fibròtic de la malaltia), és irreversible. Per aquest motiu, una proporció elevada de pacients requereix tractament quirúrgic durant el curs de la malaltia, ja sigui per control de l'activitat inflamatòria refractària al tractament mèdic o per l'aparició de complicacions que ja comporten un dany estructural establert, com són les complicacions estenosants i/o fistulitzants.⁽¹²³⁾ Prevenir aquesta progressió de la malaltia és un dels objectius terapèutics no coberts actualment havent esdevingut el concepte de dany intestinal un nou paradigma en la MC. Poder quantificar el dany intestinal causat per la pròpia malaltia d'una forma objectiva és crucial per poder desenvolupar noves estratègies de tractament. Amb aquesta finalitat s'ha desenvolupat i validat un índex per avaluar el dany intestinal associat a la progressió de la MC, anomenat Índex de Lémann (IL).⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ Aquest índex consisteix en un sistema de puntuació basat en l'avaluació integral de la MC tenint en compte tota l'extensió del tub digestiu, dividint-lo en 4 òrgans: (1) tracte digestiu superior, (2) intestí prim, (3) còlon i (4) anus. En cadascun d'aquests òrgans s'avalua la presència de lesions estenosants i penetrants a partir de proves d'imatge (endoscòpia i ERM). Per cada tipus de lesió (estenasant/penetrant) s'aplica una escala de puntuació (0: absència de lesió, 1: lleu, 2: moderada, 3: greu). A més, a cada òrgan es té en compte els centímetres ressecats per cirurgies prèvies. El valor de l'IL va des de zero (corresponent a l'absència de dany) fins a un valor teòric màxim corresponent a la resecció complerta de tot el tracte gastrointestinal. Inclou una valoració global i un índex específic per a cada òrgan i per cada sub-índex

(resecció quirúrgica, lesions estenosants i lesions penetrants). A les taules 6 i 7 es presenta de forma detallada com es fa el càlcul de l'ÍL (per òrgans i segments).

Taula 6: Taula per calcular l'índex de Lémann⁽¹²⁶⁾

Segment i òrgan	RESECCIÓ	LESIONS ESTENOSANTS				LESIONS PENETRANTS				ÍNDEX
	% *	Grau 1	Grau 2	Grau 3	ÍNDEX	Grau 1	Grau 2	Grau 3	ÍNDEX	
Esòfag					0				0	0
Estómac					0				0	0
Duodè					0				0	0
TRACTE DIGESTIU SUPERIOR (sum dels segments/ 3)										0,0
Intestí prim 1					0				0	0
Intestí prim 2					0				0	0
Intestí prim 3-20					0				0	0
INTESTÍ PRIM (sum dels segments/ 20)					0,0				0,0	0
Cec					0				0	0
Còlon ascendent					0				0	0
Còlon transvers					0				0	0
Còlon descendent					0				0	0
Sigma					0				0	0
Recte					0				0	0
Còlon/recte (sum dels segments/ 6)					0,0				0,0	0
Anus					0				0	0
Anus (1 segment)										0,0

subescala estenosant					0,0					
Subescala fistulitzant									0,0	
ÍNDEX DE LÉMANN										0

Taula 7: graduacions dels sub-índex estenosant i fistulitzant per al càlcul de l'IL⁽¹²⁶⁾

TRACTE DIGESTIU SUPERIOR	RESECCIÓ QUIRÚRGICA	LESIONS ESTENOSANTS (0-3)	LESIONS PENETRANTS (0-3)
0	-	Normal	Normal
1	-	ERM o TC: gruix paret < 3mm o augment captació parietal sense dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: úlceres superficials
2	Bypass o estricturoplastia	Endoscòpia: estenosis franquejable ERM o TC: gruix mural ≥3 mm o estratificació mural sense dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: úlceres profundes ERM o TC: úlceres profundes transmursals
3	Resecció	Endoscòpia: estenosis infranquejable ERM o TC: estenosi amb dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: fístula ERM o TC: flegmó o qualsevol tipus de fístula
INTESTÍ PRIM		LESIONS ESTENOSANTS (0-3)	LESIONS PENETRANTS (0-3)
0	-	Normal	Normal
1	-	ERM o TC: Gruix mural <3 mm sense dilatació pre-estenòtica	
2	Bypass o estricturoplastia	ERM o TC: Gruix mural ≥3 mm sense dilatació pre-estenòtica	Úlceres profundes transmursals
3	Resecció (segments de 20 cm)	ERM o TC: Estenosi amb dilatació pre-estenòtica	Abscés o fístula
CÒLON/RECTE		LESIONS ESTENOSANTS (0-3)	LESIONS PENETRANTS

			(0-3)
0	-	Normal	Normal
1	-	ERM o TC: gruix mural ≥ 3 mm o estratificació mural sense dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: úlceres superficials
2	Ostomia, Bypass o estricturoplastia	ERM o TC: Gruix mural ≥ 3 mm sense dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: úlceres profundes ERM o TC: úlceres transmursals
3	Resecció (segments de 20 cm)	ERM o TC: Estenosi amb dilatació pre-estenòtica	Endoscòpia: fístula ERM o TC: flegmó o qualsevol tipus de fístula
ANUS		LESIONS ESTENOSANTS (0-3)	LESIONS PENETRANTS (0-3)
0	-	Normal	Normal
1	Cirurgia de reconstrucció, flap, posada a pla d'una fístula o obertura del trajecte fistulós.	Exploració física: sub-estenosis	Exploració física: úlcera anal ERM o TC: fístula simple
2	Cirurgia major amb lesió d'esfínters Estoma derivatiu temporal	Exploració física: estenosis franquejable	Exploració física: múltiples fistules ERM o TC: fístula complexa, múltiples fistules o qualsevol tipus amb abscess > 1 cm
3	Estoma definitiu Proctectomia	Exploració física: estenosis infranquejable	Exploració física: desestructuració del teixit anal i perianal ERM o TC: Supuració anal i perianal, abscess en ferradura

S'ha determinat un valor de tall de 4.8 punts per definir dany intestinal i un augment de >0.3 punts com a indicador de progressió del dany intestinal.⁽¹²⁷⁾ Per altra banda, també s'ha demostrat que certs components del dany intestinal poden ser reversibles sota tractament amb fàrmacs anti-TNF α (com les úlceres, les estenosis o les fistules) i que aquests fàrmacs poden prevenir la progressió del dany intestinal.⁽¹²⁸⁾ Un estudi liderat per Fiorino et al.⁽¹²⁷⁾ va avaluar 30 pacients amb MC que iniciaven fàrmacs anti-TNF α amb un seguiment prospectiu durant un període de 32 mesos trobant que aquest tractament prevenia la progressió del dany intestinal. Un altre estudi de Ribaldone et al.⁽¹²⁹⁾ va avaluar retrospectivament 91 pacients amb MC (31 tractats amb adalimumab i 60 amb azatioprina) durant 12 mesos, confirmant que el grup de pacients tractat amb adalimumab tenia menys progressió del dany respecte al grup de pacients tractats amb azatioprina. Un estudi del mateix grup d'investigadors que va desenvolupat l'IL va avaluar el valor pronòstic de l'IL i de l'índex MaRIA en pacients amb diagnòstic recent de MC. Les conclusions de l'estudi van ser que l'IL podia predir el risc de cirurgia (HR: 1.11, p<0.001) i risc d'hospitalització per complicacions de la malaltia (HR: 1.08, p< 0.001), mentre que el MaRIA no tenia valor predictiu en aquest sentit.⁽¹³⁰⁾

5.4 OBJECTIUS DEL TRACTAMENT EN LA MC

L'objectiu global del tractament és controlar la inflamació. Donada la complexitat de la malaltia és difícil valorar la seva càrrega inflamatòria total i a vegades està condicionat per la pròpia evolució, la resposta als tractaments, l'edat o les comorbiditats associades. Els objectius del tractament en la MC han canviat significativament en els últims anys, tant a curt com a llarg termini. Actualment no només es busca controlar els símptomes, sinó també intentar canviar el curs de la malaltia, aconseguint una remissió més profunda en estadis inicials per poder prevenir així el dany intestinal.⁽¹³¹⁾ Per això s'han contemplat estratègies de tractament precoç amb l'objectiu de prevenir el desenvolupament de complicacions, entenent que els primers 2 anys des del diagnòstic de la malaltia existeix una finestra d'oportunitat on els fàrmac biològics han demostrat una major eficàcia, pel que iniciar aquests tractaments durant aquest període de temps ajudaria a prevenir la progressió de la malaltia.⁽¹³²⁾

La resposta simptomàtica, entesa com una milloria significativa dels símptomes, no es considera avui en dia un objectiu únic, donat que la resolució dels símptomes pot no anar associada a la milloria/remissió de les lesions intestinals. Per aquest motiu es necessita fer una avaluació objectiva, amb biomarcadors i/o tècniques d'imatge, de la resposta inflamatòria per tal d'optimitzar la presa de decisions. A la pràctica clínica habitual no resulta fàcil fer exploracions endoscòpiques de forma repetida donat que el grau d'acceptació per part dels pacients d'aquesta prova no és massa bona. En aquest sentit, l'ús de biomarcadors com la PCR o la calprotectina fecal, aporten informació complementària del component inflamatori de la malaltia i ajuden a fer una monitorització més acurada de la resposta als tractaments. Aquesta estratègia de seguiment va ser avaluada a l'estudi CALM el qual va evidenciar que l'ús dels biomarcadors per la presa de decisions en relació a l'optimització del tractament, en comparació amb els símptomes de forma exclusiva, es correlaciona amb taxes superiors de curació mucosa després de 48 setmanes de tractament (46% vs 30%: risk difference, 16.1 % [95% CI, 3.9%-28.3%]: p=0.010).⁽⁹¹⁾

La curació mucosa és un dels principals objectius terapèutics proposats en la pràctica clínica. Els pacients que aconsegueixen la curació mucosa tenen una probabilitat 3 vegades superior de mantenir la remissió clínica a llarg termini⁽¹³³⁾ i un risc 2 vegades menor de

recaiguda després de la interrupció del tractament.⁽¹³⁴⁾ També s'ha associat amb taxes més altes de remissió lliure de corticoides i menys risc d'hospitalització i cirurgia.⁽¹³⁵⁾

Tot i així, donada l'afectació transmural de la malaltia, l'avaluació exclusiva de la mucosa mitjançant l'endoscòpia no reflecteix la totalitat de la càrrega inflamatòria ni les complicacions associades, fets que tenen una clara implicació pronòstica. El consens STRIDE-II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) recomana com a un objectiu terapèutic clar en la MC assolir la remissió clínica i endoscòpica. Si bé la curació transmural no es defineix com a un objectiu formal sinó com un objectiu terapèutic d'interès, sí es recomana avaluar-la com a mesura de curació profunda. Aquest concepte està emergent com a un nou objectiu terapèutic.⁽¹³⁶⁾ No obstant, a dia d'avui no existeixen definicions de curació transmural que hagin estat formalment validades, i les que s'han utilitzat als diferents estudis que l'han avaluat han estat heterogènies. La definició més emprada ha estat la normalització del gruix de la paret intestinal en qualsevol segment prèviament inflammat, l'absència de captació de contrast i l'absència de complicacions.⁽¹³⁷⁾ Estudis recents han evidenciat que els pacients que aconsegueixen la curació transmural per ERM tenen un millor pronòstic que els pacients que només aconsegueixen la curació mucosa.^(119,138,139) En aquest sentit una combinació de curació mucosa i curació transmural (definit com curació profunda) presenta un millor pronòstic amb menys risc de recidiva clínica o biològica, d'hospitalització, de cirurgia o d'intensificació del tractament respecte aquells pacients que només aconsegueixen curació mucosa.⁽¹⁴⁰⁾

La monitorització endoscòpica i radiològica i ajustar el tractament en base a les troballes d'aquestes proves s'associa a un major benefici, com ja es va demostrar a l'estudi SONIC,⁽¹⁰⁰⁾ respecte a quan el tractament s'indica en base als símptomes de forma exclusiva. Per tant, actualment es recomana la monitorització més precisa de la malaltia en base a biomarcadors i/o proves d'imatge per assegurar un bon control de l'activitat inflamatòria. En aquest sentit, la ECCO recomana valorar la resposta clínica i analítica al tractament en la MC a les 12 setmanes després d'iniciar-lo i una valoració endoscòpica i/o radiològica (transmural) en els 6 mesos posteriors a l'inici del tractament. A més, la valoració endoscòpica o per imatge s'hauria de considerar sempre en cas de recidiva, activitat clínica persistent, o abans de valorar qualsevol canvi de tractament.⁽³⁾

Tot i els diferents tractaments disponibles actualment no disposem de biomarcadors que ajudin a predir una resposta favorable als fàrmacs, pel que és necessari identificar marcadors predictors de resposta al tractament per poder prendre decisions més personalitzades i cost-efectives.

Per altra banda, poder avaluar i mesurar el dany intestinal ha esdevingut un nou paradigma dins la MC. Tot i que encara no es considera un objectiu terapèutic formal, cada cop hi ha més evidència que el posiciona com a una eina de monitorització pels pacients amb MC per tal de prevenir aquesta progressió.

6. HIPÒTESIS

Els fàrmacs anti factor de necrosis tumoral alfa han demostrat efectivitat en el tractament de la malaltia de Crohn. Tot i així, un 30% dels pacients no responen al tractament des de l'inici i fins un 50% perden la resposta durant el seu ús. L'entero-ressonància magnètica és una eina fiable per a valorar la resposta als fàrmacs anti factor de necrosis tumoral alfa en pacients amb malaltia de Crohn. Identificar factors predictors de resposta radiològica permetria seleccionar millor els pacients candidats a rebre'ls optimitzant així la seva eficàcia.

L'índex Simplified Magnetic Resonance Index of Activity és un índex desenvolupat per quantificar l'activitat inflamatòria per entero-ressonància magnètica en pacients amb malaltia de Crohn. En el seu desenvolupament es van utilitzar seqüències amb contrast. Poder calcular-lo sense la necessitat de contrast, sense comprometre la seva validesa i fiabilitat, aportaria un benefici pràctic i de seguretat pels pacients.

L'índex de Lémann s'ha desenvolupat per mesurar el dany intestinal en pacients amb malaltia de Crohn. Caracteritzar la progressió del dany intestinal a llarg termini, mitjançant els canvis en l'índex de Lémann, podria ajudar a identificar factors de risc de progressió.

7. OBJECTIUS DELS TREBALLS DE TESI

1. Identificar factors predictors de curació a les 46 setmanes de lesions inflamatòries greus en base a les troballes basals de l'entero-ressonància magnètica en pacients amb malaltia de Crohn tractats amb fàrmacs anti factor de necrosis tumoral alfa.

Els objectius secundaris van ser determinar els factors predictius de curació de les lesions inflamatòries greus en tots els segments en un anàlisi per pacient i determinar si els canvis aconseguits durant el període d'inducció predeien la curació de les lesions inflamatòries a la setmana 46 de tractament.

2. Comparar la precisió diagnòstica de l'índex Simplified Magnetic Resonance Index of Activity calculat amb i sense seqüències amb contrast endovenós per determinar la resposta als fàrmacs biològics en pacients amb malaltia de Crohn.

3. Caracteritzar la progressió del dany intestinal a llarg termini (>5 anys) en pacients amb malaltia de Crohn basat en els canvis de l'índex de Lémann i establir quins components de l'índex són els principals determinants d'aquesta progressió per identificar factors de risc de progressió del dany intestinal.

8. MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS DEL TREBALL DE TESI

7.1 ARTICLE 1:

Títol: Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease.

Resum de l'article: la identificació de predictors de resposta terapèutica és clau en la medicina personalitzada. L'objectiu de l'estudi és identificar factors predictors de curació a llarg termini de lesions inflamatòries greus basades en les troballes de l'EMR en pacients amb MC tractats amb fàrmacs inhibidors del TNF- α . Per això vam dissenyar un estudi longitudinal, prospectiu i unicèntric en pacients amb MC clínicament activa que iniciaven tractament amb un fàrmac anti-TNF α amb almenys un segment intestinal amb lesions inflamatòries greus detectades per ERM (MaRIA del segment ≥ 11). Les dades de l'ERM es van obtenir de forma basal, a la setmana 14 i 46 de tractament. L'objectiu principal de l'estudi va ser avaluar la curació de totes les lesions inflamatòries greus en cada segment intestinal (MaRIA < 11). L'objectiu secundari va ser la curació de totes les lesions inflamatòries greus en un anàlisi per pacient. Es van incloure 58 pacients amb un total de 86 segments intestinals amb lesions inflamatòries greus de forma basal. A la setmana 46 de tractament es va observar una curació de les lesions greus en 51/86 (59.3%) dels segments i una curació completa de les lesions inflamatòries en tots els segments en 28/58 (48.6%) dels pacients. L'anàlisi multivariant va trobar com a factor predictiu negatiu de curació a llarg termini la localització ileal (a diferència de la colònica (OR 0.00 [0.00-0.56] $p=0.002$) i la hipertròfia del greix perientèric (OR 0.00) [0.00-0.57] $p=0.001$). La persistència d'una puntuació MaRIA del segment > 10.6 a la setmana 14 va ser un factor predictor negatiu de curació a la setmana 46 (0.3 [0.04-0.38]; $p<0.001$).

Com a conclusió podem dir que en els pacients amb MC, l'absència d'hipertròfia del greix perientèric detectat a l'ERM basal i la localització colònica de les lesions inflamatòries són factors clínics predictors de curació a llarg termini en pacients sota tractament amb fàrmacs anti-TNF α .



Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease

Jordi Rimola^{1,2} | Agnès Fernández-Clotet^{2,3} | Nunzia Capozzi^{1,4} |
Sònia Rojas-Farreras⁵ | Ignacio Alfaro^{3,6} | Sonia Rodríguez¹ | Maria-Carme Masamunt^{3,7} |
Elena Ricart^{2,3,7,8} | Ingrid Ordás^{2,3,7,8} | Julian Panés^{2,3,7,8}

¹Radiology Department IBD Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

³Gastroenterology Department, IBD Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Radiology Department, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

⁵Statistician Freelance, Barcelona, Spain

⁶Gastroenterology Department, Hospital regional de Concepción, Concepción, Chile

⁷Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁸University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Jordi Rimola, IBD Unit, Radiology Department, Hospital Clínic Barcelona, C/ Villarroel, 170 08036 Barcelona, Catalonia, Spain.
Email: jrimola@clinic.cat

Funding

This work was partially supported by a grant from Instituto de Salud Carlos III (grant number PI16/00721) and by grant from Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, No. 2015PG-IBD005.

Summary

Background: Identifying predictors of therapeutic response is the cornerstone of personalised medicine.

Aim: To identify predictors of long-term healing of severe inflammatory lesions based on magnetic resonance enterography (MRE) findings in patients with Crohn's disease (CD) treated with tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors.

Methods: This prospective longitudinal single-centre study included patients with clinically active CD requiring treatment with TNF- α inhibitors with at least one intestinal segment with a severe inflammatory lesion detected by MRE (segmental MaRIA ≥ 11). MRE data were obtained at baseline, and at weeks 14 and 46. The primary endpoint was healing of severe inflammatory lesions (MaRIA < 11) in each segment. The secondary endpoint was healing of all severe inflammatory lesions on a per-patient analysis.

Results: We included 58 patients with 86 intestinal segments with severe inflammatory lesions. At week 46, healing of severe lesions was found in 51/86 (59.3%) segments, and complete healing of inflammatory lesions in all segments was found in 28/58 (48.6%) patients. Multivariable analysis found baseline-negative predictors of long-term healing of severe inflammation were ileal (as opposed to colonic location) (OR 0.00, [0.00-0.56] $P = 0.002$) and presence of creeping fat on MRE (OR 0.00 [0.00-0.57] $P = 0.001$). Persistence of segmental MaRIA score > 10.6 at week 14 was a negative predictor of healing at week 46 (OR 0.3 [0.04-0.38]; $P < 0.001$).

Conclusion: In patients with CD, the absence of creeping fat detected at baseline MRE and location of severe inflammatory lesions are clinically relevant predictors of long-term healing of severe inflammation under treatment with TNF- α inhibitors.

1 | INTRODUCTION

In the era of biological drugs, healing of severe endoscopic lesions has become a key therapeutic objective in Crohn's disease (CD) as achieving this goal is associated with improved long-term clinical outcomes, including higher rates of sustained clinical remission, decreased hospitalisation requirements and reduced need for surgery.¹

Ileocolonoscopy requires bowel preparation and sedation or anaesthesia, and it also involves a small risk of complications, including bowel perforation. Moreover, in patients with active CD, the right colon can be reached in 90% of ileocolonoscopy examinations, but the terminal ileum is reached in only 72%-90%.²⁻⁵ Finally, because CD is a transmural disease, endoscopic inspection of the mucosa alone cannot provide a complete assessment of all lesions. Both ileocolonoscopy and clinical assessment have a low sensitivity for the detection of penetrating complications (eg intra-abdominal fistulas and abscesses).^{6,6-8}

Cross-sectional imaging enables the assessment of transmural lesions and extramural complications, providing additional information to complement ileocolonoscopy.

Recent studies exploring the role of magnetic resonance enterography (MRE) as a tool for detecting the response to treatment with TNF- α inhibitor agents and/or corticosteroids⁹⁻¹⁵ found good agreement between ileocolonoscopy and MRE for assessing response after induction treatment. Moreover, recent evidence suggests that patients achieving mural healing on computed tomography enterography¹⁶ or MRE have better long-term outcomes than patients achieving mucosal healing on endoscopy.^{11,15,16} Although these findings need to be confirmed in further studies, they support the notion that transmural healing of severe intestinal inflammation on MRE might be a preferable therapeutic objective.

Among patients with CD, the response to tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitor therapy varies; less than 30% of those starting this treatment achieve long-term remission. Although various baseline clinical predictors of response have been reported,¹⁷⁻¹⁹ the magnitude of their effect is small and insufficient to guide therapeutic decisions. Other studies focusing on endoscopic response found that detecting an early response may predict sustained remission.²⁰⁻²² However, predictive factors that can be identified before therapeutic decisions would be more useful, enabling individualised treatment. To our knowledge, no prospective observational studies have been specifically designed to identify MRE-based predictors of response and long-term remission to TNF inhibitors.¹

The primary aim of this study was to identify predictors on pre-treatment MRE findings associated with long-term therapeutic success defined as absence of severe active inflammation on MRE at week-46 of TNF- α inhibitor treatment, at both segment-level and patient-level analysis. A secondary aim was to determine whether changes achieved during the induction period predict healing of severe inflammatory lesions at week 46.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Study design and patients

Patients were recruited for this prospective observational study from January 2013 to January 2018. Patients with CD planned for TNF- α inhibitor treatment in our inflammatory bowel disease unit during this period were invited to participate in the study, which aimed to identify biomarkers useful for clinical management in patients with inflammatory bowel disease treated with biologic therapies.

The study was approved by the local ethics committee and was performed following the European Medicines Agency good clinical practice guidelines (CMPM/ICH/135/95, July 2002). All patients provided written informed consent before inclusion.

Patients were treated according to accepted clinical practice guidelines²³ and were systematically followed up to monitor the response to treatment response and possible adverse effects.

2.2 | Inclusion and exclusion criteria

We included patients with (a) confirmed diagnosis of CD, (b) clinically active luminal CD with severe inflammation in at least one segment of the colon and/or terminal ileum on MRE (segmental MaRIA \geq 11), (c) clinical indication for TNF- α inhibitors for induction of remission and (d) MRE before and 46 weeks after starting treatment with TNF- α inhibitors.

We excluded patients with formal contraindications for TNF- α inhibitor therapy, intolerance or contraindications for MRE, or not willing to provide informed consent.

2.3 | MRE-based endpoints and definitions

The primary endpoint was healing of severe inflammation detected by MRE. Severity of inflammatory CD lesions was graded according to MaRIA score definitions.^{21,24} A segmental MaRIA \geq 11 indicates the presence of severe inflammation and has a high predictive value for ulcers at endoscopy; this cut-off has been validated in various studies.^{11,24,25} Therapeutic response was defined as post-treatment segmental MaRIA <11 in segments with baseline scores \geq 11.⁹ To increase the validity of MRE parameters to predict long-term healing, we performed a sensitivity analysis redefining healing as post-treatment segmental MaRIA <11 plus a reduction of at least 5 points in segments with baseline scores \geq 11. Six segments were analysed: rectum, sigmoid colon, descending colon, transverse colon, ascending colon and terminal ileum (distal 15 cm of the small intestine). At the patient level, MRE-based healing was defined as post-treatment MaRIA <11 in all intestinal segments (Table S1).

2.4 | Magnetic resonance enterography

Patients underwent MRE at baseline and at weeks 14 and 46 of treatment on one of two scanners (Siemens 1.5T Aera or 3T Vida Siemens AG) following a 6-hour fast and the ingestion of 1000-1500 mL (depending on patients' tolerability) of diluted 2.5% mannitol solution. No rectal enema was administered for MRE examinations. Patients underwent all examinations on the same scanner. Routine scanning included coronal T2-weighted free inversion with steady-state precession images, coronal and axial half-Fourier turbo spin-echo (HASTE) images without fat saturation, and axial HASTE images with fat saturation, followed by axial diffusion-weighted images obtained with b-values of 50, 400 and 800 s/mm² from which ADC maps were automatically calculated. After intravenous injection of 20 mg hyoscine butylbromide, pre-contrast fat-saturated T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) slices (1.6-2.4 mm thick) were acquired, followed by intravenous injection of 0.1 mL/kg body weight of gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma) and acquisition of further fat-saturated T1-weighted VIBE slices acquired in the coronal plane 70 seconds after injection and in the axial plane 180 seconds after injection.

2.5 | MRE data collection

We measured the following MRE parameters for each segment: maximum bowel wall thickness (in mm), relative contrast enhancement in the enteric phase (measured as a percentage of gain of enhancement of enteric phase compared to pre-contrast), presence of oedema (high signal intensity on fat-saturated T2-weighted images), presence of ulcerations, presence of fat stranding (increased signal and/or enhancement on perienteric fat surrounding the bowel and blurring the intestinal boundaries), presence of creeping fat (hypertrophy of the mesenteric fat surrounding the bowel and unequivocally displacing surrounding bowel), presence of enlarged lymph nodes (>5 mm), presence of strictures (defined as wall thickening >3 mm, luminal narrowing >50% and pre-stenotic dilation > 3 cm) and presence of associated fistulas or sinus tract and abscesses or tissue phlegmons. For the definition of lesions detected by MRE, we followed the recent consensus of the Society of Abdominal Radiology.²⁸ We determined the MaRIA² and simplified MaRIA (sMARIA) scores for each segment using the previously described formulas.²⁹

Two expert radiologists with experience in MRE (JR and NC) independently read the images in chronological order. Both recorded qualitative variables, reaching a consensus about discrepancies. Only one (JR) determined and recorded the quantitative variables.

2.6 | TNF- α inhibitor treatment

TNF- α inhibitor therapy consisted of either 5 mg/kg infliximab at week 0, week 2 and week 6 for induction followed by 5 mg/kg infliximab every 8 weeks for maintenance or 160 mg adalimumab at

week 0 and 80 mg at week 2 for induction followed by 40 mg every 2 weeks for maintenance. Treatment was intensified reactively on documentation of loss of clinical response with objective evidence of active disease (increased faecal calprotectin or CRP or presence of endoscopic lesions) and drug levels below recommended thresholds (infliximab <3 μ g/mL, adalimumab <7 μ g/mL).

2.7 | Statistical analysis

No formal sample-size calculation was performed. Continuous variables are expressed as medians and interquartile ranges. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. Analyses were performed according to the intention-to-treat principle including all recruited patients; patients dropping out of the study during follow-up due to surgical resection and those who switched to other biological drugs before week 46 were classified as non-responders.

We used the Mann-Whitney U to compare continuous variables and Fisher's exact test to compare discrete variables. Generalised mixed models with patient fitted as random effects were used to determine which pre-treatment MRE variables could predict healing of severe inflammatory lesions at week 46. The best subset model approach was used to find the best model that fit the data using the 12 initials predictors pre-defined. Additional regression analyses were done to analyse only those patients with terminal ileum and with overall sample, the latter, at patient level. For this analysis, logistic regression was used, first fitting univariate models and then searching for the one that best fit the data by using the stepwise approach. For the segment-level analysis, the dependent variable was "healing of severe inflammatory lesions", defined as MaRIA <11 at week 46 on segments with pre-treatment MaRIA \geq 11. To increase the robustness of the predictive model, we also performed an additional sensitivity analysis at segment level considering the dependent variable "healing of severe inflammatory lesions" redefined as MaRIA <11 at week 46 plus a reduction of at least 5 points in MaRIA score compared to baseline. For the patient-level analysis, the dependent variable was "healing of all severe inflammatory lesions in all segments", defined as MaRIA <11 at week 46 in all segments. Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were described for univariable and multivariable models.

Interobserver agreement between paired evaluations of MR by two radiologists (JR and NC) was performed through kappa statistics for comparisons of qualitative variables (presence of ulcers, fat stranding, creeping fat, fistulas and enlarged lymph nodes).

Statistical significance was set at $P < 0.05$ when test was analysed. We used SPSS V.23 for all descriptive analyses and R V.3.6.1 for all modelling analyses. To calculate the OR, we have used the function "Glmr" included in "lme4" package. The multi-fold cross validation we done after creating a function to generate the different iterations, the OR and their corresponding CI.

All models were validated using a multi-fold cross-validation (10 times 5-fold cross validation) approach, accuracy (percentage of correct classification) and area under the ROC curve (AUC, index

of discrimination) values are described for each final multivariable model.

3 | RESULTS

3.1 | Patients

Figure 1 is a flowchart of the study. Between January 2013 and June 2018, 82 patients met the inclusion criteria; 17 declined to participate and 7 were excluded for other reasons (4 failed to attend clinical visits, 1 moved to another institution, 1 stopped treatment because of immunogenicity and 1 died of causes unrelated to CD). Thus, 58 patients with a total of 86 intestinal segments with segmental MaRIA ≥ 11 were included in the analyses, 31 (53.4%) patients were treated with infliximab and 27 (46.6%) with adalimumab; drug choice was mainly determined by patient preference. One of these underwent resection before week 14; thus, 57 (98.3%) patients completed the 14-week induction therapy, but 5 of them did not undergo MRE examination at week 14. A total of 53 (91.3%) patients completed the 46-week treatment, and all underwent MRE examination at week 46; three patients underwent resection between week 14 and week 46 and one patient switched to ustekinumab before week 46. Therefore, week-14 MRE studies were available for 52 patients and week-46 MRE studies were available for 53. The 5 patients without week-46 MRE studies were imputed as non-responders.

Table 1 summarises patients' demographic and baseline clinical data and their associations with outcomes. Table 2 provides detailed information on the MRE characteristics of the 86 intestinal segments included in the study and their associations with outcomes.

Interobserver agreement in the evaluation of MRE lesions was good. Kappa indices demonstrated substantial agreement for presence of fat stranding 0.68 ($P < 0.001$), lymph nodes 0.77 ($P = 0.000$), presence of creeping fat 0.73 ($P = 0.000$) and for fistulas 0.78 ($P = 0.000$); whereas agreement was moderate for the presence of ulcers, kappa 0.58 ($P < 0.001$).

3.2 | Endpoints

At week-46 after TNF- α inhibitor treatment initiation, 51/86 (59.3%) segments included in the analysis with severe inflammatory lesions detected at baseline MRE had healed (MaRIA < 11), and all severe inflammatory lesions in all intestinal segments had healed in 30/58 (51%) patients. Additional 5 segments (2 in the jejunum and 3 in the distal ileum) from 4 patients with segmental MaRIA ≥ 11 in the small intestine proximal to terminal ileum were identified at pre-treatment MRE. The changes observed in these lesions at week-46 MRE paralleled the terminal ileum.

Figure 2 shows scatterplots from all the data points for segmental MaRIA of target segments at baseline, week 14 and week 46 for individual patients included in the study.

3.3 | MRE predictors of healing at the segment level

Table 3 summarises the results of the generalised mixed model and logistic regression analysis to identify predictors of segmental healing of severe inflammatory lesions. When all segments were pooled together, location in the terminal ileum was a negative predictor compared to location in the colon (23/51 [45.9%] of segments achieving healing at week 46 were terminal ileum vs 31/35 [88.6%] of segments without healing at week 46 were terminal ileum; odds ratio [OR] 0.00, 95%CI [0.00-0.56] $P = 0.002$), the presence of creeping fat was also a negative predictor for healing of severe inflammatory lesions, irrespective of its location (creeping fat was present on 13/51 [25.5%] of segments that healed vs 26/35 [74.3%] of segments with non-healing at week 46; OR 0.00, 95%CI [0.00-0.57] $P = 0.001$). Accuracy (76%) and AUC (0.78) from the validation of the model show that the final model selected has an acceptable fit of the data.

In the sensitivity analysis redefining healing as segmental MaRIA score < 11 plus a reduction of 5 points relative to baseline, the model with the variables considered as best in the original model confirms a significant predictive value of the same variables, with similar

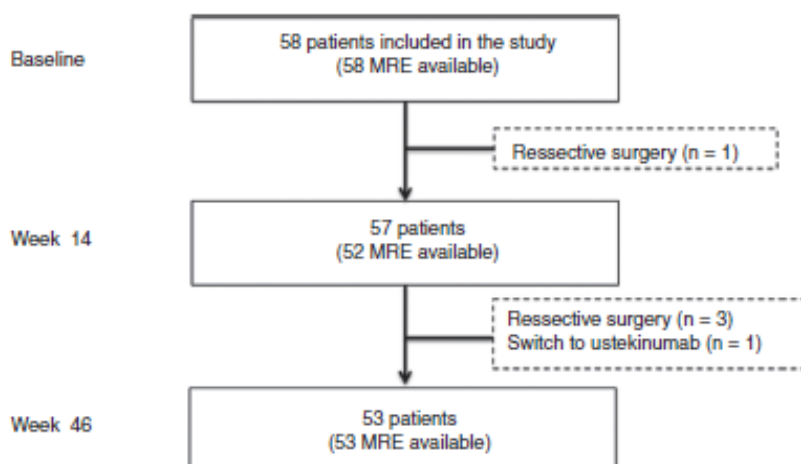


FIGURE 1 Flow chart of Crohn's disease patients included in this study

TABLE 1 Demographic and baseline clinical characteristics of patients with Crohn's disease included in the study

Baseline characteristics	No healing at week-46 MRE (n = 30)	Healing at week-46 MRE (n = 28)	P-value
Female, n (%)	13 (41.9)	18 (58.1)	0.09
Age at inclusion, in years; median (IQR)	36.5 (30.3-44.5)	35 (25.25-45.3)	0.64
Montreal age at diagnosis, n (%)			
A1: < 16 y	1 (50)	1 (50)	0.744
A2: 16-40 y	25 (54.3)	21 (45.7)	
A3: > 40 y	4 (40)	6 (60)	
Montreal location, n (%)			
L1: ileal	22 (53.7)	19 (46.3)	0.905
L2: colonic	1 (33.3)	2 (66.7)	
L3: ileocolonic	7 (50)	7 (28)	
Montreal behaviour, n (%)			
B1: inflammatory	17 (53.1)	15 (46.9)	0.525
B2: structuring	9 (60)	6 (40)	
B3: penetrating	4 (36.4)	7 (63.6)	
Perianal disease, n (%)			
Yes	27 (56.2)	21 (43.8)	0.122
No	3 (30)	7 (70)	
Previous abdominal surgical resection, n (%)			
Yes	27 (50.9)	26 (49.1)	0.533
No	3 (60)	2 (40)	
Faecal calprotectin; median (IQR) ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	1033.5 (634-1033)	901 (491.25-1800)	0.93
C-reactive protein; median (IQR) (mg/L)	0.54 (0.15-1.67)	0.69 (0.2-1.96)	0.48
CDAI; median (IQR)	208 (122.5-238.36)	127 (97.62-246.94)	0.35
Biologic naïve, n (%)			
Yes	24 (51.1)	23 (48.9)	0.55
No	6 (54.5)	5 (45.5)	
Global MaRIA, median (IQR)	52.77 (51-58.6)	52.49 (47.5)	0.68
Global Simplified MaRIA, median (IQR)	5 (4-5.5)	5 (4-6.8)	0.71

Abbreviations: CDAI, Crohn's disease activity index; IQR, interquartile range; MaRIA, magnetic resonance index of activity.

accuracy, area under the ROC and coefficients of the same order of magnitude (Table 3).

If we select the best model, in terms of accuracy and ROC following the same procedure used in the original model, taking into account the 5-point reduction in the response variable, we confirm that the creeping fat and location are the variables selected in the model (Table 3).

When the analysis considered only the terminal ileum, the presence of creeping fat on pre-treatment MRE was a negative predictor for healing of severe inflammatory lesions (OR 0.18, 95%CI [0.05-0.7], $P = 0.024$). A high segmental MaRIA score was also an independent predictor of persistence of severe inflammatory lesions in the terminal ileum (OR 0.89 [95%CI 0.8-0.99] $P = 0.042$) (Table S2). In this case, the validation of the model

presented an accuracy of 72% and an AUC of 0.75, an acceptable fit of the data. The ROC curve analysis showed that in the terminal ileum, a baseline segmental MaRIA >28 best predicted the lack of healing of severe inflammation (sensitivity 77.4%; specificity 61%; AUC 0.73 [95%CI 0.59--0.84], $P < 0.005$).

Among the variables analysed at week 14, only the segmental MaRIA score was the MRE-based predictor of healing of severe lesions at week 46 at segment level based on MRE changes observed between baseline and week 14 MRE. A segmental MaRIA score >10.6 at week 14 was a negative predictor of healing at week 46 (OR 0.30 [95%CI 0.04-0.38] $P < 0.001$), whereas achievement of a segmental MaRIA score ≤ 10.6 had a positive predictive value for healing of severe inflammation with a sensitivity 69% and specificity 88%. The accuracy (72%) and AUC (0.84) from the validation of the

Baseline MRE characteristics	No healing at week-46 (n= 35)	Healing at week-46 (n= 51)	P-value
Segmental MaRIA, median (IQR)	29.6176 (27-31.7)	25.20 (14.5-29.4)	0.001
Segmental sMaRIA, median (IQR)	5 (4-5)	4 (2-5)	0.082
Thickness (mm), median (IQR)	7.7 (6.5-9.2)	6 (4.7-7.8)	0.001
RCE, median (IQR)	152.54 (117.3-204.1)	134.38 (102.3-176)	0.105
Ulcers, n (%)			
Yes	28 (50)	28 (50)	0.021
No	7 (20)	23 (80)	
ADC, median (IQR)	1041 (852-1161.5)	1199 (1018-1373)	0.001
Fat stranding, n (%)			
Yes	23 (41.8)	32 (58.2)	0.822
No	12 (38.7)	19 (61.3)	
Fistula, n (%)			
Yes	10 (62.5)	6 (37.5)	0.034
No	25 (35.7)	45 (64.3)	
Stricture, n (%)			
Yes	23 (63.9)	13 (36.1)	0.000
No	12 (24)	38 (76)	
Creeping fat, n (%)			
Yes	26 (66.7)	13 (33.3)	0.000
No	9 (19.1)	38 (80.9)	
Lymph nodes, n (%)			
Yes	24 (42.9)	32 (57.1)	0.649
No	11 (36.7)	19 (63.3)	
Location of the disease, n (%)			
Colon	4 (12.5)	31 (87.5)	0.000
Terminal ileum	31 (57.4)	23 (42.6)	

TABLE 2 Factors associated with healing of severe inflammatory lesions at week 46 after initiation of anti-TNF treatment in the segment-level analysis

model shows that the final model selected has an acceptable fit of the data (Table S3).

3.4 | Magnetic resonance predictors of healing at the patient level

Table 4 shows the value of baseline MRE characteristics for predicting healing of all severe lesions in all segments at week 46. The presence of creeping fat in any intestinal segment at baseline MRE was a negative predictor for healing at week 46 (OR 0.15 [95%CI 0.04-0.5] $P = 0.002$), AUC 0.70 [95%CI 0.57-0.81] $P < 0.001$). For the model presented in Table 5, the validation showed an accuracy of 71% and an AUC of 0.71 which show that the final model selected acceptably fit the data.

Table 5 shows the value of MRE findings at 14 weeks for predicting healing at week 46. With a model validation showing an accuracy of 68% and an AUC of 0.70, we observed that the healing of severe inflammatory lesions after the induction period (week-14) was an independent predictor of sustained healing at week 46 (OR 11 [95%CI 2.1-57.1] $P = 0.004$; AUC 0.69 [95%CI 0.5-0.8] $P < 0.0009$).

4 | DISCUSSION

In this prospective longitudinal observational study, we identified findings on baseline MRE that were independent predictors of healing at week 46 of TNF- α inhibitor treatment, both at the segment level and patient level. Colonic location and the absence of creeping fat were associated with significantly higher rates of healing, whereas, in the terminal ileum, more severe lesions (MaRIA >28) were associated with lower rates of healing. Moreover, healing of severe inflammation (MaRIA <10.6) seen on MRE at the end of the induction period of treatment (week 14) predicted sustained healing at week 46.

Various well-recognised drawbacks associated with ileocolonoscopy limit its usefulness for monitoring the response to treatment in patients with CD, thus, giving rise to the need for surrogate markers of mucosal inflammatory activity. MRE has emerged as an alternative to endoscopy, being less invasive, better tolerated by patients and enabling better evaluation of the small bowel and extra-enteric complications.^{5,27,28}

Different studies have analysed the ability of ileocolonoscopy to predict the response to TNF- α inhibitor treatment, but have failed

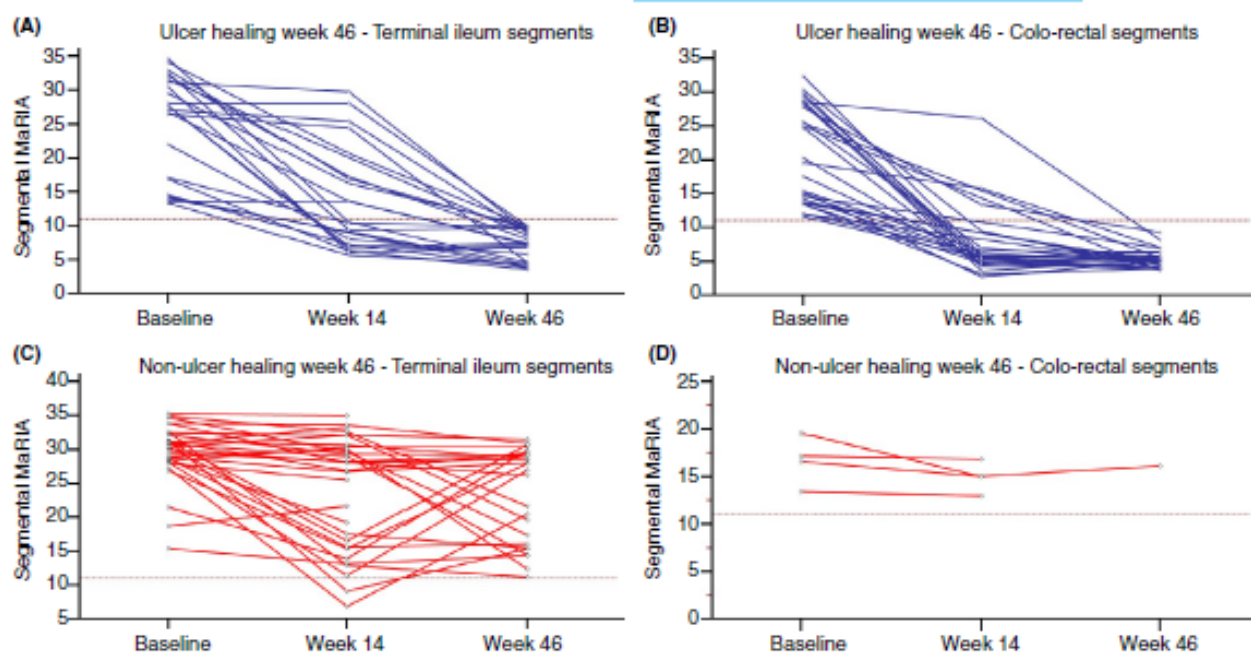


FIGURE 2 Segmental-level MaRIA score at baseline, week 14 and week 46 for all patients included in the study. (A) and (B) The terminal ileum and colo-rectal segments, respectively, with ulcer healing at week 46, and (C) and (D) the terminal ileum and colo-rectal segments, respectively, with non-ulcer healing at week 46. Dotted line represents the cut-off for ulcer healing according to MaRIA

to identify baseline endoscopic characteristics that predict the long-term response, thus, limiting their usefulness for guiding treatment choices.^{20–22} To our knowledge, this is the first prospective study to analyse the potential role of MRE in predicting the response to TNF- α inhibitor treatment. In our pooled analysis of all segments (patient-level analysis), none of the MRE mural indicators of severity (eg baseline MaRIA, degree of contrast enhancement, mural thickness, mural oedema or ulcerations) predicted healing in response to TNF- α inhibitors. However, an extramural finding (creeping fat) was highly predictive of non-healing of severe inflammatory lesions in both the segmental analysis and the per-patient analysis.

We also found that severe inflammatory lesions were more likely to heal if they were located in the colon as compared to the terminal ileum. After finding that healing rates for ileal lesions were lower than for colonic lesions, we analysed ileal lesions separately to find specific predictors of response in ileal disease. We found that the presence of creeping fat and very severe lesions (MaRIA >28) were associated with lack of healing. The low number of segments without healing of severe lesions in the colon (only 12.5% of the total) did not allow us to specifically analyse the predictors of healing in colonic lesions. The reproducibility of results on the sensitivity analysis confirming that the presence of creeping fat and ileal location are the variables selected in the model demonstrates the robustness of the resulting predictive model.

However, the patient-level analysis failed to confirm that patients with severe lesions only in the colon had better outcomes than those with lesions only in the terminal ileum or in both the terminal ileum and colon, probably because of the small number of patients without ileal lesions.

Like the studies analysing the value of endoscopy in predicting the response to anti-TNF drugs,^{20–22} we found that healing on MRE at week 14 after initiating treatment was associated with sustained healing at week 46. Long-term response at MRE was observed in 45.8% of patients with healing at week 14 but in only 7.1% of those who still had severe active disease at week 14 ($P = 0.002$; Figure 3A). These differences were confirmed in the segment-by-segment analysis, where a higher percentage of segments with healing of severe inflammation at week 14 remained without severe disease at week 46 than those without healing at week 14 (87.9% vs 30.2%, respectively, $P = 0.000$; Figure 3B). Interestingly, the best cut-off for segmental MaRIA score at week 14 that predicts sustained healing at week 46 was 10.6, which is very close to 11, supporting the use of MaRIA cut-offs not only to define disease status but also for the long-term prognosis.

There is increasing evidence that visceral adipose tissue and specifically its mesenteric component, creeping fat (Figure 4), may influence the disease course through its immune-modulatory properties. Although creeping fat was described as a characteristic feature of CD in the early 1930s, its implications in the course of the disease and in therapeutic outcomes have received attention only recently. Growing evidence suggests that creeping fat has an active role in inflammation.²⁹ Creeping fat is a rich source of TNF, interleukin-6, interleukin-10 and other pro-inflammatory or pro-fibrotic cytokines,³⁰ and this might explain its link with intestinal inflammation in CD. Moreover, creeping fat is associated with histological changes in the connective tissue of the bowel wall, including muscular hypertrophy and intestinal fibrosis.³⁰ Excessive visceral fat is also a risk factor for

TABLE 3 Pre-treatment magnetic resonance enterography predictors of segmental healing of severe inflammatory lesions at week 46 (at segment level) using generalised mixed model and sensitivity analysis considering the reduction of 5 points in the response

Baseline MRE characteristics	Original model (MaRIA score < 11)		Model including reduction of 5 points in the response*		Best model including reduction of 5 points in the response	
	Multivariable OR (95%CI)	P-value	Multivariable OR (95%CI)	P-value	Multivariable OR (95%CI)	P-value
All segments (generalised mixed-model analysis)						
MaRIA					0.00056 (0.000000012-260.01)	0.194
sMaRIA						
Thickness (mm)					0.00019 (0.000000012-395.03)	0.192
RCE						
Ulcers						
ADC						
Fat stranding						
Fistula						
Stricture						
Creeping fat	0.0000075 (0.0000023-0.57)	0.001	0.0000095 (0.0000028-0.75)	0.008	0.000016 (0.000000029-0.58)	0.010
Lymph nodes						
Location (ileum vs colon)	0.0000041 (1.78×10^{-28} -0.56)	0.008	0.0000060 (4.92×10^{-25} -0.47)	0.002	0.0000010 (3.41×10^{-56} -0.30)	0.004
Validation variables						
Accuracy	76.4%		74.6%		77.3%	
AUC	0.78		0.78		0.79	

Abbreviations: ADC, apparent diffusion coefficient; AUC, Area Under the Curve; MaRIA, Magnetic Resonance Index of Activity; RCE, relative contrast enhancement; sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity.

*Taking only into account the variables from the original model.

TABLE 4 Pre-treatment predictors of healing of severe inflammatory lesions at week 46 at patient level: logistic regression analysis

Baseline MRE characteristics (patient level [logistic regression])	Univariate OR (95%CI)	P-value	Multivariable OR (95%CI)	P-value
Location of disease	0.93 (0.5-1.8)	0.84		
Global MaRIA	1 (0.97-1)	0.76		
Global sMaRIA	1 (0.9-1.3)	0.33		
Presence of a fistula	0.91 (0-3)	0.88		
Presence of a stricture	0.43 (0.2-1.3)	0.12		
Presence of creeping fat in any segment	0.15 (0.04-0.5)	0.002	0.15 (0.04-0.5)	0.002
Faecal calprotectine	1 (0.9-1)	0.94		
CDAI	0.99 (0.99-1)	0.5		
CRP	0.98 (0.86-1.11)	0.76		
BMI	1.03 (0.90-1.19)	0.62		
Validation variables				
Accuracy			70.7%	
AUC			0.71	

Abbreviations: AUC, area under the curve; BMI, body mass index; CDAI, Crohn's disease activity index; CRP, C-reactive protein; MaRIA, Magnetic Resonance Index of Activity; sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity.

TABLE 5 Predictors of healing of severe lesions at patient level based on MRE changes during the induction period (from pre-treatment to week 14)

Predictive factor (patient level [logistic regression])	Univariate OR (95%CI)	P-value	Multivariable OR (95%CI)	P-value
Global Maria week-14	0.94 (0.9-0.99)	0.029		
Δ Global MaRIA	1.02 (0.99-1.06)	0.182		
Δ Global sMaRIA	1.17 (0.97-1.40)	0.102		
Percentage of variation in Global MaRIA	9.39 (0.8-116)	0.06		
Achievement of healing of all severe lesions at wk-14	11 (2.1-57.1)	0.004	11 (2.1-57.1)	0.004
Validation variables				
Accuracy			68.1%	
AUC			0.70	

Abbreviations: AUC, area under the curve; MaRIA, Magnetic Resonance Index of Activity; sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity.

post-operative CD recurrence, regardless of treatment, and quantifying visceral fat may help to stratify risk in post-operative management strategies.⁵¹

In our study, we measured creeping fat subjectively. A recent publication found moderate inter-observer agreement and substantial intra-observer agreement for the identification of creeping fat on MRE.⁵² We did not quantify the amount of creeping fat because

the curved multiplanar disposition of the fat depending on the disposition of the bowel is subject to inter-patient variability making it difficult to standardise its measurement. Our results lead us to hypothesise that creeping fat, muscular hypertrophy and fibrosis might be related to a poor response to TNF- α inhibitor treatment.

Our study has a number of limitations. This was a single-centre study with a small sample, so our observations require independent validations. Not quantifying the amount of creeping fat limits our ability to analyse deeper the importance of this finding, but we followed the binary approach commonly used in clinical practice. Prospective studies with volumetric sequences using segmentation analysis may help elucidate whether the amount of fat correlates with the degree of response. Finally, during maintenance drug doses were increased reactively based on the presence of clinical symptoms and objective evidence of inflammation together with drug levels below recommended thresholds, rather than proactively based on scheduled measurements of serum drug concentrations; however, there is no evidence that treatment intensification based on a target serum drug concentration⁵³ is superior.

The recommended cut-off value of trough levels for intensification in the current study was established at 3 mg/mL for infliximab, since this was the level recommended at the time the study was designed. A more recent technical review from the American Gastroenterological Association⁵⁴ recommends at 5 mg/mL and a threshold for infliximab intensification, although this is still debated considering that higher thresholds up to 10 mg/mL are associated with increasing remission rates. The possibility exists that if higher optimal threshold had been chosen, the radiological remission rates might have increased. A pre-treatment high (>28) MaRIA score resulted as negative predictor for achieving healing on ileal segments. We acknowledge that MRE-based indexes are not part of the routine mainly because of its time-consuming nature, therefore, limiting its applicability in clinical practice. In that regard, using the simplified MaRIA score recently described may facilitate implementation of the index-based assessment in clinical practice.^{10,55} Lastly, we did

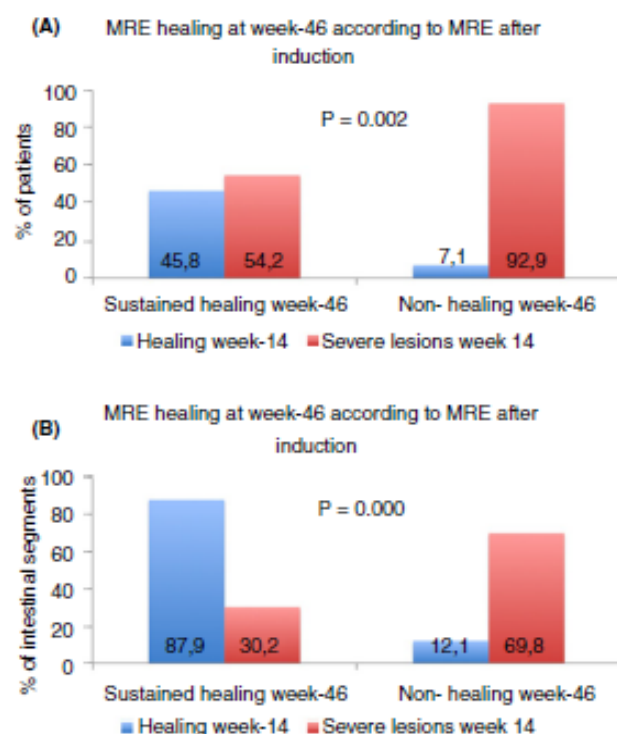


FIGURE 3 Percentage of sustained healing of severe inflammatory lesions during maintenance therapy at 46 weeks. Figure 2(A) shows the analysis on a per patient basis, and Figure 2(B) shows the analysis on a per segment basis

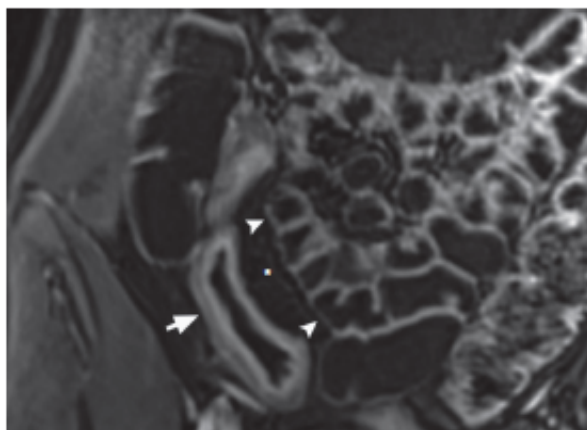


FIGURE 4 Example of creeping fat (*) on the terminal ileum (arrow) depicted on gadolinium-enhanced T1-weighted fat-saturated magnetic resonance enterography. Note the mass effect of the perienteric fat over the surrounding bowel segments (arrowheads)

not include in the analysis segments with active disease of proximal small bowel. Given the low incidence at baseline analysis, we could not conduct a proper statistical analysis to determine their prognostic value

We focused on the response to TNF inhibitors because they are the first-line drug therapy in CD patients started on biologics in most centres. Whether the predictors of response apply only to TNF inhibitors or also to therapies with other mechanism of action needs to be elucidated in future studies.

Ileocolonoscopy is still considered the gold standard, so not including ileocolonoscopy findings to select patients for the study could also be seen as a limitation. However, given the growing interest in implementing MRE in clinical practice and in research,^{28,56} we chose to use MRE for both identifying severe inflammatory lesions and measuring therapeutic endpoints. Although endoscopy may be superior in detecting non-severe inflammatory lesions, the diagnostic yield of MRE is similar to that of ileocolonoscopy for detecting severe inflammation and healing after a therapeutic intervention.^{9,11}

In conclusion, MRE is a reliable tool for monitoring the response to TNF- α inhibitors in patients with CD, and baseline MRE findings are independent predictors of remission after 46 weeks of treatment. Early healing of severe inflammatory lesions (MaRIA <11 in all intestinal segments) can be used as a surrogate marker of sustained healing and could be used as a therapeutic target in patients with CD. Our data also support the use of MRE to assess disease severity and therapeutic responses in CD both in clinical practice and in research studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank John Giba for medical English correction.

Declaration of personal interests: J.R. has received research grants from Abbvie and Genentech and lecture fees from Abbvie, Gilead and Janssen; he is on the advisory board of Takeda, TiGenix, Gilead and Robarts Clinical Trials. I.A. has received speaking fees

from Abbvie, Takeda and Shire. N.C. received a research grant (BRACCO fellowship) from Bracco Imaging. E.R. has served as a speaker, has received research funding or has participated in educational and advisory events for MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, Frezenius Kabi, Chiesi and Ferring. I.O. has received consulting fees from AbbVie, speaking fees from MSD, Abbvie, Janssen, Takeda and unrestricted research grants from Faes Pharma and AbbVie. J.P. has received research grants from Abbvie MSD and Pfizer, and received consulting and/or speaking fees from AbbVie, Abbott, Arena Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Genentech-Roche, Gilead, GoodGut, GSK, Janssen, MSD, Nestle, Oppilan, Pfizer, Progenity, Takeda, Theravance and TiGenix. The rest of the authors have no competing interests to disclose.

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: Jordi Rimola.

Author contributions: Jordi Rimola: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript, critical revision of the manuscript; Agnès Fernández-Clotet: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Nunzia Capozzi: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Sònia Rojas-Farreras: analysis and interpretation of data; critical revision of the manuscript for important intellectual content; Ignacio Alfaro: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Sonia Rodríguez: acquisition of data; Maria-Carme Masamunt: acquisition of data; Elena Ricart: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Ingrid Ordás: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Julián Panés: study concept and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content, drafting the manuscript, study supervision.

ORCID

Jordi Rimola  <https://orcid.org/0000-0002-1814-4198>

Julián Panés  <https://orcid.org/0000-0002-4971-6902>

REFERENCES

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–1338.
2. Rimola J, Rodríguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1113–1120.
3. Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:255–266.
4. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1253–1259.
5. Jauregui-Amezaga A, Rimola J, Ordás I, et al. Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics. *Gut*. 2015;64:1397–1402.
6. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic

- resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125-145.
7. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis.* 2013;7:556-585.
 8. Garcia-Bosch O, Ordás I, Aceituno M, et al. Comparison of diagnostic accuracy and impact of MRI and colonoscopy for the management of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10:663-669.
 9. Ordás I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146: 374-382.e1.
 10. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and validation of a simplified magnetic resonance index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157:432-439.e1.
 11. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Utility of magnetic resonance enterography for small bowel endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;113:283-294.
 12. Buisson A, Pereira B, Goutte M, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49:1211-1217.
 13. Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, et al. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease: Correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging.* 2016;16:1-9.
 14. Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:997-1006.
 15. Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, et al. Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1403-1409.
 16. Buisson A, Hordonneau C, Goutorbe F, et al. Bowel wall healing assessed using magnetic resonance imaging predicts sustained clinical remission and decreased risk of surgery in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2019;54:312-320.
 17. Grover Z, Biron R, Carman N, Lewindon P. Predictors of response to Infliximab in children with luminal Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:739-746.
 18. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease -- algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:30-51.
 19. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:911-922.
 20. Ferrante M, Colombel J, Sandborn WJ, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology.* 2013;145:978-986.
 21. Af Björkstén CG, Nieminen U, Sipponen T, Turunen U, Arkkila P, Färkkilä M. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:543-551.
 22. Alfaro I, Masamunt MC, Planell N, et al. Endoscopic response to tumor necrosis factor inhibitors predicts long term benefits in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25:1764-1774.
 23. Dignass A, Assche GV, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis.* 2010;4:28-62.
 24. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1759-68. <https://doi.org/10.1002/ibd.21551>
 25. Buisson A, Joubert A, Montoriol P-F, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:537-545.
 26. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV, Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1172-1194.
 27. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis.* 2019;13:144-164.
 28. Coimbra AJF, Rimola J, O'Byrne S, et al. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:61-72.
 29. Gonçalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:453-467.
 30. Mao R, Kurada S, Gordon IO, et al. The mesenteric fat and intestinal muscle interface: creeping fat influencing stricture formation in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:421-426.
 31. Holt DQ, Moore GT, Strauss BJG, Hamilton AL, De Cruz P, Kamm MA. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1255-1264.
 32. Jairath V, Ordas I, Zou G, et al. Reliability of measuring ileo-colonic disease activity in Crohn's disease by magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:440-449.
 33. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1343-1351.e1.
 34. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2017;153:835-857.e6.
 35. Capozzi N, Ordás I, Fernandez-Clotet A, et al. Validation of the Simplified Magnetic Resonance Index of Activity [sMARI] without gadolinium-enhanced sequences for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa030>
 36. Danese S, Sandborn WJ, Colombel J-F, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157:1007-1018.e7.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information will be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Rimola J, Fernández-Clotet A, Capozzi N, et al. Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;00:1-11. <https://doi.org/10.1111/apt.16069>

Supplementary Table 1. Definitions used in this study to determine CD status according to MaRIA scores.

Analysis approach	Disease status	Definition
Segmental analysis	Presence of severe inflammation	Pretreatment segmental MaRIA ≥ 11
	Healing of severe inflammation	Posttreatment segmental MaRIA < 11
Patient analysis	Presence of severe inflammation	At least one intestinal segment with MaRIA ≥ 11 before treatment
	Healing of severe inflammation	MaRIA score < 11 for all segments after treatment

MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity

Supplementary Table 2. Pre-treatment magnetic resonance enterography predictors of segmental healing of severe inflammatory lesions at week-46 (at segment level) for terminal ileum: logistic regression analysis.

Baseline MRE characteristics	Univariable OR (95%CI)	P-value	Multivariable OR (95%CI)	P-value
MaRIA	0.89 (0.8–0.97)	0.018	0.89 (0.8–0.99)	0.042
sMaRIA	0.52 (0.28–0.9)	0.041		
Thickness (mm)	0.74 (0.5–1)	0.06		
RCE	0.99 (0.98–1)	0.24		
Ulcers	0.2 (0.46–0.9)	0.032		
ADC	1 (0.99–1)	0.17		
Fat stranding	0.77 (0.2–2.4)	0.65		
Fistula	0.86 (0.3–2.9)	0.81		
Stricture	2.73 (0.9–8.3)	0.08		
Creeping fat	0.15 (0.04–0.5)	0.003	0.18 (0.05–0.7)	0.024
Lymph nodes	0.36 (0.1–1.1)	0.07		
Location (ileum vs. colon)	--	--	--	--
Validation variables:				
Accuracy			72.2%	
AUC			0.75	

ADC: apparent diffusion coefficient; AUC: Area Under the Curve; MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity; RCE: relative contrast enhancement; sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity.

Supplementary Table 3. Predictors of healing of severe lesions at week-46 at segment level based on MRE changes during the induction period (from pre-treatment to week-14 MRE)

Predictive factor (segment level [generalized mixed model analysis])	Multivariable OR (95%CI)	P-value
MaRIA_wk14*	0.30 (0.04 – 0.38)	<0.001
Δ MaRIA		
Δ sMaRIA		
Δ thickness		
Reduction of edema grade**		
Δ ADC		
Percentage of variation in MaRIA		
Achievement of healing of severe lesions at wk-14		
Validation variables		
Accuracy	72.3%	
AUC	0.84	

ADC: apparent diffusion coefficient; AUC: area under the curve; MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity; sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity.

* Best cutoff: MaRIA_wk14 > 10.6 (sensitivity 69%; specificity 88%; AUROC=0.84)

** From moderate-severe to mild-absence of high signal intensity on fat-saturated T2-weighted MRE

7.2 ARTICLE 2

Títol: Avoiding contrast-enhanced sequences does not compromise the precision of the simplified MaRIA for the assessment of non-penetrating Crohn's disease activity.

Resum de l'article: Els pacients amb MC requereixen múltiples revaloracions de l'estat de la malaltia des del diagnòstic i sovint es realitza mitjançant l'ERM. Els protocols de l'ERM per a la MC inclouen seqüències amb contrast endovenós. El gadolini es pot dipositar en el teixit cerebral pel que evitar la seva administració beneficaria els pacients amb MC, reduiria el cost i la durada de l'adquisició de les imatge i la tolerància per part dels pacients. Aquest estudi té com a objectiu comparar la precisió de l'índex sMaRIA calculat amb i sense seqüències amb contrast endovenós per determinar la resposta als fàrmacs biològics en pacients amb MC.

Aquest és un estudi post hoc d'un estudi previ prospectiu que inclou pacients amb MC amb úlceres evidenciades a la colonoscòpia en un o més segments i que comencen tractament amb fàrmacs biològics. Dos radiòlegs van quantificar l'índex sMaRIA amb les imatges obtingudes de forma basal i a la setmana 46 de tractament, de forma cega als resultats de la ileocolonoscòpia, utilitzant primer només seqüències sense contrast endovenós (T2-sMaRIA) i un mes després utilitzant seqüències amb i sense contrast endovenós (CE-sMaRIA). Es va calcular el grau de concordança entre T2-sMaRIA, CE-sMaRIA i la ileocolonoscòpia per determinar la resposta terapèutica. Es van incloure 46 pacients (amb una edat mitjana de 36 anys [IQR 28-47]). La concordança amb la ileocolonoscòpia va ser similar per les seqüències CE-sMaRIA i T2-sMaRIA per identificar la cicatrització de les úlceres ($\kappa=0.74$ [0.55-0.93] i 0.7 [0.5-0.9] respectivament), la resposta al tractament ($\kappa=0.53$ [0.28-0.79] i 0.44 [0.17-0.71]) i la remissió endoscòpica ($\kappa=0.48$ [0.22-0.76] i 0.43 [0.17-0.69]). La mida de l'efecte normalitzat va ser moderat tant per les seqüències amb contrast (CE-sMaRIA= 0.63 [0.41-0.85] $p<0.001$) com per les seqüències sense contrast (T2-sMaRIA= 0.58 [0.36-0.80] $p<0.001$).

En conclusió, podem afirmar que l'índex sMaRIA amb i sense seqüències amb contrast endovenós classifica adequadament la resposta al tractament d'acord a diferents criteris terapèutics determinats per la ileocolonoscòpia.



Avoiding contrast-enhanced sequences does not compromise the precision of the simplified MaRIA for the assessment of non-penetrating Crohn's disease activity

Agnès Fernàndez-Clotet¹ · Víctor Sapena² · Nunzia Capozzi^{3,4} · Sonia Rodríguez³ · Maria-Carme Masamunt^{1,6} · Elena Ricart^{1,5,6,7} · Ingrid Ordás^{1,5,6,7} · Julian Panés^{1,5,6,7} · Jordi Rimola^{3,5}

Received: 13 July 2021 / Revised: 14 September 2021 / Accepted: 7 October 2021
© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Radiology 2021

Abstract

Objectives Patients with Crohn's disease (CD) require multiple assessments with magnetic resonance enterography (MRE) from a young age. Standard MRE protocols for CD include contrast-enhanced sequences. Gadolinium deposits in brain tissue suggest avoiding gadolinium could benefit patients with CD. This study aimed to compare the accuracy of the simplified Magnetic Resonance Index of Activity (sMaRIA) calculated with and without contrast-enhanced sequences in determining the response to biologic drugs in patients with CD.

Methods This post hoc analysis of a prospective study included patients with CD with endoscopic ulceration in ≥ 1 intestinal segment starting biologic drug therapy. Two blinded radiologists used the sMaRIA to score images obtained at baseline and week 46 of treatment first using only unenhanced sequences (T2-sMaRIA) and 1 month later using both unenhanced and enhanced images (CE-sMaRIA). We calculated the rates of agreement between T2-sMaRIA, CE-sMaRIA, and ileocolonoscopy for different conceptualizations of therapeutic response.

Results A total of 46 patients (median age, 36 years [IQR: 28–47]) were included. Agreement with ileocolonoscopy was similar for CE-sMaRIA and T2-sMaRIA in identifying ulcer healing ($\kappa=0.74$ [0.55–0.93] and 0.70 [0.5–0.9], respectively), treatment response ($\kappa=0.53$ [0.28–0.79] and 0.44 [0.17–0.71]), and remission ($\kappa=0.48$ [0.22–0.73] and 0.43 [0.17–0.69]). The standardized effect size was moderate for both CE-sMaRIA $=0.63$ [0.41–0.85] $p < 0.001$ and T2-sMaRIA $=0.58$ [0.36–0.80] $p < 0.001$.

Conclusions sMaRIA with and without contrast-enhanced images accurately classified the response according to different therapeutic endpoints determined by ileocolonoscopy.

Key Points

- The simplified Magnetic Resonance Index of Activity is accurate for the assessment of Crohn's disease activity, severity, and therapeutic response, using four dichotomic components that can be evaluated without the need of using contrast-enhanced sequences, representing a practical and safety advantage, but concerns have been expressed as to whether the lack of contrast sequences may compromise precision.
- The simplified Magnetic Resonance Index of Activity can assess the response to biologic therapy in patients with Crohn's disease without the need for intravenous contrast agents obtaining comparable results without and with contrast-enhanced sequences.

✉ Jordi Rimola
jrimola@clinic.cat

¹ Gastroenterology Department, IBD Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain
² Statistics Core, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
³ Radiology Department, IBD Unit, Hospital Clínic de Barcelona, C/Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain

⁴ Radiology Department, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

⁵ Present Address: Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas Y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

⁷ University of Barcelona, Barcelona, Spain

- *Avoiding intravenous contrast agents could reduce the duration of the MRE examination and its cost and would increase the acceptance and safety of MRE in clinical research in patients with Crohn's disease.*

Keywords Magnetic resonance enterography · Crohn's disease · Therapeutic response · Simplified MaRIA · Gadolinium

Abbreviations

CD	Crohn's disease
MaRIA	Magnetic Resonance Index of Activity
MRE	Magnetic resonance enterography
SES-CD	Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease
sMaRIA	Simplified Magnetic Resonance Index of Activity

Introduction

Magnetic resonance enterography (MRE) plays an important role in the assessment of inflammatory intestinal lesions in patients with Crohn's disease (CD). Current clinical guidelines and expert consensus agree that MRE can be used as an alternative to ileocolonoscopy to evaluate disease extent and activity [1, 2]. MRE is also being increasingly used to measure therapeutic response in patients with CD [3, 4], providing crucial information to guide clinical decisions.

The management of CD is evolving toward targeting objective measures of inflammation as well as symptoms. Healing of ulcers identified at endoscopy is associated with improved long-term clinical outcomes, including reductions in surgery, hospitalizations, and clinical relapse [3, 5]. However, assessing the response to treatment by endoscopy is limited by the invasiveness of the technique, its inability to assess transmural involvement and complications (fistula/abscess), and significant rates of incomplete ileal examinations [6]. MRE's noninvasiveness and its ability to assess transmural involvement make it an attractive alternative to endoscopy for assessing the therapeutic response, as has been demonstrated in a few clinical trials [7].

Current MRE protocols to evaluate luminal CD include intravenous contrast material, but recent confirmation of gadolinium deposits in brain tissue has raised concerns about its repeated use, especially in younger patients [8].

Among the various grading systems to measure the efficacy of treatment for CD by MRE, the best characterized is the Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) [4, 9–12]. Calculating the MaRIA is time-consuming and requires data from gadolinium-enhanced sequences. To overcome these drawbacks, a simplified version of MaRIA (sMaRIA) that could potentially be calculated without gadolinium-enhanced sequences was developed [13]. Unlike the original MaRIA score, the sMaRIA does not include gadolinium enhancement as part of the components for assessing CD activity. Most MRE protocols include the

use of contrast-enhanced sequences given the high spatial resolution and the morphological details of the bowel and perienteric tissue that this sequence may provide. Avoiding the use of contrast-enhanced sequences could compromise the diagnostic accuracy of detection of inflammatory lesions and their changes after medical treatment. The current study aimed to compare the accuracy of the sMaRIA with and without intravenous contrast material in assessing the response to biologic treatment for CD.

Material and methods

This is a single-center post hoc analysis of a prospective observational study. The local ethics committee approved the study (HCB/2012/7956 and amendment HCB/2016/0290), and all patients gave written informed consent before being enrolled in the study. Data from part of the cohort were published elsewhere with different outcome assessments [14, 15].

Study patients

Patients with CD candidates for treatment with biologic drugs based on the severity of lesions on ileocolonoscopy and/or MRE were invited to participate in a prospective observational study to evaluate clinical outcomes. The current study included a subset of adult patients who underwent MRE and ileocolonoscopy within 1 month before starting a biological drug and repeated both examinations after completing 46 weeks of treatment, between March 2013 and November 2019.

Study procedures

MRE studies were acquired in one of two scanners (1.5 T Aera or 3 T Vida, Siemens AG). Patients underwent both examinations on the same scanner. Supplementary Table 1 summarizes the MRE protocol in detail.

To assess CD activity by MRE, we used the sMaRIA. Supplementary Table 2 and Appendix 1 outline the components of the sMaRIA and its calculation.

The reference standard for the assessment of disease activity was ileocolonoscopy. Two endoscopists (ER, IO) in inflammatory bowel disease (more than 10 years' experience) classified the segmental and global disease activity according to the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)[16] and qualitatively assessed each intestinal segment for

the presence of ulceration (superficial or deep ulcers measuring > 5 mm). For comparison of ileocolonoscopy and MRE findings in each segment, the assessment of inflammatory lesions was performed by dividing the colon into 5 segments (ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, and rectum) and the terminal ileum.

MRE interpretation

Two radiologists (N.C. and J.R. with 4 and 14 years' experience in reading MRE, respectively) blinded to clinical and ileocolonoscopy findings independently interpreted MRE images for each intestinal segment. To establish disease extension by MR, we used the same division into six segments as in ileocolonoscopy. Disagreements between readers for each sMaRIA descriptor were resolved by an adjudicator (S.R. with 13 years' experience in reading MRE).

Studies were interpreted in two rounds, with an interval of 1 month between readings. In the first round, readers classified the sMaRIA descriptors only on unenhanced T2-weighted MRE images with and without fat-saturation (hereafter referred to as T2-sMaRIA). In the second round, readers classified the sMaRIA descriptors using the full set of images (i.e., unenhanced T2-weighted and gadolinium-enhanced T1-weighted images) (hereafter referred to as CE-sMaRIA).

MRE-based endpoints and definitions

We evaluated the accuracy of T2-sMaRIA and of CE-sMaRIA for classifying the response to biologic treatment in each intestinal segment and per patient. In the analysis per segments, we evaluated the ability of T2-sMaRIA and CE-sMaRIA scores < 2 to identify segments with ulcer healing defined by endoscopy [13]. In the per-patient analysis, the primary endpoint was the ability of T2-sMaRIA and of CE-sMaRIA using stringent criteria (scores < 2 in all segments) to identify patients with endoscopic ulcer healing, defined as the absence of ulceration in all segments [13]. Additionally, we analyzed the accuracy of a decrease in global T2-sMaRIA and CE-sMaRIA scores $\geq 50\%$ as a measure of predefined radiological improvement against the reference-standard definition of endoscopic response, defined as a decrease in global SES-CD $\geq 50\%$ [17]. Finally, we analyzed the accuracy of the two MRE approaches in identifying endoscopic remission defined as a global SES-CD < 4 and a reduction > 2 points from the baseline global SES-CD that was not predefined in the original study.

Sample size estimation

The sample size was estimated to enable the calculation of the agreement between MRE and ileocolonoscopy in the

dichotomous interpretation of patient endoscopic ulcer healing. In all segments, the expected agreement between MRE and CE-sMaRIA was 0.75 [13] and the proportion of patients expected to achieve endoscopic ulcer healing was 50% [4]; thus, at least 43 patients would need to be included to ensure a precision of 0.2 with an alpha-error of 0.05.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR: 25th–75th percentiles). Categorical variables are expressed as absolute frequencies and percentages. We used McNemar's test for paired comparisons and Cochran's Q tests to compare paired distributions of response assessments between segments.

Two aspects of responsiveness (defined as the ability to detect change over time) were evaluated. First, at the patient level, we determined the standardized effect size by calculating the mean change in SES-CD scores within patients between the baseline and week 46 and dividing it by the standard deviation of the baseline scores in the group of patients that had achieved endoscopic improvement. Second, we used Linn's method to correlate the magnitude of change between the SES-CD, T2-sMaRIA, and CE-sMaRIA. In the per-segment analysis, each segment was analyzed using the above-explained method.

To determine the agreement between the SES-CD, T2-sMaRIA, and CE-sMaRIA for the dichotomous classification of therapeutic response or between readers in assessing the components of sMaRIA and disease status, we used Cohen's kappa and their 95% confidence intervals (95%CI); when kappa was low despite high observed agreement when the marginals are imbalanced (first kappa paradox [18]), we used Bangdiwala's B-statistic [19].

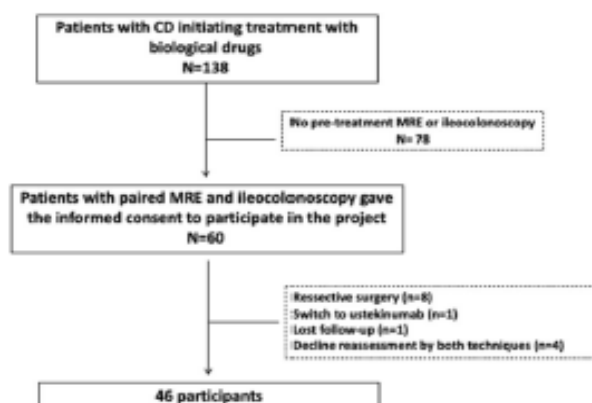


Fig. 1 Flowchart of patients with Crohn's disease included in this study

Table 1 Patients' baseline characteristics

	N=46
Age (years), median [IQR]	36 [28–47]
Disease duration (years), median [IQR]	8.5 [2–15]
Sex (male), n (%)	16 (34.8)
Disease location, n (%)	
Terminal ileum (L1)	29 (63)
Colonic (L2)	2 (4.3)
Ileocolonic (L3)	15 (32.6)
Perianal (No), n (%)	39 (84.8)
Disease behavior, n (%)	
Inflammatory (B1)	26 (56.5)
Stricturing (B2)	13 (28.3)
Penetrating (B3)	7 (15.2)
Smoking status, n (%)	
Never smoked	11 (32.4)
Current smoker	20 (58.8)
Former smoker (< 10 years)	3 (8.8)
NA	12
History of previous surgery (yes), n (%)	7 (15.2)
C-reactive protein (mg/L), median [IQR]	0.54 [0.24–1.37]
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), median [IQR]	20.5 [10–36]
Hematocrit, median [IQR]	0.38 [0.35–0.41]
Hemoglobin (g/dL), median [IQR]	12.7 [11.3–13.6]
Albumin (g/L), median [IQR]	41 [39–43]
CDAI, median [IQR]	180 [114.3–232]
SES-CD, median [IQR]	8 [6–11]
Global T2-sMaRIA, median [IQR]	5 [3.5–5]
Global CE-sMaRIA, median [IQR]	5 [4, 5]
Medical treatment, n (%)	
TNF-inhibitor	38 (82.6%)
Vedolizumab	3 (6.5%)
Ustekinumab	5 (10.9%)

IQR, interquartile range; *CDAI*, Crohn's Disease Activity Index; *SES-CD*, Simple Endoscopic Index for Crohn's Disease; *T2-sMaRIA*, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using only unenhanced T2-weighted sequences; *CE-sMaRIA*, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using both unenhanced T2-weighted and contrast-enhanced sequences; *TNF*, tumor necrosis factor

Significance was set at 5% (two-sided). We used SAS 9.4 software (SAS Institute) for all analyses.

Results

Study population

The flowchart in Fig. 1 shows how the sample was constituted. Table 1 reports the baseline characteristics of the 46 patients included in the study. The median age was 36 [IQR: 28–47] and 16 (34.8%) were male. Of these, 29 (63%) patients had

isolated ileal disease and 15 (32.6%) had isolated ileocolonic disease; 26 (56.5%) had inflammatory phenotype.

A total of 266 intestinal segments (42 ileal and 224 colorectal) were evaluated by MRE and endoscopy at baseline and at week 46. At baseline, endoscopic ulcers were identified in a total of 65 (24.4%) segments; 37 (56.9%) ulcers were located in the ileum and 28 (43.1%) in the colorectum.

Proportion of patients in whom MRE correctly classified endoscopic ulcer healing

After 46 weeks of treatment, 25 (54.3%) patients met the endoscopic criteria for ulcer healing. CE-sMaRIA < 2 in all segments identified patients with endoscopic ulcer healing with 76% (59.3–92.7) sensitivity, 95.2% (86.1–100) specificity, 95% (85.4–100) positive predictive value, and 76.9% (60.7–93.1) negative predictive value. T2-sMaRIA identified patients with endoscopic ulcer healing with 80% (64.3–95.7) sensitivity, 95% (86.1–100) specificity, 95% (86.1–100) positive predictive value, and 80% (64.3–95.7) negative predictive value.

The agreement between MRE and endoscopy for identifying patients with ulcer healing was substantial for both CE-sMaRIA (kappa = 0.7 [0.5–0.9]) and T2-sMaRIA (kappa = 0.74 [0.55–0.93]) (Table 2). The agreement between CE-sMaRIA and T2-sMaRIA for this endpoint was also substantial (kappa = 0.78 [0.6–0.96]) (Table 3). Figure 2 shows the differences in the descriptors of sMaRIA after adjudication.

Comparison of sMaRIA indices with and without contrast enhancement to identify ulcer healing (per patient)

No significant differences were observed between the two MRE indices (T2-sMaRIA vs. CE-sMaRIA) in the rates of correct classification of patients' status after 46 weeks of treatment as either "all ulcers healed" or "persistence of ulcers in ≥ 1 segment" against the gold standard ileocolonoscopy (Table 3).

Additional endpoints used to measure radiological response

Identification of ulcer healing per segment

Of the 65 intestinal segments with ulcers at baseline ileocolonoscopy, 44 (67.9%) achieved endoscopic ulcer healing after 46 weeks of treatment (18/37 [48.6%] ileal segments and 26/28 [92.8%] colorectal segments). When all segments

Table 2 Comparison of the rate of achievement of different therapeutic endpoints as classified by MRE (CE-sMaRIA and T2-sMaRIA) and ileocolonoscopy (SES-CD)

Identification of endoscopic ulcer healing (patients)										
MRE Index	Endoscopy		McNemar test	Kappa	Agreement	Sensibility	Specificity (%)			
	No	Yes	(<i>p</i> value)	(95%CI)	percentage	(%)				
			(95%CI)							
T2-sMaRIA	No	20 (80)	5 (20)	0.1	0.74 (0.55–0.93)	87 (77.2–96.7)	80	95.2		
	Yes	1 (4.8)	20 (95.2)							
CE-sMaRIA	No	20 (76.9)	6 (23.1)	0.06	0.7 (0.5–0.9)	84.8 (74.4–95.2)	76	95.2		
	Yes	1 (5)	19 (95)							
Identification of endoscopic ulcer healing (segments)										
MRE Index	Segment	Class	Endoscopy		McNemar test	Kappa	Agreement	Sensibility	Specificity	
			No	Yes	(<i>p</i> value)	(95%CI)	percentage	(%)	(%)	
			(95%CI)							
T2-sMaRIA	All	No	19 (79.2)	5 (20.8)	0.3	0.76 (0.6–0.93)	89.2 (81.7–96.8)	88.6	90.5	
		Yes	2 (4.9)	39 (95.1)						
CE-sMaRIA	All	No	20 (76.9)	6 (23.1)	0.06	0.77 (0.61–0.93)	89.2 (81.7–96.8)	86.4	95.2	
		Yes	1 (2.6)	38 (97.4)						
T2-sMaRIA	Terminal ileum	No	19 (82.6)	4 (17.4)	0.046	0.78 (0.59–0.98)	89.2 (79.2–99.2)	77.8	100	
		Yes	0 (0)	14 (100)						
CE-sMaRIA	Terminal ileum	No	19 (76)	6 (24)	0.01	0.67 (0.45–0.9)	83.8 (71.9–95.7)	66.7	100	
		Yes	0 (0)	12 (100)						
T2-sMaRIA	Colo-rectum	No	0 (0)	1 (100)	0.6	0.89 (0.72–0.91)*	89.3 (77.8–100)	96.2	0	
		Yes	2 (7.4)	25 (92.6)						
CE-sMaRIA	Colo-rectum	No	1 (100)	0 (0)	0.3	0.96 (0.89–1)*	96.4 (89.6–100)	100	50	
		Yes	1 (3.7)	26 (96.3)						
Classification of endoscopic response										
MRE Index	Class	> 50% in global SES-CD at week 46		McNemar test	Kappa	Agreement	Sensibility	Specificity (%)		
		No	Yes	(<i>p</i> value)	(95%CI)	percentage	(%)			
		(95%CI)								
T2-sMaRIA	No	11 (61.1)	7 (38.9)	0.77	0.44 (0.17–0.71)	73.9 (61.2–86.6)	76.7	68.8		
	Yes	5 (17.9)	23 (82.1)							
CE-sMaRIA	No	12 (66.7)	6 (33.3)	0.75	0.53 (0.28–0.79)	78.3 (66.3–90.2)	80	75		
	Yes	4 (14.3)	24 (85.7)							
Classification of endoscopic remission										
MRE Index	Class	Decrease \geq 2 points in global SES-CD and resulting score < 4		McNemar test	Kappa	Agreement	Sensibility	Specificity (%)		
		No	Yes	(<i>p</i> value)	(95%CI)	percentage	(%)			
		(95%CI)								
T2-sMaRIA	No	18 (72)	7 (28)	0.8	0.43 (0.17–0.69)	71.7 (58.7–84.8)	68.2	75		
	Yes	6 (28.6)	15 (71.4)							
CE-sMaRIA	No	19 (73.1)	7 (26.9)	0.6	0.48 (0.22–0.73)	73.9 (61.2–86.6)	68.2	79.2		
	Yes	5 (25)	15 (75)							

* Bangdiwala B statistic

MRE, magnetic resonance enterography; T2-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using only unenhanced T2-weighted sequences; CE-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using both unenhanced T2-weighted and contrast-enhanced sequences; SES-CD, Simple Endoscopic Index for Crohn's Disease

Table 3 Comparison between indexes for the correct categorization of treatment of responses at different level

Achievement of endoscopic ulcer healing in all segments at week 46 (patients)									
MRE Index	Class	Yes		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)	No		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)
		CE-sMaRIA				CE-sMaRIA			
T2-sMaRIA	No	3 (60)	2 (40)	0.2	0.73 (0.6–0.92)	20 (100)	0 (0)	NE	1 (1–1)
	Yes	3 (15)	17 (85)			0 (0)	1 (100)		
Achievement of segmental endoscopic ulcer healing at week 46 (segments)									
MRE Index	Class	Yes		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)	No		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)
		CE-sMaRIA				CE-sMaRIA			
T2-sMaRIA	No	3 (60)	2 (40)	0.7	0.86 (0.74–0.96)	19 (100)	0 (0)	0.3	0.95 (0.89–1)
	Yes	3 (0)	36 (100)			1 (50)	1 (50)		
Achievement of endoscopic response (decrease > 50% in global SES-CD) at week 46 (patients)									
MRE Index	Class	Yes		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)	No		McNemar test (<i>p</i> value)	B-statistic (95%CI)
		CE-sMaRIA				CE-sMaRIA			
T2-sMaRIA	No	4 (57.1)	3 (42.9)	0.7	0.77 (0.62–0.93)	9 (81.8)	2 (18.2)	0.7	0.56 (0.32–0.85)
	Yes	2 (9.5)	21 (90.5)			3 (60)	2 (40)		
Achievement of remission at week 46 (patients)									
MRE Index	Class	Yes		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)	No		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)
		CE-sMaRIA				CE-sMaRIA			
T2-sMaRIA	No	6 (85.7)	1 (14.3)	> 0.999	0.79 (0.51–1)	18 (100)	0 (0)	0.3	0.88 (0.66–1)
	Yes	1 (6.7)	14 (93.3)			1 (16.7)	5 (83.3)		

Note: *T2-sMaRIA*, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using only unenhanced T2-weighted sequences; *CE-sMaRIA*, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using both unenhanced T2-weighted sequences and contrast-enhanced sequences; *SES-CD*, simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease

were pooled, the agreement between ileocolonoscopy and MRE for the identification of segments with ulcer healing was substantial for T2-sMaRIA and almost perfect for CE-sMaRIA. However, both the CE-sMaRIA and T2-sMaRIA identified endoscopic ulcer healing better in colorectal segments than in ileal segments (Cochran's Q test < 0.001 for both indices) (Table 2). The agreement between the two indices on identifying intestinal segments achieving endoscopic ulcer healing was high for both ileal and colorectal segments (Table 3).

When all segments with ulcers detected at baseline ileocolonoscopy were pooled, no significant differences were observed between the T2-sMaRIA and CE-sMaRIA in the rates of correct dichotomic classification of segments after treatment (ulcers vs. no ulcers) against the reference standard (Table 3).

Identification of patients with radiological improvement (≥ 50% decrease in global SES-CD at week 46)

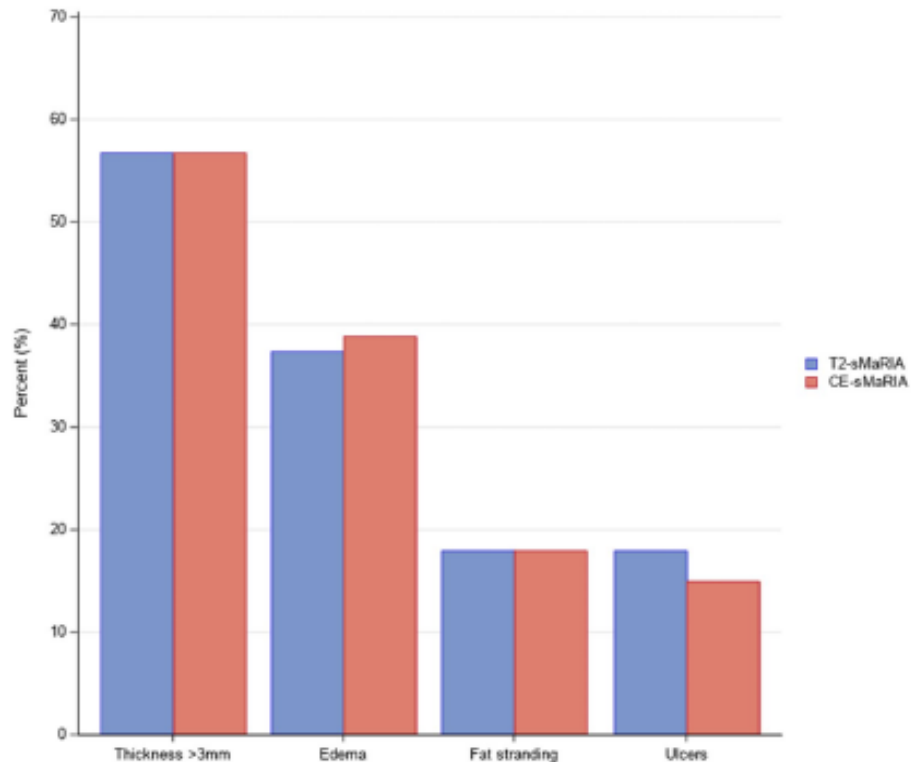
After 46 weeks of treatment, the global SES-CD had decreased by more than 50% in 46 (65.2%) patients. The agreement between MRE and endoscopy in identifying

radiological improvement was moderate for both indexes (kappa = 0.53 [0.28–0.79]) for CE-sMaRIA and $k = 0.44$ [0.17–0.71] for T2-sMaRIA) (Table 2). There were no differences between the two indices in the rates of patients correctly classified as responders ($p = 0.7$) or non-responders ($p = 0.7$) (Table 3). The agreement between the two MRE indices for the identification of radiological improvement was substantial (kappa = 0.55 [0.28–0.78]) (Table 3).

Identification of patients with endoscopic remission (SES-CD < 4 and decrease ≥ 2 points from baseline score)

After 46 weeks of treatment, ileocolonoscopy classified 22 (47.8%) patients as in endoscopic remission (Fig. 3). As no corresponding value for endoscopic remission and transmural remission measured by sMaRIA had been published, first we used the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) to determine the optimal global T2-sMaRIA and CE-sMaRIA cutoffs for this endpoint at week 46. The optimal s-MaRIA cutoff for endoscopic remission was ≤ 1 point (AUC = 0.79 (0.65–0.92) for global CE-sMaRIA ($p < 0.001$) and 0.79 (0.65–0.93)

Fig. 2 Proportion of patients with persistent MRE findings of activity after treatment using sMaRIA with and without contrast-enhanced sequences



for global T2-sMaRIA ($p < 0.001$) (Fig. 4). Using these cutoffs, the agreement between ileocolonoscopy and MRE was moderate for CE-sMaRIA (kappa = 0.48 [0.22–0.73]) and for T2-sMaRIA (kappa = 0.43 [0.17–0.69]) (Table 2). There were no significant differences between the two MRE indices in the rates of patients correctly classified as “in remission” ($p > 0.99$) or “not in remission” ($p = 0.3$) (Table 3). The agreement between the two MRE indices for detection of remission was almost perfect (Table 4).

Standardized effect sizes and correlations of magnitude of changes determined with different indices

Both the global T2-sMaRIA and global CE-sMaRIA demonstrated moderate responsiveness when an improvement of at least 0.5 standard deviations in overall endoscopic disease activity (SES-CD) was used as the criterion for radiological meaningful change. The standardized effect size measured by CE-sMaRIA was 0.63 ([0.41–0.85] $p < 0.001$), and the standardized effect size measured by T2-sMaRIA was 0.58 ([0.36–0.80] $p < 0.001$) (Supplementary Table 3).

Overall, the correlation with SES-CD for the magnitude of change from baseline to week 46 measured with the two MRE indices was similar, being classified as moderate in

both analyses, per patient and per segment. The positive correlations in both analyses (patients and segments) were strongest between the MRE indices; correlations between CE-sMaRIA and SES-CD were slightly stronger than those between T2-sMaRIA and SES-CD (Table 5).

Interobserver agreement

The agreement between the two readers in identifying ulcer healing at the patient level was moderate for both CE-sMaRIA (kappa = 0.59 [0.34–0.82]) and T2-sMaRIA (kappa = 0.59 [0.35–0.83]). The agreement between the two readers in identifying ulcer healing at the segment level was moderate for CE-sMaRIA (kappa = 0.59 [0.4–0.76]) and substantial for T2-sMaRIA (kappa = 0.61 [0.41–0.78]). The agreement between the two readers in identifying radiological improvement was moderate for both CE-sMaRIA (kappa = 0.45 [0.19–0.69]) and T2-sMaRIA (kappa = 0.60 [0.33–0.85]).

Supplementary Table 4 reports the agreement between the two readers for the categorization of disease status according to the segmental CE-sMaRIA and T2-sMaRIA and their descriptors on post-treatment MRE examinations. We observed similar inter-observer agreement for both CE-sMaRIA and T2-sMaRIA for categorization of segments after treatment for absence of inflammatory

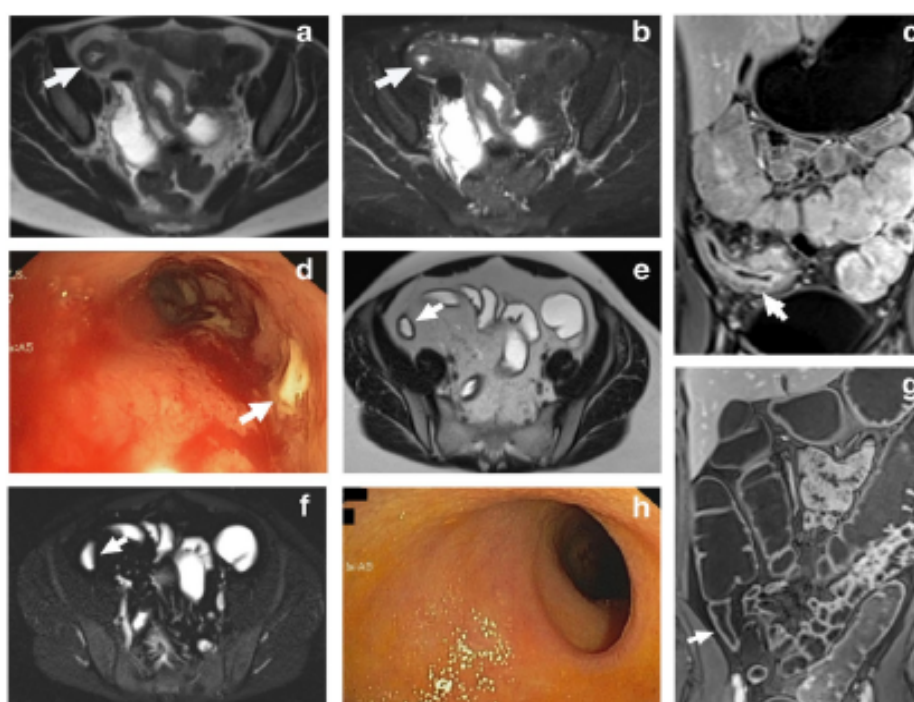


Fig. 3 A 46-year-old woman with severe, active Crohn's disease in the terminal ileum. Axial T2-weighted images without fat saturation (a) and with fat saturation (b) show diffuse mural thickening (arrows in a and b) and high signal intensity on fat-saturated T2-weighted images. Contrast-enhanced T1-weighted images (c) show diffuse enhancement of the same segment (arrow). Fat stranding was not identified and the sMaRIA score was 2, whether calculated including contrast-enhanced images or only unenhanced images. Endoscopic image of the terminal ileum in the same patient (d) shows

diffuse marked erythema, edema, and deep ulceration (arrow). After 46 weeks of treatment with a TNF-inhibitor, MRE shows a reduction in mural thickness on T2-weighted images (arrow in e), normalization of mural signal intensity on fat-saturated T2-weighted images (arrow in f), and contrast enhancement in T1-weighted images (arrow in g), resulting in a sMaRIA of 0 in both approaches. Endoscopy (h) on the same segment after 46 weeks of treatment shows the absence of inflammatory lesions

lesions (0.74 [0.53–0.90] and 0.72 [0.52–0.87] respectively) and for healing of severe inflammatory lesions (0.55 [0.36–0.74] and 0.6 [0.40–0.78] respectively).

Discussion

Although several studies have focused on the validity [9, 20–23] and reliability [11, 24] of different MRE scoring systems for assessing activity in CD, few studies have focused on the accuracy of MRE indices in determining the response to therapy [4, 25, 26]. Determining the response to biological drugs is fundamental in both clinical practice and research. Using MRE indices for this purpose promises to improve efficiency in both applications.

Standard MRE protocols include the use of contrast-enhanced sequences that are commonly considered an essential component in the identification of inflammatory lesions. Bowel hyperenhancement was included in the analysis for the derivation of components of the sMaRIA, but was not

included in the final equation of the index because it was not a significant independent predictor of activity. Recent concern about gadolinium deposits found in brain tissue after multiple doses of gadolinium-based contrast agents could limit the use of MRE in patients with CD, who require multiple reassessments of disease status throughout their lives. Avoiding gadolinium would also reduce the cost, the duration of the examination and the tolerability of MRE [27]. On the other hand, there are concerns about whether avoiding the use of contrast-enhanced sequences may compromise the diagnostic accuracy of MRE in the detection of inflammatory lesions related to CD. To determine the accuracy of the sMaRIA with and without contrast-enhanced sequences in assessing the response to therapy, we compared the results of these two approaches against the reference standard of established definitions of endoscopic response using different conceptualizations of therapeutic response. Whether contrast-enhanced sequences were included or not, we found moderate effect sizes and correlation with endoscopic measures of activity. The effect size was smaller than in an earlier

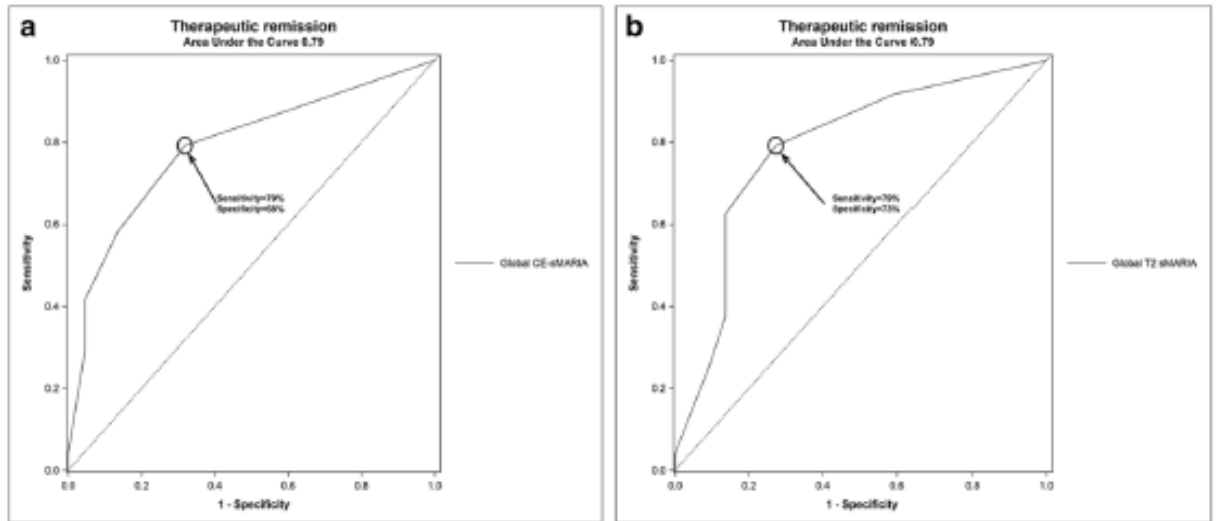


Fig. 4 Receiver operating characteristic curves for the prediction of endoscopic remission using the sMaRIA including both contrast-enhanced and unenhanced sequences (a) and including only unenhanced sequences (b). T2-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance

Index of Activity using only unenhanced T2-weighted sequences; CE-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity using both unenhanced T2-weighted and contrast-enhanced sequences

Table 4 Comparison of the rates of correct classification (agreement with endoscopic gold standard) of therapeutic endpoints with CE-sMaRIA vs. T2-sMaRIA

Identification of patients with endoscopic ulcer healing		CE-sMaRIA		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)
MRE Index		No	Yes		
T2-sMaRIA	No	23 (92)	2 (8)	0.7	0.78 (0.6–0.96)
	Yes	3 (14.3)	18 (85.7)		
Identification of endoscopic ulcer healing (segment)		CE-sMaRIA		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)
MRE Index		No	Yes		
T2-sMaRIA	No	22 (91.7)	2 (8.3)	0.4	0.81 (0.66–0.95)
	Yes	4 (9.8)	37 (90.2)		
Identification of endoscopic response		CE-sMaRIA		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)
MRE Index		No	Yes		
T2-sMaRIA	No	13 (72.2)	5 (27.8)	1	0.55 (0.28–0.78)
	Yes	5 (17.9)	23 (82.1)		
Identification of endoscopic remission		CE-sMaRIA		McNemar test (<i>p</i> value)	Kappa (95%CI)
MRE Index		No	Yes		
T2-sMaRIA	No	24 (96)	1 (4)	0.5	0.87 (0.7–1)
	Yes	2 (9.5)	19 (90.5)		

T2-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using only unenhanced T2-weighted sequences; CE-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity using both unenhanced T2-weighted and contrast-enhanced T1-weighted sequences

study [13], probably because of differences in the baseline severity of lesions between the two cohorts. Overall, our results suggest that MRE can assess the response to biological treatments of known efficacy without the need for intravenous contrast administration.

Another important contribution of this study to the implementation of the sMaRIA in clinical research is the determination of the optimal sMaRIA cutoff for remission. We found that sMaRIA ≤ 1 identified remission whether contrast-enhanced sequences were included or not, allowing

Table 5 Correlation of the magnitude of changes observed between baseline and week 46 between the SES-CD, T2-sMaRIA, and CE-sMaRIA

Magnitude of change between assessments	Lin's CCC (95%CI)	Lin's CCC (95%CI)
	Global score	Segmental score
CE-sMaRIA vs. T2-sMaRIA	0.89 (0.81–0.94)	0.80 (0.75–0.84)
CE-sMaRIA vs. SES-CD	0.63 (0.45–0.76)	0.58 (0.52–0.63)
T2-sMaRIA vs. SES-CD	0.59 (0.41–0.73)	0.50 (0.44–0.55)

CCC, concordance correlation coefficient; SES-CD, simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease; CE-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity including contrast-enhanced sequences; T2-sMaRIA, simplified Magnetic Resonance Index of Activity without contrast-enhanced sequences

some residual mural thickening in some segments in endoscopic remission [28, 29].

In general, we observed few cases of disagreement between the sMaRIA classifications with and without contrast-enhanced sequences in any of the approaches to measuring the response to treatment. Moreover, in the subgroup of patients who achieved endoscopic ulcer healing in all segments, the sMaRIA classifications differed from the ileocolonoscopy classifications in only 6 intestinal segments in 5 different patients. Disagreements between indices in assessing ulcer healing can be explained by the variability in the interpretation of mural signal T2-weighted sequences [11] mainly in segments that achieve a response. Disagreements between MRE and ileocolonoscopy in assessing the therapeutic response have been reported [13, 26, 30] but the reasons for these disagreements remain controversial [31]. The endpoint with the lowest observed agreement between techniques was the classification of remission, although the diagnostic accuracy of the sMaRIA with and without contrast-enhanced sequences for this endpoint in the current study was in line with that reported in similar studies [13, 25].

Although diffusion-weighted imaging (DWI) forms part of most routine MRE protocols, we kept readers blinded to this sequence. Some studies have reported an accurate role of DWI to grade inflammatory activity [32] or found that the combination of T2-weighted and DWI sequences is non-inferior to gadolinium-enhanced sequences for detecting severe inflammation [33] postulating DWI as a useful sequence complementary or alternative to contrast-enhanced sequences. However, the interpretation of findings indicating active disease on "either T2-weighted or DWI" sequences can decrease the specificity of MRE (29) and the DWI changes used to assess the therapeutic response are not well characterized [34, 35].

Our study has some limitations. This study focused on the ability of the two approaches to applying the sMaRIA

to identify the response to treatment at different levels but did not evaluate their ability to detect penetrating complications (i.e., fistulas, sinus tract, and/or abscesses). Persisting or worsening luminal CD lesions can lead to penetrating complications, and contrast-enhanced sequences seem to increase MRE's sensitivity for detecting these lesions [33, 36]. Thus, caution is warranted in forgoing contrast-enhanced MRE in clinical practice. Moreover, most patients (82%) included in this study were treated with TNF inhibitors. Although our conclusions are likely to be relevant for other drugs with different mechanisms of action, this assumption remains to be tested. The results of our study would be much more generalizable if more readers were included from outside the authors' institution who are perhaps less used to scoring using sMaRIA. Lastly, estimates of indices' ability to characterize patients' responses to treatment might be also influenced by the characteristics of the cohort. Most patients in this study had ileal or ileocolonic disease and a few had isolated colonic disease; patients with isolated colonic disease were more likely to decline MRE follow-up because they perceive marginal benefits of undergoing both examinations because of the lower risk of developing complications related to CD. However, the total number of colonic segments with ulcers at baseline (28/65) provided sufficient data for us to explore the accuracy of the sMaRIA in assessing colonic inflammation.

In conclusion, we demonstrate that the sMaRIA with or without contrast-enhanced images accurately characterized the response to biologic treatment, based on robust criteria for clinically meaningful change. The reliability and feasibility of this index favor its implementation to measure the efficacy of treatments for CD in clinical research.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08392-w>.

Acknowledgements We thank the patients and their families who took part in the study, as well as the staff, research coordinators, and investigators for your time and dedication. Medical English correction support was provided by John Giba.

Funding This work has been financed by project PI16 / 00721, integrated into the National R & D & I Program and co-financed by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Declarations

Guarantor The scientific guarantor of this publication is Jordi Rimola.

Conflict of interest The authors of this manuscript declare relationships with the following companies: Nunzia Capozzi. received a research grant (BRACCO fellowship) from Bracco Imaging.

Elena Ricart has served as a speaker, has received research funding, or has participated in educational and advisory events for MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, Frezenius Kabi, Chiesi, and Ferring.

Ingrid Ordas has received consulting fees from AbbVie, speaking fees from MSD, Abbvie, Jansen, Takeda, and unrestricted research grants from Faes Pharma and AbbVie.

Julian Panés has received research grants from Abbvie MSD and Pfizer and received consulting and/or speaking fees from AbbVie, Abbott, Arena Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celltrion, Genentech-Roche, Gilead, GoodGut, GSK, Janssen, MSD, Nestle, Oppilan, Pfizer, Progenity, Takeda, Theravance, Origo, and TiGenix.

Jordi Rimola has received research grants from Abbvie and Genentech and lecture or consultancy fees from Origo Biopharma, Gilead, Takeda, and Janssen; he is on the advisory board of Takeda, TiGenix, Gilead, and Alimentiv.

The rest of the authors have no competing interests to disclose.

Statistics and biometry Victor Sapena kindly provided statistical advice for this manuscript.

Informed consent Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study.

Ethical approval Institutional Review Board approval was obtained.

Study subjects or cohorts overlap Some study subjects or cohorts have been previously reported in Capozzi N et al *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 7;14(8):1074-1081

Methodology

- prospective
- diagnostic or prognostic study
- performed at one institution

References

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR et al (2019) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
2. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV et al (2018) Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 154:1172–1194. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.274>
3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al (2015) Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for. *Am J Gastroenterol* 110:1324–1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
4. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S et al (2014) Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 146:374–382. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.055>
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A et al (2021) STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treatment-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
6. Jauregui-Amezaga A, Rimola J, Ordás I et al (2015) Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics. *Gut* 64:1397–1402. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308101>
7. Danese S, Sandborn WJ, Colombel J-F et al (2019) Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 157:1007–1018.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.038>
8. American College of Radiology (2020) ACR Manual on Contrast Media.
9. Rimola J, Rodríguez S, Garcia-Bosch O et al (2009) Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 58:1113–1120
10. Coimbra AJF, Rimola J, O'Byrne S et al (2016) Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 43:61–72
11. Jairath V, Ordas I, Zou G et al (2018) Reliability of measuring ileo-colonic disease activity in Crohn's disease by magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis* 24:440–449. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx040>
12. Abreu MT, Sandborn WJ, Cataldi F et al (2020) Defining endpoints and biomarkers in inflammatory bowel disease: moving the needle through clinical trial design. *Gastroenterology* 159:2013–2018.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.064>
13. Ordás I, Rimola J, Alfaro I et al (2019) Development and validation of a simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's disease. *Gastroenterology* 157:432–439. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.051>
14. Capozzi N, Ordás I, Fernandez-Clotet A et al (2020) Validation of the simplified Magnetic Resonance Index of Activity [sMARIA] without gadolinium-enhanced sequences for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa030>
15. Rimola J, Fernández-Clotet A, Capozzi N et al (2020) Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 52:1563–1573. <https://doi.org/10.1111/apt.16069>
16. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G et al (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60:505–512
17. Ferrante M, Colombel J-F, Sandborn WJ et al (2013) Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology* 145:978–986. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.010>
18. Shankar V, Bangdiwala SI (2014) Observer agreement paradoxes in 2x2 tables: Comparison of agreement measures. *BMC Med Res Methodol* 14:1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-100>
19. Bangdiwala SI, Shankar V (2013) The agreement chart. *BMC Med Res Methodol* 13:97. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-97>
20. Steward MJ, Punwani S, Proctor I et al (2012) Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol* 81:2080–2088
21. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J et al (2014) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol* 109:89–98. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.385>
22. Oussalah A, Laurent V, Bruot O et al (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 59:1056–1065. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.197665>
23. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al (2015) Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 21:1832–1838. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000449>
24. Tielbeek JAW, Makanyanga JC, Bipat S et al (2013) Grading Crohn disease activity with MRI: interobserver variability of MRI features, MRI scoring of severity, and correlation with Crohn disease endoscopic index of severity. *AJR Am J Roentgenol* 201:1220–1228. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10341>

25. Buisson A, Hordonneau C, Goutorbe F et al (2019) Bowel wall healing assessed using magnetic resonance imaging predicts sustained clinical remission and decreased risk of surgery in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 54:312–320. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1505-8>
26. Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S et al (2016) Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging* 16:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12880-016-0139-7>
27. Miles A, Bhatnagar G, Halligan S et al (2019) Magnetic resonance enterography, small bowel ultrasound and colonoscopy to diagnose and stage Crohn's disease: patient acceptability and perceived burden. *Eur Radiol* 29:1083–1093. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5661-2>
28. Kim C, Park SH, Yang SK et al (2016) Endoscopic complete remission of Crohn disease after anti-tumor necrosis factor- α therapy: CT enterographic findings and their clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 206:1208–1216. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15256>
29. Rimola J, Alfaro I, Fernández-Clotet A et al (2018) Persistent damage on magnetic resonance enterography in patients with Crohn's disease in endoscopic remission. *Aliment Pharmacol Ther* 48:1232–1241. <https://doi.org/10.1111/apt.15013>
30. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al (2018) Utility of magnetic resonance enterography for small bowel endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 113:283–294. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.464>
31. Nehra AK, Sheedy SP, Wells ML et al (2020) Imaging findings of ileal inflammation at computed tomography and magnetic resonance enterography: what do they mean when ileoscopy and biopsy are negative? *J Crohn's Colitis* 14:455–464. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz122>
32. Li X, Sun C, Mao R et al (2017) Diffusion-weighted MRI enables to accurately grade inflammatory activity in patients of ileocolonic Crohn's disease: results from an observational study. *Inflamm Bowel Dis* 23:244–253. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001001>
33. Seo N, Park Ho S, Kim KJ et al (2016) MR enterography for the evaluation of small-bowel inflammation in Crohn disease by using diffusion-weighted imaging without intravenous contrast material: a prospective noninferiority study. *Radiology* 278:762–772
34. Dohan A, Taylor S, Hoeffel C et al (2016) Diffusion-weighted MRI in Crohn's disease: current status and recommendations. *J Magn Reson Imaging* 44:1381–1396. <https://doi.org/10.1002/jmri.25325>
35. Dillman JR, Smith EA, Sanchez R et al (2016) DWI in pediatric small-bowel Crohn disease: are apparent diffusion coefficients surrogates for disease activity in patients receiving infliximab therapy? *AJR Am J Roentgenol* 207:1002–1008. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16477>
36. Rimola J, Alvarez-Cofiño A, Pérez-Jeldres T et al (2017) Increasing efficiency of MRE for diagnosis of Crohn's disease activity through proper sequence selection: a practical approach for clinical trials. *Abdom Radiol (NY)*. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1203-7>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Appendix 1.

To determine the simplified MaRIA the presence of 4 MRE parameters (wall thickness, oedema, fat stranding, and ulcers) is evaluated in 5 colonic segments (rectum, sigmoid colon, descending colon, transverse colon, ascending colon) and the terminal ileum. Parameters are scored 1 if present and 0 if absent, and the simplified MaRIA score is calculated for each segment as follows:

Simplified MaRIA = (1 × wall thickness > 3 mm) + (1 × edema) + (1 × fat stranding) + (2 × ulcers)

Supplementary Table 1. MR enterography protocol.

1. PATIENT'S PREPARATION		
Fasting	6-hour fast	
Bowel distension	Ingestion of 1000-1500 mL (depending on patients' tolerability) of 2.5% mannitol solution.	
2. IMAGE ACQUISITION		
Sequence	Plane	Slice thickness
T2-weighted imaging	Axial	4mm
T2-weighted imaging with fat saturation	Axial	4mm
T2-weighted imaging	Coronal	4 mm
T1-3D gradient echo with fat saturation without and with gadolinium 70 seconds after intravenous injection	Coronal	1.8-2.4 mm
T1-3D gradient echo with fat saturation with gadolinium	Axial	2.2-2.4 mm

Supplementary Table 2. Cutoff to define disease status using simplified MaRIA score.

sMaRIA score for any segment	Disease status
<1	Transmural remission
≥1	Active disease
≥2	Moderate to severe disease containing endoscopic ulcerations
Calculation of a simplified MaRIA for each intestinal segment: Simplified MaRIA = (1 × wall thickness > 3 mm) + (1 × edema) + (1 × fat stranding) + (2 × ulcers)	
A global simplified MaRIA (range: 0-30) is calculated as the sum of all segmental scores	

Supplementary Table 3. Standardized effect size for the different indices.

Note: SES-CD: Simplified Endoscopic Score for Crohn’s Disease; CE-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity including contrast-enhanced sequences; T2-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity without contrast-enhanced sequences.

Improvement in SES-CD score of overall severity by $\geq \frac{1}{2}$-SD	Effect Size (95%CI)
SES-CD	0.97 (0.67–1.27)
CE-sMaRIA	0.63 (0.41–0.85)
T2-sMaRIA	0.58 (0.36–0.80)

Supplementary Table 4. Agreement between readers for disease status according to sMaRIA and their components on post-treatment MRE examinations.

Note: 95%CI: 95% confidence interval. CE-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity including contrast-enhanced sequences; T2-sMaRIA: simplified Magnetic Resonance Index of Activity without contrast-enhanced sequences

	Inter-reader reliability (95% CI)	
	CE-sMaRIA	T2-sMaRIA
Wall Thickness>3mm	0.74 (0.58-0.91)	0.72 (0.54-0.89)
Edema	0.58 (0.39-0.76)	0.6 (0.41-0.79)
Fat stranding	0.56 (0.35-0.76)	0.47 (0.21-0.72)
Ulcers	0.59 (0.38-0.81)	0.57 (0.36-0.78)
sMaRIA	0.74 (0.61-0.84)	0.75 (0.63-0.84)
Healing of severe lesions (sMaRIA <2)	0.55 (0.36-0.74)	0.6 (0.40-0.78)
Transmural Remission (sMaRIA <1)	0.74 (0.53-0.90)	0.72 (0.52-0.87)

7.3 ARTICLE 3

Títol: Predictors of bowel damage in the long-term progression of Crohn's disease

Resum de l'article: La MC és una malaltia inflamatòria crònica que genera un dany intestinal amb el pas del temps. L'IL s'ha desenvolupat i validat per mesurar el dany intestinal acumulat. L'objectiu de l'estudi és caracteritzar la progressió a llarg termini del dany intestinal en pacients amb MC basat en els canvis de l'IL així com determinar factors de risc de progressió a llarg termini. Per això vam dissenyar un estudi longitudinal, prospectiu i unicèntric en pacients amb MC. Vam identificar els pacients amb MC que havien participat en estudis previs per a determinar la precisió diagnòstica de l'ERM per quantificar l'activitat inflamatòria de la MC utilitzant l'endoscòpia com a tècnica de referència. Vam convidar els pacients que s'havien sotmès a aquestes exploracions i que tenien un seguiment mínim posterior de 5 anys, a ser re-avaluats de nou amb ERM en el context de l'estudi.

Es van incloure 72 pacients. L'IL va augmentar en 38 pacients (52.8%), es va mantenir estable en 9 (12.5%), i va disminuir en 25 (34.7%). La puntuació del sub-índex de l'intestí prim i de cirurgia va augmentar significativament ($p=0.002$ i $p=0.001$, respectivament), mentre que el sub-índex del patró fistulitzant va disminuir significativament ($p=0.001$). Els paràmetres basals que es van associar amb la progressió del dany intestinal van ser la localització ileal ($p=0.026$), el fenotip de la MC [estenosat, fistulitzant o la combinació dels dos ($p=0.007$, $p=0.006$, i $p=0.035$, respectivament)], la duració de la malaltia de més de 10 anys ($p=0.019$), i el sub-índex estenosat ($p=0.049$). No vam trobar cap correlació entre la progressió del dany i l'activitat clínica basal, els marcadors biològics basals i la gravetat de les lesions endoscòpiques basals.

Per tant, podem concloure que el dany intestinal, mesurat mitjançant l'IL, progressa en la meitat dels pacient amb MC en un període de 5-12 anys d'evolució de la malaltia. Els principals determinants de la progressió del dany intestinal són la localització ileal, el patró estenosat/fistulitzant i la duració de la malaltia. Una estricta monitorització de les lesions associades a la progressió del dany intestinal durant el tractament, especialment en aquells pacients amb majors IL basals, pot ajudar als clínics a optimitzar les estratègies de tractament per evitar la seva progressió.

Prospective Study

Predictors of bowel damage in the long-term progression of Crohn's disease

Agnes Fernández-Clotet, Julian Panés, Elena Ricart, Jesús Castro-Poceiro, Maria Carme Masamunt, Sonia Rodríguez, Berta Caballol, Ingrid Ordás, Jordi Rimola

Specialty type: Gastroenterology and hepatology

Provenance and peer review: Unsolicited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): 0

Grade C (Good): C

Grade D (Fair): D

Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Fabbri N, Italy; Liu G, China

Received: September 14, 2022

Peer-review started: September 14, 2022

First decision: September 26, 2022

Revised: October 6, 2022

Accepted: October 31, 2022

Article in press: October 31, 2022

Published online: November 26, 2022



Agnes Fernández-Clotet, Julian Panés, Elena Ricart, Jesús Castro-Poceiro, Maria Carme Masamunt, Berta Caballol, Ingrid Ordás, Department of Gastroenterology, Hospital Clinic, Barcelona 08036, Spain

Agnes Fernández-Clotet, Julian Panés, Elena Ricart, Jesús Castro-Poceiro, Maria Carme Masamunt, Berta Caballol, Ingrid Ordás, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer (IDIBAPS), Barcelona 08036, Spain

Agnes Fernández-Clotet, Julian Panés, Elena Ricart, Jesús Castro-Poceiro, Maria Carme Masamunt, Berta Caballol, Ingrid Ordás, Jordi Rimola, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, Madrid 28029, Spain

Sonia Rodríguez, Jordi Rimola, Department of Radiology, Hospital Clinic, Barcelona 08036, Spain

Corresponding author: Jordi Rimola, MD, PhD, Consultant Physician-Scientist, Department of Radiology, Hospital Clinic, 170 Villarroel, Barcelona 08036, Spain. jrimola@clinic.cat

Abstract

BACKGROUND

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disorder that progresses to bowel damage (BD) over time. An image-based index, the Lémarin index (LI), has been developed to measure cumulative BD.

AIM

To characterize the long-term progression of BD in CD based on changes in the LI and to determine risk factors for long-term progression.

METHODS

This was a single-center longitudinal cohort study. Patients who had participated in prospective studies on the accuracy of magnetic resonance imaging using endoscopy as a gold standard and who had a follow-up of at least 5 years were re-evaluated after 5-12 years.

RESULTS

Seventy-two patients were included. LI increased in 38 patients (52.8%), remained unchanged in 9 patients (12.5%), and decreased in 25 patients (34.7%). The small

bowel score and surgery subscale significantly increased ($P = 0.002$ and $P = 0.001$, respectively), whereas the fistulizing subscale significantly decreased ($P = 0.001$). Baseline parameters associated with BD progression were ileal location ($P = 0.026$), CD phenotype [stricturing, fistulizing, or both ($P = 0.007$, $P = 0.006$, and $P = 0.035$, respectively)], disease duration > 10 years ($P = 0.019$), and baseline LI stricturing score ($P = 0.049$). No correlation was observed between BD progression and baseline clinical activity, biological markers, or severity of endoscopic lesions.

CONCLUSION

BD, as assessed by the LI, progressed in half of the patients with CD over a period of 5-12 years. The main determinants of BD progression were ileal location, stricturing/fistulizing phenotype, and disease duration.

Key Words: Crohn's disease; Lémann index; Bowel damage; Inflammatory bowel disease; Magnetic resonance imaging

©The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: The aim of the study was to characterize the long-term progression of bowel damage (BD) in patients with Crohn's disease based on changes in the Lémann index. Predictors of BD progression were a baseline stricturing and fistulizing Crohn's disease phenotype, ileal location, disease duration of more than 10 years, and a higher Lémann index stricturing score. Strict monitoring of BD-associated lesions during treatment, especially in those patients with a higher baseline Lémann index score, may help clinicians to improve treatment strategies in order to halt BD progression, adapting treatment based on risk factors identified in this study.

Citation: Fernández-Clotet A, Panés J, Ricart E, Castro-Poceiro J, Masamunt MC, Rodríguez S, Caballol B, Ordás I, Rimola J. Predictors of bowel damage in the long-term progression of Crohn's disease. *World J Clin Cases* 2022; 10(33): 12208-12220

URL: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v10/i33/12208.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i33.12208>

INTRODUCTION

The notion that Crohn's disease (CD) is a progressive disease is well established. The proportion of patients that require surgery, either due to refractory inflammatory disease or stricturing/fistulizing complications increases over time[1]. Changing this long-term progressive course is one of the recognized unmet therapeutic needs in patients with CD. In order to develop new therapeutic strategies that are effective in changing the course of the disease, a reliable tool to measure bowel damage (BD) progression is crucial. To that end, the Lémann index (LI) has been developed and validated[2,3]. The LI consists of a scoring system based on a comprehensive assessment of structural BD, which includes the identification of stricturing and penetrating lesions based on cross-sectional imaging and endoscopy, and previous surgery. The LI is a measure of intestinal damage ranging from a minimum value corresponding to absence of damage to a maximum theoretical value corresponding to complete resection of the entire gastrointestinal tract.

The second aspect that is required for efficient design of studies on disease modification is characterization of the kinetics and risk factors for BD progression. Given that the development of the LI is relatively recent, studies determining damage severity have mostly consisted of transversal studies, and the few longitudinal studies evaluating changes in BD measured by the LI involve a relatively short period of observation, whereas damage accumulates over long periods of time.

The objectives of the current study were to characterize the long-term progression of BD in patients with CD based on changes in the LI, to identify which components of the index are the main determinants of progression, and to identify risk factors for long-term progression. To that end, we took advantage of our patient cohorts that had participated in past studies on the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) for characterizing CD inflammatory activity using endoscopy as the gold standard. We invited patients that had undergone these examinations within the past 5 years to 12 years to be re-evaluated in the context of the current study.

MATERIALS AND METHODS

Patient population

We performed a longitudinal cohort study in the tertiary referral center Hospital Clinic of Barcelona from April 2018 to December 2019. The study was approved by the local ethics committee (Reg. HCB/2018/0160) and was conducted according to the European Medicines Agency's good clinical practice guidelines (CMPM/ICH/135/95, July 2002). All patients provided written informed consent before inclusion.

Patients were included if they met the following criteria: ≥ 18 -years-old, with an established diagnosis of CD according to the European Crohn's and Colitis Organisation guidelines[4], had undergone an MRI or computed tomography (CT) scan and an ileocolonoscopy between 2006 and 2013, had a follow-up of at least 5 years, and signed a written informed consent to be re-evaluated. Patients with formal contraindications for a new MRI or colonoscopy were excluded from the study. We used our local database to identify candidates and invited them to participate when they attended the outpatient clinic during the recruitment period.

In those patients who had more than one MRI examination during 2006-2013, the first assessment within this period was considered as the baseline examination.

Data collection

Demographic and clinical characteristics were captured at two timepoints: Baseline and the second assessment. For baseline, the following variables were recorded: Sex, age at diagnosis, date of CD diagnosis, disease duration at the time of first assessment, CD location and phenotype according to Montreal Classification, current or past history of perianal disease, smoking status, previous intestinal surgeries, previous treatments (exposure to immunosuppressants or biologic therapies), current treatment, and C-reactive protein (CRP) level. Clinical disease activity was assessed according to the CD Activity Index, and active disease was classified as a CD activity index ≥ 150 points. Endoscopic disease activity was recorded using the CD Endoscopic Index of Severity. The cutoffs for remission, mild disease, and severe disease were < 3.5 , $3.5-7.0$, and > 7.0 points, respectively.

The following clinical variables were recorded at the second assessment: changes in treatment (exposure to immunosuppressants and/or biologic therapy) and surgery requirements (number, type, and indication) during the period between the two assessments.

Cross-sectional imaging acquisition

The MRI examinations were performed using the clinical 1.5 or 3T systems (TrioTim /Aera, Siemens Medical Solutions, Germany). T2 sequences with and without fat saturation in the axial plane and without fat saturation in the coronal plane were acquired. Next, three-dimensional non-enhanced and contrast-enhanced T1 sequences with fat signal saturation were acquired in the coronal and axial planes. CT examinations were acquired using a multidetector CT scan (Siemens Somatom 64, Germany) with thin (2 mm) axial and coronal plane image reconstructions during the enterographic phase following iodinated contrast injection.

Evaluation of BD using the LI

BD and its progression over time were assessed for each patient using the LI[2]. Imaging examinations (either MRI or CT scan) were performed in all patients at baseline and at the second assessment. Intestinal segments were assessed as normal or abnormal. The length of each abnormal intestinal segment, wall thickness, presence of ulcers, stricturing lesions (including caliber of luminal narrowing and pre-stenotic diameter), and fistulas or abscesses were collected. Stricturing and penetrating lesions were defined by the imaging results, graded, and recorded according to severity on an ordinal scale (from 0: absent to 3: maximum). A documented expert radiologist in gastrointestinal imaging with 15 years of experience in bowel imaging (JR) graded the severity of the lesions according to the LI rules. Imaging procedures were not read by a gastroenterologist since this type of assessment requires expertise in the field, and gastroenterologists in Spain are not formally trained in cross-sectional enterographic image interpretation. Additional investigations were recorded based on disease location: physical examination and a pelvic MRI in case of perianal disease and endoscopic studies in cases of upper gastrointestinal and/or colonic involvement.

At baseline, all of the procedures to calculate the LI were performed within 120 d. For the second assessment, almost all procedures were performed within this period. However, as previously described in other studies using the LI methodology, endoscopies performed less than 1 year prior to the imaging procedures were used in those cases in which it had been performed[5].

The extent of the damage performed in the surgery was documented and graded based on the medical reports. The length of resection was obtained from the pathologist's report.

Radiological, endoscopic, and surgical information were generated for each intestinal segment and recorded in the excel file published by the LI development study[2]. The LI was calculated globally (at a patient level), for each organ, and for each subscale (stricturing, fistulizing, and surgery). BD progression was defined as any increase in the LI between the two evaluations.

Study objectives

The aims of the study were to characterize the long-term (> 5 years) progression of BD in CD based on changes in the LI, to establish which components of the LI are the main determinants of progression, and to identify risk factors for long-term progression.

Statistical analysis

The study aimed to enroll a cohort of approximately 70–80 patients; the sample size was not prespecified or based on statistical considerations. To analyze factors associated with BD progression, we classified patients according to any increase or no increase/decrease of the global LI between the two assessments. Descriptive statistics were used to summarize patient baseline characteristics. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, while discrete variables were expressed as frequencies and percentages and/or absolute values. For comparisons of continuous variables, the Student's *t*-test was used as appropriate, and for comparisons of categorical variables the χ^2 test was applied. Logistic regression modeling was performed to analyze predictors of BD progression. Covariates tested included sex, age at diagnosis, age at inclusion, disease duration, smoking status, CD location, CD phenotype, family history of irritable bowel disease, previous surgery, prior treatment with biological drugs, baseline treatment, baseline CRP, baseline disease activity measured by the CD Activity Index, and endoscopic activity measured by CDEIS. Univariate modeling was performed, and covariates with a univariate significance of $P \leq 0.10$ were included in the multivariate model. Results were evaluated by means of odds ratios and their 95% confidence intervals. A receiver operating characteristic curve was used to define the discriminative ability of the logistical model to predict BD progression.

A P value < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with the SPSS statistical package V.23.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 108 patients were eligible for the study. Twenty patients could not participate because they were lost to follow-up during the previous 12 years. Eighty-eight subjects were invited to participate; 16 declined and 72 accepted and were included in the study (Figure 1). Table 1 summarizes the baseline demographic and clinical characteristics of the patients included in this study.

Evaluation of BD by the LI

Changes in the LI: Calculation of the LI at baseline for each individual was based on cross-sectional enterographies, either MRI ($n = 71$) or CT ($n = 1$), 67 colonoscopies, 1 upper endoscopy, 3 capsule endoscopy studies, and 6 pelvic MRIs (in those patients with active perianal disease). Calculation of the LI at the second assessment for each individual was based on cross-sectional enterographies (68 MRIs and 4 CT scans), 46 colonoscopies, 1 upper endoscopy, and 6 pelvic MRIs (in those patients with active perianal disease). One patient developed perianal disease in the interval between the two assessments.

The mean LI at baseline was 5.75 (± 7.54) and ranged from 0 to 58. The second LI assessment was performed between 5 years and 12 years after baseline [mean of 8.81 (± 2.17) years]. The mean LI at this point was 7.26 (± 9.04) and ranged from 0 to 52. The mean organ damage evaluations and the mean LI subscales at baseline and follow-up assessments are summarized in Table 2.

Overall, the mean LI change between the baseline and follow-up assessments was an increase of 1.51 (± 6.51) points ($P = 0.054$). The LI increased in 38 patients (52.8%), remained unchanged in 9 patients (12.5%), and decreased in 25 patients (34.7%). BD progression was defined as any progression in the LI between the two evaluations (of note, in all cases the progression was greater than 0.3 points, as previously set as the BD progression cutoff)[6]. The small bowel score was the only organ evaluation that significantly increased ($P = 0.002$). The fistulizing subscale significantly decreased ($P = 0.001$), whereas the surgery subscale significantly increased ($P = 0.001$) between the two assessments.

Surgery between baseline and the final assessments was the main determinant of LI progression. Twenty-four patients (33.3%) required surgery in the period between the two assessments, with a total of 29 surgeries. Indications for surgery included: Stricture lesions (18 cases), penetrating lesions (6 cases), stricturing and penetrating lesions (1 case), refractoriness to medical treatment (3 cases), and reconstruction of the intestinal tract (colostomy closure with segmental resection of the colon, 1 case). Furthermore, a stricturing baseline LI score was correlated with a future risk of surgery ($P = 0.002$) in contrast to the fistulizing baseline LI score, which was not significantly associated with a risk of surgery ($P = 0.051$).

Factors associated with BD progression over time: The associations between demographic and CD characteristics and BD progression are summarized in Table 3. BD progression was significantly associated with CD phenotype at baseline ($P = 0.001$), with a progression noted in 71.4% of patients with a penetrating phenotype, in 80.0% of patients with a stricturing phenotype, and in 69.2% of patients

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of patients, n (%)

Variable	n = 72
Female sex	42 (58.3)
Age at inclusion in yr, mean (SD)	34.41 (± 11.1)
Age at diagnosis in yr	
< 16	8 (11.1)
17-40	57 (79.2)
> 40	7 (9.7)
Disease duration in yr, mean (SD)	8.09 (± 7.3)
Disease duration in yr	
< 2	21 (29.2)
2-10	31 (43.1)
>10	20 (27.8)
Smoking status	
Never smoker	28 (38.9)
Current smoker	31 (43.1)
Past smoker	13 (18.1)
CD location	
Terminal ileum	27 (37.5)
Colon	8 (11.1)
Ileocolic	37 (51.4)
CD upper tract involvement	6 (8.3)
CD phenotype	
Inflammatory	30 (41.7)
Strictureing	15 (20.8)
Penetrating	14 (19.4)
Strictureing and penetrating	13 (18.1)
Current or past history of perianal disease	14 (19.4)
Family history	5 (6.9)
Previous resective surgery	
No	51 (70.8)
1 surgery	13 (18.1)
> 1 surgery	8 (11.1)
Biological naive at baseline	
Yes	46 (63.9)
No	26 (36.1)
Treatment at baseline	
None	18 (25.0)
Corticosteroids	4 (5.6)
Immunosuppressants	32 (44.4)
TNF- α inhibitors	8 (11.1)
Immunosuppressants plus TNF- α inhibitors	10 (13.9)
CRP in mg/L, mean (SD)	2.89 (± 4.2)

CRP	
Normal: < 1 mg/L	30 (41.7)
Elevated: ≥ 1 mg/L	42 (58.3)
CDAI, mean (SD)	194.73 (± 95.8)
Clinical activity according to CDAI score	
Active disease	51 (69.9)
Clinical remission	21 (28.8)
CDEIS, mean (SD)	7.8 (± 6.7)
CDEIS	
< 3.5	20 (29.9)
3.5-7.0	18 (26.8)
> 7.0	29 (43.3)
NA	5

CD: Crohn's disease; CDAI: Crohn's disease Activity Index; CDEIS: Crohn's disease Endoscopic Index of Severity; CRP: C-reactive protein; SD: Standard deviation; TNF: Tumor necrosis factor.

Table 2 Evaluation of the Lémann index score at baseline, at second assessment, and changes over time

Parameter	LI at baseline	LI at second assessment	Changes in LI
Global Lémann index	5.75 ± 7.57	7.26 ± 9.04	1.51 ± 6.51 (<i>P</i> = 0.054)
Organ location			
Upper digestive tract	0.03 ± 0.18	0.04 ± 0.35	0.01 ± 0.33 (<i>P</i> = 0.721)
Small bowel damage score	1.79 ± 1.62	2.46 ± 2.51	0.67 ± 1.75 (<i>P</i> = 0.002)
Colon/rectum damage score	3.19 ± 3.94	3.39 ± 3.81	0.2 ± 3.38 (<i>P</i> = 0.622)
Anus damage score	0.80 ± 4.32	1.38 ± 5.95	0.58 ± 4.28 (<i>P</i> = 0.253)
LI subscales			
Stricturing subscale	1.12 ± 1.38	0.88 ± 1.44	-0.24 ± 1.77 (<i>P</i> = 0.262)
Fistulizing subscale	1.95 ± 2.39	1.01 ± 1.99	-0.94 ± 2.19 (<i>P</i> = 0.001)
Surgery subscale	2.72 ± 6.78	5.32 ± 8.52	2.60 ± 5.82 (<i>P</i> = 0.001)

Data are presented as mean ± SD. LI: Lémann index.

with both a stricturing and penetrating phenotype compared to 23.2% of those patients with an inflammatory phenotype. Disease duration at baseline was also associated with BD progression (*P* = 0.001), with 80.0% of patients with a duration of > 10 years showing progression compared to 38.1% of those with a newly diagnosed disease (< 2 years).

When analyzing which LI components at baseline were associated with BD progression, we observed that patients with BD progression had a significantly higher baseline small bowel LI score (*P* = 0.040) and a significantly higher baseline stricturing LI score (*P* = 0.045).

Neither inflammatory markers (CRP) nor clinical or endoscopic severity were associated with LI progression. Although comparisons of endoscopic severity between patients with and without BD progression were of borderline significance, unexpectedly, CDEIS was numerically higher in the groups without CD progression.

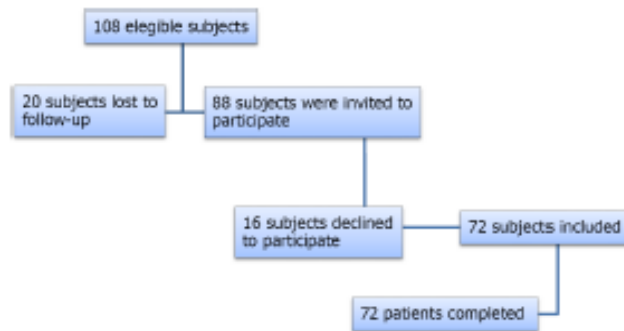
Regarding medical therapies used between the two assessments, 67 patients (93.1%) received immunosuppressant therapy (thiopurines or methotrexate), and 63 patients (87.5%) received biological treatment (51 combination therapies). The biological therapy class is detailed in Table 3. Additionally, 3 patients with refractory disease underwent autologous stem cell transplantation. The fact that around 90% of patients included in the study were treated during the long follow-up period with biological or immunosuppressive drugs precludes any analysis of the influence of these treatments on damage progression.

Table 3 Demographics and Crohn's disease characteristics associated with the Lémann index progression, n (%)

	LI progression, n = 38	No LI progression, n = 34	P value
Sex			0.352
Male	18 (60.0)	12 (40.0)	
Female	20 (47.6)	22 (52.4)	
Age at diagnosis in yr			0.961
< 16	4 (50.0)	4 (50.0)	
17-40	30 (52.6)	27 (47.4)	
> 40	4 (57.1)	3 (42.9)	
Age at baseline, mean (SD)	25.17 (± 10.4)	27.61 (± 10.3)	0.323
CD location at baseline			0.091
Terminal ileum	17 (66.6)	9 (33.3)	
Colon	2 (25.0)	6 (75.0)	
Ileocolic	18 (48.7)	19 (51.3)	
CD upper tract involvement			0.677
Yes	4 (66.7)	2 (33.3)	
No	34 (51.5)	32 (48.5)	
CD phenotype at baseline			0.001
Inflammatory	7 (23.3)	23 (76.7)	
Strictureing	12 (80.0)	3 (20.0)	
Penetrating	10 (71.4)	4 (28.6)	
Strictureing and penetrating	9 (69.2)	4 (30.8)	
Current or past history of perianal disease at baseline			0.151
Yes	10 (71.4)	4 (28.6)	
No	28 (48.3)	30 (51.7)	
Disease duration at inclusion, mean (SD)	10.36 (± 8.4)	5.54 (± 4.8)	0.001
Disease duration at inclusion in yr			0.001
< 2	8 (38.1)	13 (61.9)	
2-10	14 (45.2)	17 (54.8)	
>10	16 (80.0)	4 (20.0)	
Smoking status			0.342
Never smoker	15 (53.6)	13 (46.4)	
Current smoker	14 (45.2)	17 (54.8)	
Past smoker	9 (69.2)	4 (30.8)	
Family history			0.541
Yes	2 (40.0)	3 (60.0)	
No	35 (53.0)	31 (47.0)	
Immunosuppressant treatment between intervals			0.741
Yes	35 (52.2)	32 (47.8)	
No	3 (40.0)	2 (60.0)	
Biological naïve at baseline			0.143
Yes	21 (45.7)	25 (54.3)	
No	17 (65.4)	9 (34.6)	

Biological treatment between intervals			0.591
Yes	34 (54.0)	29 (46.0)	
No	4 (44.4)	5 (55.6)	
Biological treatment between intervals	21 (47.7)	23 (52.3)	0.443
TNF- α inhibitors	8 (61.5)	5 (38.5)	
TNF- α inhibitors and ustekinumab	2 (66.7)	1 (33.3)	
TNF- α inhibitors and vedolizumab	2 (100.0)	0 (0)	
TNF- α inhibitors, vedolizumab and ustekinumab	1 (100.0)	0 (0)	
Previous surgery at inclusion			0.192
Yes	14 (66.7)	7 (33.3)	
No	24 (47.1)	27 (52.9)	
Autologous stem-cell transplantation between intervals			0.602
Yes	2 (66.7)	1 (33.3)	
No	36 (52.2)	33 (47.8)	
Surgery between intervals			0.001
Yes	23 (95.8)	1 (4.2)	
No	15 (31.3)	33 (68.8)	
Baseline LI score evaluation, mean (SD)			
Total LI score	5.60 (\pm 4.40)	5.90 (\pm 10.10)	0.860
Upper tract score	0.05 (\pm 0.30)	0	0.211
Small bowel score	2.16 (\pm 1.60)	1.37 (\pm 1.60)	0.040
Colon/rectum score	2.98 (\pm 3.00)	3.42 (\pm 4.80)	0.652
Anus score	0.51 (\pm 1.90)	1.13 (\pm 6.00)	0.542
Stricture score	1.43 (\pm 1.60)	0.78 (\pm 1.00)	0.045
Fistulizing score	1.69 (\pm 2.50)	2.23 (\pm 2.30)	0.341
Surgical score	2.54 (\pm 3.40)	2.92 (\pm 9.30)	0.823
CRP at baseline, mean (SD)	2.93 (\pm 4.70)	2.84 (\pm 3.60)	0.921
CRP at baseline			0.692
Normal: < 1 mg/L	15 (50.0)	15 (50.0)	
Elevated: \geq 1 mg/L	23 (54.8)	19 (45.2)	
CDAI, mean (SD)	199.69 (\pm 94.9)	189.19 (\pm 97.8)	0.673
Clinical activity at baseline according to CDAI score			0.610
Active disease	28 (54.9)	23 (45.1)	
Clinical remission	10 (47.6)	11 (52.4)	
CDEIS activity at baseline, mean (SD)	6.2 (5.4)	9.44 (1.3)	0.052
CDEIS activity at baseline			0.190
< 3.5	12 (60.0)	8 (20.0)	
3.5-7.0	11 (61.1)	7 (38.9)	
> 7.0	11(37.9)	18 (62.1)	

CRP: C-reactive protein; CD: Crohn's disease; CDAI: Crohn's disease Activity Index; CDEIS: Crohn's disease Endoscopic Index of Severity; LI: Lémann index; SD: Standard deviation; TNF: Tumor necrosis factor.



DOI: 10.12998/wjcc.v10.i33.12208 Copyright ©The Author(s) 2022.

Figure 1 Flow chart of patients included in the study.

Regarding multivariate logistic regression analysis, only ileal location, a CD stricturing or fistulizing phenotype, disease duration of more than 10 years, and a baseline LI stricturing score were associated with BD progression (Table 4). The area under the receiver operator characteristics curve of the logistic model for predicting BD progression was 0.900 (95% confidence interval: 0.824-0.976, $P < 0.01$) (Figure 2).

DISCUSSION

The results of the current study show that in an unselected population of patients with CD, BD progression occurs in about half of them after a long period of follow-up (5 years to 12 years). The main contributors to BD progression, as assessed by the LI, were a stricturing LI score and surgical components, whereas the fistulizing component significantly decreased during follow-up. Baseline factors that predicted BD progression were a disease duration of more than 10 years, ileal location, and the presence of a stricturing or fistulizing phenotype.

Few studies have assessed BD progression over time based on the LI, and the observation period is, in general, limited. In addition, there is the possibility that changes observed in the components of the LI stem from variations in the inflammatory component rather than true BD progression[6,7]. In this regard, some recent studies have evaluated whether the LI is sensitive to changes, but only a few of them have a prospective design[6,7] with a short period of time between evaluations. In fact, in some cases, there is only one morphologic evaluation[5]. In this study, we provide longer term information on BD progression in patients with CD that may be crucial for selecting populations at risk of progression in disease modification trials and to establish the follow-up time required to detect a sufficient number of events.

The mean global LI at baseline and second assessment were 5.75 (± 7.57) and 7.26 (± 9.04) respectively, without significant differences in the LI scores between the two assessment timepoints in the overall population ($P = 0.054$). The magnitude of LI increase over time in the current study is lower than other results reported in similar previous studies[8]. This may be, at least in part, due to the retrospective nature of other studies, which can result in the selection of patients who had a complicated disease and were thus subjected to additional MRI studies. Such a design differs from our study in which the assessment of BD progression was based on examinations performed specifically to that end.

Surgery was the major contributor to LI progression, in agreement with prior studies[6], and this would be expected considering the impact that the LI has on intestinal resection. We found that a higher stricturing score at first evaluation predicted LI progression, in most cases due to the need for surgery. Interestingly, the fistulizing score was not associated with LI progression over time as many of these lesions can heal after medical treatment. Although more data is needed to confirm our observation, a re-evaluation of fistulizing lesions when assessing BD may be required.

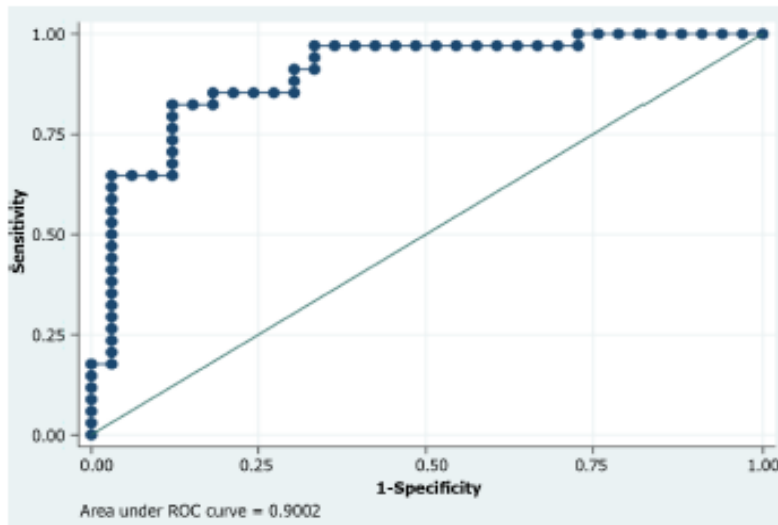
We found that ileal location and a higher stricturing LI score at baseline were related to BD progression. Lunder *et al*[9] previously reported a high risk of progression in ileocolonic disease vis-à-vis the presence of stricturing lesions. Our group has also reported that severe inflammatory lesions evaluated with MRI were more likely to heal in the colon as compared to the terminal ileum[10]. Additionally, we found that the persistence of the ileal inflammation over time, resulting in fibroblast activation and further development of stricturing lesions, might explain the observed higher LI scores in small bowel locations.

In the current study we did not observe any relationship between the severities of inflammatory lesions as measured by clinical indices, biomarkers (CRP), or endoscopy and future BD progression. Previous studies reported conflicting results. Lunder *et al*[9] reported a positive association between

Table 4 Multivariate analysis for significant bowel damage progression

Risk factor	OR	95%CI	P value
CD location			
Terminal ileum	8.307	1.296-53.251	0.026
Colon	0.580	0.014-24.658	0.776
CD phenotype			
Stricturing	18.447	2.219-153.321	0.007
Fistulizing	17.085	2.217-131.673	0.006
Stricturing and fistulizing	12.296	1.190-127.022	0.035
Disease duration at inclusion in yr			
2-10	2.174	0.374-12.652	0.387
> 10	15.196	1.557-148.332	0.019
Baseline LI stricturing score	1.929	1.004-3.709	0.049
Baseline LI small bowel score	0.690	0.383-1.243	0.216
CDEIS activity at baseline	0.948	0.837-1.074	0.400

95%CI: 95% confidence interval; CD: Crohn's disease; CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; LI: Lémann index; OR: Odds ratio.



DOI: 10.12998/wjcc.v10.i33.12208 Copyright ©The Author(s) 2022.

Figure 2 Receiver operating characteristic curve for the prediction of bowel damage progression. The line with dots represents the receiver operating characteristic curve; the line without dots is the reference diagonal. ROC: Receiver operating characteristic.

CRP levels and LI score, whereas Straksyte *et al*[11] could not confirm such a correlation. A prior retrospective population-based cohort study evaluating 156 patients over a period of 20 years similarly did not find any relationship between severe clinical activity (defined as a Harvey Bradshaw index > 8 points) and the LI[9]. As for the predictive value of inflammatory lesions at endoscopy, the current results are similar to a prior observation showing that MRI strictures and fistulas, but not deep ulceration detected at endoscopy, were associated with the future risk of surgery[12].

It has been proposed that components of BD can be reversible with the use of TNF- α inhibitors. Therefore, this therapy may prevent BD progression[13]. The study conducted by Fiorino *et al*[6] prospectively evaluated 30 patients with active disease who had begun taking TNF- α inhibitors during a median period of 32 mo and found that biological treatment may induce BD regression. Another study conducted by Ribaldone *et al*[14] retrospectively evaluated 91 patients (31 treated with adalimumab and 60 with azathioprine) for 12 mo and found that adalimumab therapy halted BD progression while

azathioprine treatment did not. Bodini *et al*[15] retrospectively evaluated 104 CD patients divided according to the treatment received (biological therapy, azathioprine, and mesalazine) for a median time of 29.5 mo and concluded that the LI did not progress in the group receiving biological therapy but increased in the other groups. This suggests that the resolution of inflammation may be associated with halting BD progression[15]. These three studies had a short follow-up period and focused on the early changes in the LI related to the treatment received. In the current study we did not observe any correlation between biological treatment during follow-up and BD progression or regression. However, it must be noted that 87.5% of the population included in the study were exposed to biologics at some point during follow-up, and no firm conclusion can be drawn regarding this finding.

The main strength of our study is the long follow-up time (5-12 years), the longitudinal design, and the prospective design used to assess BD progression. Our design avoided any selection bias with severely ill populations undergoing repeated evaluations as clinically indicated. In addition, LI was calculated according to the methodology published in the development study, and MRIs were evaluated by an experienced radiologist in the field. However, there are certain limitations that must be acknowledged. The size of the cohort was limited and based on a single center cohort, and a majority of patients received biological therapy at some point during follow-up. The latter precludes any study of the association between biologic therapies and BD progression.

CONCLUSION

BD is progressive and accumulative as confirmed with the continued progression of LI over a long period of time in patients with CD. The main indication for surgery was stricturing disease and not the presence of ulcers at endoscopy. Predictors of BD progression were a baseline stricturing and fistulizing CD phenotype, ileal location, disease duration of more than 10 years, and a higher LI stricturing score. Strict monitoring of BD-associated lesions during treatment, especially in those patients with a higher baseline LI score, may help clinicians to improve treatment strategies in order to halt BD progression. Finally, such monitoring should likely be adapted according to the presence of those risk factors identified in the current study.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

Crohn's disease (CD) progresses to bowel damage (BD) over time. An image-based index, the Lémann index (LI), has been developed and validated to measure cumulative BD. The LI consists of a scoring system based on a comprehensive assessment of structural BD, which includes the identification of stricturing and penetrating lesions based on cross-sectional imaging and endoscopy, and previous surgery.

Research motivation

Risk factors for BD progression are not well identified. Studies that evaluate damage severity have a short period of observation, whereas damage accumulates over long periods of time.

Research objectives

To characterize the long-term progression of BD in patients with CD based on changes in the LI, to identify which components of the index are the main determinants of progression, and to identify risk factors for long-term progression.

Research methods

We performed a longitudinal cohort study in the tertiary referral center Hospital Clinic of Barcelona from April 2018 to December 2019. We took advantage of our patient cohorts that had participated in past studies on the accuracy of magnetic resonance imaging for characterizing CD inflammatory activity using endoscopy as the gold standard. We invited patients that had undergone these examinations within the past 5 years to 12 years to be re-evaluated in the context of the current study. BD and its progression over time were assessed for each patient using the LI and calculated at baseline and at the second assessment.

Research results

Seventy-two patients were included. LI increased in 38 patients (52.8%), remained unchanged in 9 patients (12.5%), and decreased in 25 patients (34.7%). The small bowel score and surgery subscale significantly increased ($P = 0.002$ and $P = 0.001$, respectively), whereas the fistulizing subscale significantly decreased ($P = 0.001$). Baseline parameters associated with BD progression were ileal

location ($P = 0.026$), CD phenotype (stricturing, fistulizing, or both with $P = 0.007$, $P = 0.006$, and $P = 0.035$, respectively), disease duration > 10 years ($P = 0.019$), and baseline LI stricturing score ($P = 0.049$).

Research conclusions

BD, as assessed by the LI, progressed in half of the patients with CD over a period of 5-12 years. The main determinants of BD progression are ileal location, stricturing/fistulizing phenotype, and disease duration.

Research perspectives

The timepoint to evaluate BD progression is still not yet established. Some treatment can prevent BD progression, but we still do not have robust data to confirm these findings.

FOOTNOTES

Author contributions: Fernández-Clotet A contributed to study design, study conduction, patient recruitment, data collection, data analysis, data interpretation, and drafting the article; Panés J, Ordás I, and Rimola J contributed to study design, patient recruitment, data collection, data interpretation, and drafting the article; Ricart E, Castro-Poceiro J, Masamunt MC, and Caballol B contributed to patient recruitment and data collection; Rodríguez S contributed to data collection; all authors critically reviewed the article and approved the final manuscript.

Supported by the Helmsley Charitable Trust Grant, No. 2015PG-IBD005.

Institutional review board statement: This study was evaluated and approved by the Local Ethics Committee (Approval No. HCB/2018/0160).

Clinical trial registration statement: This study is registered at the clinical hospital center "Hospital Clínic de Barcelona". The registration identification number is HCB/2018/0160.

Informed consent statement: All study participants, or their legal guardian, provided informed written consent prior to study enrollment.

Conflict-of-interest statement: Dr. Rimola reports grants from Abbvie, personal fees from Alimentiv, personal fees from Janssen, personal fees from Takeda, non-financial support from Gilead and from Agunab during the conduct of the study.

Data sharing statement: No additional data are available.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Country/Territory of origin: Spain

ORCID number: Agnes Fernández-Clotet 0000-0001-7513-0764; Elena Ricart 0000-0003-3354-1594; Jesús Castro-Poceiro 0000-0002-2269-7385; María Carme Masamunt 0000-0001-8736-1623; Sonia Rodríguez 0000-0002-1257-2757; Berta Caballol 0000-0002-7921-6730; Ingrid Ordás 0000-0001-7632-0340; Jordi Rimola 0000-0002-1814-4198.

S-Editor: Chen YL

L-Editor: Filipodia

P-Editor: Chen YL

REFERENCES

- 1 Thia KT, Sandborn WJ, Hammen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010 [DOI: [10.1053/j.gastro.2010.06.070](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.070)]
- 2 Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015 [DOI: [10.1053/j.gastro.2014.09.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.015)]
- 3 Pariente B, Torres J, Burisch J, Arebi N, Barberio B, Duricova D. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2021 [DOI: [10.1053/j.gastro.2021.05.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.049)]
- 4 Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010 [DOI: [10.1093/ecco/ckaa001](https://doi.org/10.1093/ecco/ckaa001)]

- 10.1016/j.crohns.2009.12.003]
- 5 Lauriot dit Prevost C, Azahaf M, Nachury M, Branche J, Gerard R, Wils P. Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lémann Index and Inflammatory Bowel Disease Disability Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 [DOI: 10.1111/apt.15681]
 - 6 Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Bowel Damage as Assessed by the Lémann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 633-639 [PMID: 25958059 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv080]
 - 7 Amitai MM, Zurchin M, Lahat A, Yablecovitch D, Neuman S, Levhar N. Structural bowel damage in quiescent Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2017 [DOI: 10.1016/j.dld.2017.02.001]
 - 8 Gilletta C, Lewin M, Bourrier A, Nion-Lamarier I, Rajca S, Beaugerie L. Changes in the Lémann Index Values During the First Years of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 [DOI: 10.1016/j.cgh.2015.02.041]
 - 9 Lunder AK, Jahnsen J, Bakstad LT, Borthne A, Hov JR, Vatn M. Bowel Damage in Patients With Long-term Crohn's Disease, Assessed by Magnetic Resonance Enterography and the Lémann Index. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 [DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.053]
 - 10 Rimola J, Fernández-Clotet A, Capozzi N, Rojas-Farreras S, Alfaro I, Rodríguez S, Masamunt MC, Ricart E, Ordás I, Panés J. Pre-treatment magnetic resonance enterography findings predict the response to TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1563-1573 [PMID: 32886809 DOI: 10.1111/apt.16069]
 - 11 Strakysyte V, Kiudelis G, Gineikiene I, Janciauskas D, Basevicius A, Lukosevicius S. Lemann Index for Assessment of Crohn's Disease: Correlation with the Quality of Life, Endoscopic Disease activity, Magnetic Resonance Index of Activity and C- Reactive Protein. *Open Med* 2019; 14(1): 785-91 [PMID: 31737782]
 - 12 Jauregui-Amezaga A, Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, Ramírez-Morros A, Gallego M. Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics. *Gut* 2015 [DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308101]
 - 13 Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Danese S. Impact of therapies on bowel damage in Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal* 2020; 8: 410-7 [DOI: 10.1177/2050640620908696]
 - 14 Ribaldone DG, Caviglia GP, Pellicano R, Vernero M, Italia A, Morino M. Adalimumab vs azathioprine to halt the progression of bowel damage in Crohn's disease: application of Lémann Index. *Scand J Gastroenterol* 2019 [DOI: 10.1080/00365521.2019.1686057]
 - 15 Bodini G, Giannini EG, De Maria C, Dulbecco P, Fumari M, Marabotto E. Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lémann Index. *Dig Liver Dis* 2017 [DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.014]

9.

DISCUSSIÓ

Els objectius terapèutics en la MC han evolucionat considerablement en els últims anys incorporant no només el control dels símptomes sinó una remissió més profunda de la malaltia amb cicatrització de les lesions mucoses i normalització dels biomarcadors inflamatoris, donat que varis estudis han demostrat que assolir aquests objectius comporta una evolució posterior més favorable.⁽¹⁴¹⁾ Per això, les estratègies terapèutiques han canviat cap a una introducció cada vegada més precoç de tractaments biològics, especialment en pacients amb factors basals de mal pronòstic, i una monitorització més estreta de la malaltia amb re-avaluacions periòdiques per tal d'ajustar el tractament en funció de les troballes (estratègia coneguda com a *treat-to-target*).⁽¹³²⁾

Donada l'afectació transmural de la MC, té sentit plantejar també una remissió transmural de la malaltia, mesurat amb tècniques d'imatge seccional, i per aquest motiu s'ha proposat com a un nou objectiu terapèutic d'interès que forma part de la curació profunda de la malaltia. En aquest sentit, diversos estudis han demostrat que els pacients que aconseguen una curació transmural tenen un millor pronòstic (amb menys requeriment d'hospitalització, cirurgia o de canvis en el tractament) que els pacients que només aconseguen la curació endoscòpica, emfatitzant el concepte de que la curació transmural hauria de ser un objectiu terapèutic a aconseguir.^(119,138,139)

Tot i això no hi ha un consens establert de com avaluar la remissió transmural ni de quin és el millor moment ni quina és la millor tècnica radiològica. D'altra banda, les definicions utilitzades actualment són heterogènies i no han estat formalment validades. Per aquests motius, actualment, les agències reguladores no accepten la curació transmural com un objectiu terapèutic formal sinó que queda limitat a un objectiu terapèutic d'interès. Tanmateix, sabem que poden persistir lesions transmural en pacients amb curació mucosa⁽¹⁴²⁾ i que, aconseguir la remissió transmural completa pot ser un objectiu no realista. Actualment hi ha diferents iniciatives que volen explorar si aquestes lesions residuals de la paret intestinal poden estar associades al temps d'evolució de la malaltia, localització i/o tractaments previs i en conseqüència, del dany intestinal acumulat. Per aquests motius, la definició més acurada seria la d'intentar aconseguir una resolució de les lesions inflamatòries tenint en compte que poden persistir canvis residuals o seqüeles

diffícilment reversibles (resultat de la fibrosi associada als processos de cicatrització de les lesions inflamatòries).⁽¹⁴³⁾

La ileo-colonoscòpia és la tècnica de referència per avaluar el grau d'activitat inflamatòria i l'extensió de la MC a nivell del còlon i ili terminal. No obstant, donat el caràcter transmural de la malaltia, les proves d'imatge seccional ens ofereixen una avaluació complementària de la totalitat de la paret intestinal, aportant així informació sobre les possibles complicacions associades i/o afectació de trams més proximals, no accessibles a la colonoscòpia convencional. L'ERM, degut a la seva precisió diagnòstica, reproductibilitat i per la seva alta capacitat per a determinar l'extensió de la malaltia, ha esdevingut una de les millors tècniques d'imatge seccionals per fer aquesta avaluació transmural.⁽¹¹⁴⁾

Els índex basats en tècniques d'imatge seccional han de ser vàlids, fiables i sensibles als canvis induïts per les intervencions terapèutiques, de manera que puguin ser útils per a monitoritzar el curs de la malaltia. Tot i que els índex no formen part de la pràctica clínica habitual, aquests tenen un alt valor en la recerca clínica o en estudis per a desenvolupar nous tractaments. D'entre els diferents índex d'ERM disponibles actualment, l'índex MaRIA és el millor caracteritzat. Malgrat que actualment està sent menys utilitzat, possiblement per ser més recent, la versió simplificada de l'índex MaRIA pot ser un bon substitut a l'índex MaRIA per la seva major simplicitat, per la seva alta correlació amb l'índex MaRIA i per mostrar una major capacitat d'identificar canvis al tractament.⁽¹⁴⁴⁾

L'índex MaRIA inclou dues variables contínues que són el gruix mural (mesurat en mil·límetres) i el grau de realç del contrast parietal (hipercaptació relativa), i dues variables dicotòmiques que són la presència d'edema mural (identificat en forma d'hipersenyal en seqüències T2) i la presència d'úlceres a la mucosa. En canvi, l'índex sMaRIA inclou 4 variables, totes dicotòmiques, que són la presència o no d'un gruix de la paret superior a 3 mm, d'edema, d'úlceres i d'afectació inflamatòria del greix perientèric. Els punts de tall que determinen malaltia activa són un MaRIA ≥ 7 i un sMaRIA ≥ 1 i per lesions inflamatòries greus un MaRIA ≥ 11 i un sMaRIA ≥ 2 , respectivament.^(90,105)

La majoria dels protocols d'adquisició utilitzats en l'ERM inclouen seqüències amb contrast endovenós a base de quelats de gadolini, que milloren el rendiment de la prova per identificar i caracteritzar millor les lesions inflamatòries. Els avisos recents sobre el dipòsit

de gadolini al cervell després de múltiples exploracions radiològiques han fet replantejar si cal limitar el seu ús en certs grups de pacients on es preveu la necessitat de repetir aquesta exploració en el transcurs de la seva malaltia. Com s'ha comentat amb anterioritat, els pacients amb MC entren en aquest grup de pacients donat que requereixen múltiples exploracions al llarg de la seva vida per avaluar l'extensió/gravetat/complicacions de la malaltia, documentar de forma objectiva la resposta als tractaments i, eventualment, la remissió transmural i la progressió del dany intestinal. Eliminar la utilització del contrast endovenós que contenen quelats de gadolini a part de millorar el perfil de seguretat de la prova, reduiria el seu cost així com la seva duració millorant, per tant, també la tolerància i acceptació de l'exploració per part dels pacients.⁽¹⁴⁵⁾ Tot i així, les seqüències potenciades amb contrast tenen una alta sensibilitat per identificar lesions inflamatòries greus (úlceres) així com per valorar les possibles complicacions associades a la MC (fístules, sinus tract o abscessos), motiu pel que eliminar-les del tot de la pràctica clínica encara és un tema controvertit.

L'aparició dels agents biològics ha canviat l'estratègia de tractament en la MC i l'evolució natural de la malaltia, reduint la progressió del dany intestinal, la necessitat d'ingressos hospitalaris i de cirurgia.⁽¹⁴⁶⁾ A més, també sabem que el seu benefici és superior com més precoçment s'introdueixin respecte el moment del diagnòstic, donat que hi ha un període inicial (<2 anys des del diagnòstic) anomenat finestra d'oportunitat, on aconseguir un bon control de l'activitat inflamatòria és clau per l'evolució posterior de la malaltia.⁽¹³²⁾

Els fàrmacs anti-TNF α (infliximab i adalimumab) van ser els primers fàrmacs biològics introduïts i la seva eficàcia ha sigut àmpliament avalada per assajos clínics, metaanàlisis i guies clíniques.⁽⁴⁶⁾ No obstant, una limitació important d'aquests fàrmacs és que fins un 30% de pacients no responen de forma primària al fàrmac i fins un 23-46% dels inicialment responedors presenten una pèrdua de resposta secundària condicionada principalment pel desenvolupament d'immunogenicitat.^(147,148) Dels pacients amb MC que inicien tractament amb fàrmacs anti-TNF α , aproximadament només un 30% aconsegueixen mantenir la remissió clínica de forma sostinguda a llarg termini. Tot i que s'han identificat varis predictors de resposta clínica basals, la magnitud per predir la resposta és baixa i insuficient per guiar les decisions terapèutiques.⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾ Hi ha evidència sòlida que demostra que són uns fàrmacs capaços d'aconseguir la curació mucosa,⁽¹⁵²⁾ que actualment és un dels

objectius terapèutics definits en la MC, però no tenim dades sobre predictors de resposta radiològica abans de començar un fàrmac biològic. Poder identificar aquests factors predictors de resposta seria de gran ajuda per establir tractaments més personalitzats i eficients.

La MC es caracteritza per seguir un curs crònic que alterna períodes de remissió amb exacerbacions difícils de predir. Donada la seva afectació transmural, els processos cíclics d'inflamació-cicatrització condicionen un dany estructural a la paret intestinal que amb freqüència donen lloc a l'aparició de complicacions estenosants i/o penetrants.⁽¹²⁶⁾ Aquest dany, una vegada establert és difícilment reversible amb els tractaments actuals, i els símptomes que se'n deriven generen un elevat impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients. Aquestes complicacions, freqüentment s'associen a una alteració del funcionament intestinal de difícil maneig amb tractament mèdic i acaben requerint cirurgia intestinal en una elevada proporció de pacients, sent una de les principals causes de morbiditat i pèrdua de qualitat de vida en pacients amb MC.⁽¹³¹⁾ Per aquest motiu, els objectius del tractament de la MC han evolucionat i han incorporat en el control dels símptomes, la curació de les lesions endoscòpiques que eviti o redueixi la progressió de la malaltia evitant així la progressió del dany estructural i les lesions irreversibles.⁽¹⁵³⁾ Poder mesurar i prevenir el dany intestinal ha esdevingut un nou concepte dins del paradigma de seguiment dels pacients amb MC. Tot i així, els índexs clínics i endoscòpics que mesuren l'activitat de la MC en un moment concret no avaluen el concepte de dany intestinal. Per cobrir aquesta necessitat, s'ha desenvolupat i validat un índex que mesura el dany intestinal acumulat a l'intestí en pacients amb MC sense tenir en compte el grau d'inflamació. Aquest índex, anomenat IL, avalua la presència de dany estructural de l'intestí basada en la presència i extensió de lesions estenosants i fistulitzants en l'intestí mitjançant l'ERM i l'ileocolonoscòpia juntament amb els antecedents de reseccions intestinals.⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ L'IL inclou una valoració global i un índex específic per a cada òrgan (tracte digestiu superior, intestí prim, còlon i anus). Poder mesurar el dany intestinal i avaluar la seva progressió és un aspecte clau per poder identificar poblacions de major risc de progressió i poder establir així estratègies de seguiment i monitorització més efectives. S'ha proposat que un augment de 0.3 punts defineix progressió del dany intestinal ⁽¹²⁷⁾ però la majoria d'estudis on s'ha avaluat aquest concepte tenen un període de seguiment curt i un disseny retrospectiu.

Recentment, the Selecting Endpoints for Disease Modification Trials (SPIRIT) que inclou experts d'organitzacions internacionals per l'estudi de la malaltia inflammatòria intestinal, han realitzat recomanacions sobre quins objectius cal assolir en les assajos clínics per prevenir la progressió del dany intestinal aconsellant utilitzar l'IL com a eina de referència per avaluar-ho.⁽¹⁵⁴⁾

En resum, definir el valor pronòstic de les troballes identificades per ERM en pacients amb MC és clau per posicionar-la com a tècnica de referència en la monitorització i assoliment dels objectius terapèutics de la MC. Per altra banda, la optimització dels protocols d'adquisició de les imatges d'ERM, evitant l'ús de quelats de gadolini, reduiria el cost de la tècnica, disminuiria el temps d'adquisició (millorat l'experiència del pacient i per la incertesa en les possibles conseqüències que pot tenir el seu dipòsit en el cervell), i per tant, reforçaria encara més el seu paper com a tècnica de seguiment de la MC.

Els resultats del primer article d'aquesta tesi demostren que algunes de les troballes de l'ERM basal tenen la capacitat de predir la resposta clínica a setmana 46 després d'haver iniciat un tractament amb fàrmacs anti-TNF α . La localització colònica i l'absència d'hipertròfia del greix perientèric es van associar amb una major probabilitat d'obtenir una curació de les lesions greus (MaRIA <11) a setmana 46, mentre que la localització ileal i les lesions basals amb major component de gravetat (definides per una puntuació en l'índex MaRIA >28) es van associar amb menor taxes de curació. Per altra banda, assolir un índex MaRIA \leq 10.6 després de 14 setmanes de tractament als segments intestinals amb lesions greus de forma basal es va associar a una major probabilitat d'obtenir curació de les lesions a setmana 46. En l'anàlisi per pacients, la curació de les lesions inflamatòries greus (MaRIA <11) després d'haver completat el període d'inducció (setmana 14) va ser un predictor independent de la curació sostinguda a la setmana 46. Incorporar l'assoliment d'aquest grau de resposta a la pràctica clínica com a objectiu terapèutic de bon pronòstic ajudaria a predir i identificar pacients amb elevades probabilitats de mantenir la resposta clínica i curació de les lesions a llarg termini.

L'efecte dels fàrmacs anti-TNF α per aconseguir la curació mucosa està ben estudiada i definida,⁽¹⁵⁵⁾ però el seu impacte en la curació de les lesions transmural i les lesions mesentèriques ha estat menys avaluat. Cada vegada hi ha més evidència que el teixit adipós

visceral i, específicament, el seu component mesentèric (creeping fat), poden influir en el curs de la malaltia a través de les seves propietats immunomoduladores.^(156,157) Tot i que va ser descrit com una troballa típica de la MC a principis dels anys 30, la seva implicació en el curs de la malaltia i la resposta als tractaments han sigut una troballa més recent. Se sap que el teixit adipós és una font rica de mediadors inflamatoris (TNF, IL-6, IL-10) i pro-fibròtics i això podria explicar el seu rol en la inflamació i en la fibrosi intestinal.⁽⁸⁶⁾ La presència de l'hipertròfia del greix perientèric com a factor de mal pronòstic de curació de les lesions va en relació amb aquesta activitat pro-inflamatòria coneguda. Els resultats del nostre estudi donen suport i confirmen el fet que la presència d'hipertròfia del greix perientèric s'associa a una pitjor resposta al tractament amb fàrmacs anti-TNF α .

Respecte a la localització de les lesions en la MC l'afectació de l'intestí prim en comparació amb l'afectació del còlon s'associa a diversos factors entre els quals han estat identificats alguns aspectes genètics, de microbiota o d'afectació del greix perientèric. Tot i així, el mecanisme fisiopatològic que diferencia les dos afectacions encara està poc definit.⁽¹⁵⁸⁾ Pel que fa al pronòstic, diversos estudis han demostrat que la localització de la malaltia al diagnòstic té una implicació pronòstica clara en el seguiment.⁽¹⁵⁹⁾ Així, els pacients amb afectació ileal tenen més risc de requerir cirurgia, principalment pel desenvolupament de complicacions (estenosi/fístula), en contraposició als pacients amb afectació exclusiva del còlon.⁽¹⁶⁰⁾

El primer article d'aquesta tesi presenta varis aspectes metodològics positius a destacar. En primer lloc es tracta d'un estudi longitudinal i prospectiu amb pacients amb MC avaluats amb ERM de forma sistemàtica abans d'iniciar el tractament amb fàrmacs anti-TNF α , després de completar el període d'inducció (setmana 14) i gairebé després d'un any (setmana 46). Per altra banda, durant el seguiment dels pacients, la intensificació del tractament es va fer de forma reactiva en base a criteris clínics, evidència d'activitat inflamatòria objectivada per tècniques d'imatge i determinació de nivells de fàrmac. Si bé es podria qüestionar com un aspecte negatiu no haver seguit una estratègia més proactiva pel que fa a la determinació de nivells de fàrmac, a dia d'avui aquest aspecte continua sent un tema controvertit donat que no hi ha una evidència clara de que aquesta estratègia d'optimització del tractament amb fàrmacs anti-TNF α sigui superior.⁽¹²⁶⁾ Un altre aspecte positiu a tenir en compte és que en el moment de la seva publicació, aquest va ser el primer

estudi on es va avaluar el paper de l'ERM per predir la resposta al tractament amb fàrmacs anti-TNF α . Posteriorment s'han publicat altres articles que han avaluat aquest aspecte, com l'estudi de L. Messadeg et al. on avaluen de forma prospectiva 46 pacients amb MC que inicien tractament amb fàrmacs anti-TNF α i conclouen que una curació transmural a setmana 12 (definida com una disminució del 25% de l'índex Clermont o de l'índex MaRIA) s'associa a una major taxa de remissió clínica lliure d'esteroides a setmana 52. Els autors conclouen que aconseguir una curació transmural de forma precoç pot prevenir la progressió del dany intestinal en la MC.⁽¹⁶¹⁾

Per altra banda, existeixen una sèrie de limitacions de l'estudi que han de ser reconegudes. Es tracta d'un estudi unicèntric amb una mostra petita, pel que els nostres resultats haurien de ser validats per una cohort de pacients independent abans d'incorporar les seves conclusions com a un objectiu terapèutic ben definit. Una altra limitació és que la identificació d'hipertròfia del greix perientèric es va fer de forma qualitativa (binària) donat que no hi ha una forma estandarditzada per quantificar-la.

En base als resultats del primer article, podem concloure per tant que l'ERM és una bona eina per valorar l'activitat inflamatòria i monitoritzar la resposta al tractament amb fàrmacs anti-TNF α en pacients amb MC. A més, algunes de les troballes radiològiques basals ajuden a predir els pacients que obtindran una millor resposta clínica després de gairebé un any de tractament.

El segon article d'aquesta tesi demostra que l'índex sMaRIA calculat sense utilitzar seqüències amb contrast endovenós (gadolini) mostra una alta validesa en la valoració de la resposta terapèutica i categoritza de forma similar el mateix índex amb la inclusió de seqüències amb gadolini. Monitoritzar la resposta al tractament amb eines precises és fonamental per tenir un bon control de la malaltia en la pràctica clínica així com per avaluar l'eficàcia de nous tractaments en el camp de la recerca. Poder utilitzar l'índex sMaRIA sense contrast, sense comprometre la seva precisió diagnòstica, reduiria el temps de duració de l'exploració augmentant per altra banda la seguretat de la tècnica i l'acceptació d'aquesta per part dels pacients.

Molts protocols d'ERM inclouen seqüències amb contrast donat que aporten millor resolució espacial i més detalls morfològics no només de l'intestí sinó també del mesenterí.

No obstant, l'índex sMaRIA, a diferència de l'índex MaRIA que té en compte el grau d'hipercaptació parietal, no utilitza dins dels seus 4 components, lesions que requereixin contrast endovenós per ser ben caracteritzades. Pel que la seva utilització sense contrast endovenós pot ser una bona opció a considerar. Per aquest motiu, en el segon article d'aquesta tesi vam valorar la capacitat de l'índex sMaRIA per identificar i quantificar la gravetat de les lesions inflamatòries, comparant-ho amb les troballes de l'endoscòpia com a estàndard de referència, de forma basal i després de 46 setmanes del tractament biològic, demostrant que la seva precisió diagnòstica no es veu compromesa sense la utilització de gadolini com a contrast endovenós.

Hi ha altres índex radiològics, com l'índex de London, que no utilitzen seqüències amb contrast. Aquest índex avalua la presència d'activitat inflamatòria a nivell ileal, però només de forma qualitativa. La falta de dades robustes que demostrin la seva habilitat per identificar lesions inflamatòries greus i per determinar la resposta al tractament són les seves principals limitacions.⁽¹⁰⁸⁾ L'índex Clermont tampoc utilitza seqüències amb contrast donat que utilitza els valors quantitius de la seqüència de difusió (mapa ADC), però aquest índex presenta unes limitacions similars a les de l'índex MaRIA en relació a la complexitat a l'hora de calcular-lo. Tot i així, en la majoria d'estudis publicats fins a l'actualitat, l'absència de radiòlegs cegats per les seqüències de difusió (DWI), poden haver sobreestimat la precisió diagnòstica de l'índex.⁽¹¹³⁾ Tot i que alguns estudis han suggerit que la combinació de seqüències potenciades amb T2 i seqüències amb DWI poden no ser inferiors a la utilització de seqüències amb gadolini, la utilització de la difusió (DWI) encara s'ha d'acabar de precisar donat que les troballes positives en ambdues seqüències poden augmentar la sensibilitat per detectar malaltia activa en detriment però, de l'especificitat de l'ERM.⁽¹⁶²⁾ A més, els criteris utilitzats per valorar la resposta terapèutica amb seqüències de difusió no estan del tot ben caracteritzats.⁽⁷⁷⁾ Per això, en l'estudi presentat ens hem centrat només en la utilització de seqüències potenciades amb T2 ometent la contribució de l'avaluació quantitativa de la difusió (DWI).

Un altre punt a considerar és que s'ha determinat un punt de tall de l'índex sMaRIA <1 per valorar remissió, independentment de si s'utilitzen seqüències amb contrast o no. Com ja s'ha comentat prèviament, poder avaluar la remissió transmural en la MC està esdevenint un nou objectiu terapèutic a considerar. No obstant, la principal limitació per a la seva

incorporació és l'absència d'un criteri validat que permeti definir resposta i remissió.⁽¹⁴³⁾ Algun estudi que ha avaluat aquest aspecte ha plantejat un punt de tall de l'índex MaRIA <7 (entenenent com a resolució de totes les lesions inflamatòries) per valorar-ho de forma objectiva.⁽¹³⁷⁾ L'índex sMaRIA inclou 4 variables que tenen en compte lesions tant murals com perimurals, pel que la resolució d'aquestes lesions inflamatòries (sMaRIA <1) podria ser una millor definició per valorar la remissió transmural en la MC. No obstant, aquesta definició no ha estat formalment estudiada ni validada.

El segon article d'aquesta tesi presenta diferents aspectes metodològics positius a destacar. Es tracta d'un estudi post-hoc d'un estudi longitudinal i prospectiu amb pacients amb MC avaluats amb ERM abans d'iniciar tractament amb fàrmacs biològics i posteriorment a setmana 46, comparant les troballes de l'ERM amb la colonoscòpia, utilitzada com estàndard de referència. A més, avalua de forma precisa totes les lesions inflamatòries classificant-les per segments intestinals i quantificant la seva gravetat amb índexs radiològics i endoscòpics formalment validats.

Per altra banda, l'estudi presenta una sèrie de limitacions a tenir en compte. L'estudi es centra en la capacitat de l'índex sMaRIA per identificar la resposta al tractament però no en detectar lesions penetrants (fístules, sinus tract i/o abscessos). Les lesions inflamatòries greus (úlceres) poden complicar-se amb l'aparició de lesions penetrants i, en aquest escenari, les seqüències amb contrast endovenós sembla que podrien augmentar la sensibilitat de l'ERM per la seva detecció ja que presenten una major resolució espacial i major detall anatòmic de la paret intestinal.⁽¹⁶³⁾ Per altra banda, aquest estudi no va comparar la fiabilitat d'ambdues estratègies per a detectar lesions. Per aquests motius, no podem recomanar que es puguin retirar de forma sistemàtica les seqüències amb contrast dels protocols d'ERM. En relació a la resposta terapèutica, hem de tenir en compte que el 82% dels pacients inclosos a l'estudi estaven tractats amb fàrmacs anti-TNF α i, tot i que segurament la resposta no difereixi pel que fa a altres tipus de fàrmacs biològics, aquest és un aspecte que s'hauria d'avaluar de forma específica. Un altre aspecte a tenir en compte és que els radiòlegs implicats en l'estudi tenen una àmplia experiència en la lectura i càlcul del l'índex sMaRIA pel que per poder generalitzar els nostres resultats s'haurien de validar implicant radiòlegs d'altres centres. Aquest és un aspecte que el nostre grup està treballant. També hem de considerar les característiques de la cohort utilitzada, on la majoria dels pacients tenien

malaltia ileal o ileocòlica i pocs d'ells tenien només afectació colònica (on molts pacients rebutgen seguiment amb ERM donat que perceben poc benefici de l'exploració en comparació amb la colonoscòpia). Tot i així, hem avaluat un número considerable de segments colònics amb úlceres de forma basal (28/65) fet que ens aporta informació suficient per valorar la precisió de l'índex sMaRIA en aquests segments.

En base als resultats del segon article, podem concloure que l'índex sMaRIA calculat sense la utilització de seqüències amb contrast endovenós presenta un alt rendiment diagnòstic per a categoritzar la resposta als fàrmacs biològics i una alta concordança quan es compara amb el mateix índex avaluat amb contrast endovenós. La fiabilitat d'aquest índex afavoreix la seva implementació per a avaluar la resposta als tractament en la MC en la pràctica clínica i en estudis d'investigació.

Els resultats del tercer article d'aquesta tesi demostren que el dany intestinal, mesurat mitjançant l'IL, progressa en la meitat dels pacients amb MC i que, els principals determinants d'aquesta progressió són el component estenosant i l'antecedent de resecció quirúrgica. Els components basals de l'IL que més pes tenen en aquesta progressió del dany són: la duració de la malaltia (>10 anys), la localització ileal i el fenotip estenosant-fistulitzant.

Que la cirurgia sigui el principal determinant de la progressió del dany és un concepte ben definit i contemplat en el pes que té aquesta variable en el càlcul de l'IL. Hem observat que una puntuació elevada del sub-índex estenosant en la primera avaluació s'associa amb una progressió del dany intestinal, en la majoria de casos, atribuït a la necessitat de cirurgia. En la nostra cohort la principal indicació de cirurgia va ser la presència d'estenosis i no les lesions inflamatòries greus com les úlceres. S'ha de tenir el compte que l'IL inclou lesions potencialment reversibles, com les úlceres o les fístules, el que fa que segurament l'impacte d'aquestes lesions en la progressió del dany intestinal sigui menor. El fet de tenir 2 avaluacions de l'IL separades en el temps (>5 anys) ens ha servit per identificar quins components de l'índex en el moment de la valoració basal són els que tenen més pes per a determinar aquesta progressió. Aquest és un aspecte positiu del nostre estudi donat que la majoria dels estudis que han avaluat el dany intestinal es basen en una única determinació, el que podria explicar que l'índex estigui sobreestimat per lesions inflamatòries potencialment reversibles amb un tractament adequat. Els factors basals que hem

identificat que més contribueixen en la progressió del dany intestinal són, sobretot, la durada de la malaltia, la localització ileal i un fenotip estenosant-fistulitzant. Respecte a la localització, ja s'ha descrit prèviament que les lesions ileals tenen més risc de progressar respecte a les lesions localitzades en el còlon, sobretot en relació a una major probabilitat de presentar lesions fibròtiques que comportin un major risc de lesions estenosants.⁽¹⁶⁴⁾

Entre els aspectes metodològics positius a destacar de l'estudi cal remarcar, a part del que ja s'ha comentat al paràgraf previ, les dos avaluacions separades en el temps, el llarg període de seguiment dels pacients en la nostra cohort i el disseny prospectiu. Molts estudis basats en la progressió del dany intestinal són retrospectius, el que fa que segurament moltes de les exploracions realitzades hagin estat en context d'una evolució més desfavorable (sospita d'activitat o complicació) i, per tant hagin pogut sobreestimar el dany intestinal. Per altra banda, hem identificat quins components de l'IL són els principals determinants d'aquesta progressió del dany i això ens ha permès identificar poblacions de major risc que, segurament, haurien de tenir un seguiment més estret per implementar estratègies de tractament més adients.

Aquest estudi presenta un nombre de limitacions que han de ser tingudes en compte. La mida de la cohort és limitada i basada en les dades d'un únic centre. També cal destacar que gairebé el 87.5% dels pacients de la nostra cohort havien rebut tractament amb fàrmacs biològics en algun moment de l'evolució, fet que ens va limitar poder avaluar l'impacte d'aquestes teràpies en la progressió del dany intestinal. Hi ha evidència de que aquests fàrmacs poden prevenir la progressió del dany intestinal, probablement com a conseqüència d'aconseguir un millor control de l'activitat inflamatòria.⁽¹²⁷⁾ Un altre punt que cal mencionar és que no està clarament definit el moment òptim en que s'ha d'avaluar el dany intestinal tot i que, basat en les troballes del nostre estudi, avaluar-lo en un període de 5-10 anys podria ser una bona alternativa.

Dels resultats d'aquest treball podem concloure que el dany intestinal progressa en pacients amb MC amb els anys d'evolució de la malaltia però que hi ha factors que poden determinar una major progressió, com el fenotip estenosant/fistulitzant, la localització ileal, una durada de la malaltia >10 anys i una puntuació elevada del sub-índex estenosant a l'avaluació basal. Una estricta monitorització de les lesions associades a la progressió del dany intestinal durant el tractament, especialment en aquells pacients amb majors IL basals,

pot ajudar als clínics a optimitzar les estratègies de tractament per evitar la seva progressió. Aquest seguiment, s'hauria d'adaptar en funció de les troballes dels factors de risc identificats en l'estudi actual.

Com a resum final de la tesi i per emfatitzar les novetats aportades, amb els estudis presentats hem pogut demostrar que l'ERM és una eina útil per valorar la resposta terapèutica en pacients amb MC, identificant troballes radiològiques basals que ajuden a predir la resposta terapèutica als fàrmacs anti-TNF α , hem aportat dades de fiabilitat i seguretat dels índexs de resposta radiològica i hem identificat factors predictors de progressió del dany intestinal. Totes aquestes troballes aporten informació clínicament rellevant per obtenir un millor control de la MC i aporten dades que contribueixen a posicionar l'ERM dins dels nous objectius terapèutics de la malaltia.

Com a futures línies d'investigació dins del mateix camp de recerca hauríem de validar els nostres resultats en cohorts externes independents per assegurar la reproductibilitat de les troballes. Tanmateix, també seguim treballant en la validació externa dels índexs MaRIA i sMaRIA per a la seva major estandardització i implementació.

Seguint amb la mateixa línia d'investigació del projecte de tesi i per seguir intentant identificar possibles troballes de l'ERM com a potencial marcador predictor de resposta als diferents tractaments hem realitzat un altre estudi utilitzant la mateixa cohort de pacients. L'objectiu d'aquest estudi va ser valorar si les troballes de l'ERM a setmana 46 després d'iniciar un fàrmac biològic prediuen el risc de presentar esdeveniments adversos posteriors en pacients amb MC (definites com la necessitat de cirurgia, dilatació endoscòpica, hospitalització o requeriment de corticoides). Els resultats principals de l'estudi ens permeten concloure que els pacients que persisteixen amb lesions inflamatòries greus (MaRIA ≥ 11) a la setmana 46 després d'iniciar un fàrmac biològic tenen més risc de requerir cirurgia i/o dilatació endoscòpica [OR 11.6 (1.5-92.4) i OR 6.3 (1.3-30.2), respectivament] i que la persistència d'hipertròfica del greix perientèric s'associa amb un major risc d'hospitalització [OR 5.1 (1.1-25.0)] i de requerir corticoides en el seguiment [OR 16.0 (1.2-201.0)]. També hem observat que la presència de complicacions a la setmana 46 s'associa amb un risc superior de presentar 1 o més esdeveniments adversos durant el seguiment [OR 3.35 (1.3-8.5)]. Com a conclusió d'aquest estudi podem dir que les troballes de l'ERM

realitzada 46 setmanes després d'iniciar un fàrmac biològic poden predir el risc de presentar esdeveniments adversos durant el seguiment i, que l'optimització del tractament s'hauria de plantejar en aquells pacients que persisteixen amb lesions inflamatòries greus, que presenten complicacions estenosants o fistulitzants i/o hipertròfia del greix perientèric. Els resultats d'aquest estudi han estat presentat en els principals congressos de l'especialitat (nacionals i internacionals) i estan pendents de publicació.

Dins del nostre grup de recerca i seguint amb la mateixa línia d'investigació, també hem participat en un estudi multicèntric europeu per avaluar l'impacte de la introducció precoç dels fàrmacs biològics (<12 mesos del diagnòstic) en la probabilitat d'aconseguir la remissió clínica, endoscòpica i transmural. Vam observar que la introducció precoç del tractament biològic aconsegueix taxes superiors de remissió clínica, mucosa i transmural en comparació amb la introducció més tardana. Vam identificar també que la presència d'una estenosi tant a l'endoscòpia com en les proves d'imatge i l'extensió radiològica de la malaltia tenen un impacte negatiu en l'assoliment de la remissió mucosa i transmural respectivament. Utilitzant la mateixa cohort europea també hem participat en un segon estudi per avaluar la discordança entre la remissió endoscòpica i la remissió transmural en pacients amb MC. En aquest estudi hem vist que en pacients amb MC que aconsegueixen la remissió endoscòpica la persistència de lesions radiològiques és freqüent i hem identificat que les estenosis són les principals lesions radiològiques persistents en pacients que aconsegueixen la remissió endoscòpica. La discordança entre la remissió endoscòpica i transmural no sembla que es modifiqui per la introducció precoç dels fàrmacs biològics i fan falta més estudis prospectius per entendre els canvis dinàmics relacionats amb els tractaments. Els resultats d'aquests estudis han estat presentat en els principals congressos de l'especialitat (nacionals i internacionals) i també estan pendents de publicació.

Finalment, dins del mateix camp de recerca, el nostre grup ha publicat recentment un estudi on hem avaluat la capacitat de les seqüències de difusió (utilitzant els valors de l'ADC de la paret intestinal) avaluats per ERM per valorar la inflamació i la resposta terapèutica en pacients amb MC tractats amb fàrmacs biològics (utilitzant la colonoscòpia i l'índex MaRIA com a tècniques de referència). Les troballes de l'estudi no observen que els valors de l'ADC siguin superiors a l'índex MaRIA per monitoritzar la resposta terapèutica.⁽¹²²⁾

10. _____ **CONCLUSIONS**

1. L'entero-ressonància magnètica és una eina fiable per a valorar la resposta als fàrmacs anti factor de necrosis tumoral alfa en pacients amb malaltia de Crohn i les troballes de l'entero ressonància magnètica basal ajuden a predir la resposta després de 46 setmanes de tractament.
2. La curació precoç de les lesions inflamatòries greus (Magnetic Resonance Index of Activity <11 en tots els segments intestinals) prediu la resposta a llarg termini i es podria considerar per tant com a un objectiu terapèutic en pacients amb malaltia de Crohn.
3. En pacients amb malaltia de Crohn, l'absència d'hipertròfia del greix perientèric detectat a l'entero-ressonància magnètica basal i la localització anatòmica de les lesions inflamatòries són factors radiològics predictors de curació a llarg termini en pacients sota tractament amb fàrmacs anti factor de necrosis tumoral alfa.
4. L'índex Simplified Magnetic Resonance Index of Activity és sensible, precís i fiable per valorar l'activitat inflamatòria de la malaltia de Crohn, per quantificar la seva gravetat i per avaluar la resposta terapèutica utilitzant 4 variables dicotòmiques que poden ser avaluades sense la necessitat de fer seqüències amb contrast endovenós, aportant així un benefici pràctic i de seguretat.
5. Eliminar la utilització de contrast endovenós de l'entero ressonància magnètica redueix tant el temps d'exploració com el seu cost i podria augmentar l'acceptació i seguretat de la tècnica en pacients amb malaltia de Crohn.
6. El dany intestinal, mesurat mitjançant l'índex de Lémann, progressa en la meitat dels pacient amb malaltia de Crohn en un període de 5-12 anys d'evolució de la malaltia.
7. El principal indicador de cirurgia va ser la malaltia estenosant i no la presència d'úlceres a l'endoscòpia basal.

8. Els principals determinants de la progressió del dany intestinal són la localització ileal, el patró estenosant/fistulitzant i la duració de la malaltia.

9. Una estricta monitorització de les lesions associades a la progressió del dany intestinal durant el tractament, especialment en aquells pacients amb majors índex de Lémann basals, pot ajudar als clínics a optimitzar les estratègies de tractament per evitar la seva progressió. Aquest seguiment, probablement, s'haurà d'adaptar segons les troballes dels factors de risc identificats en el nostre estudi.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Van Der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1499–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777099/>
2. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831186/>
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144–164. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137275/>
4. Li G, Ren J, Wang G, Gu G, Ren H, Chen J, et al. Impact of Crohn's Disease on Marital Quality of Life: A Preliminary Cross-Sectional Study. *J Crohns Colitis*. 2015 Oct;9(10):873–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142464/>
5. Crohn BB, Ginzburg L OG. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Am J Med*. 1952 Nov;13(5):583-90. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12996536/>
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov;39(5):690–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9014768/>
7. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2885. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209680/>
8. Lluís Puig, Jose G Ruiz de Morales, Esteban Dauden, José Luís Andreu, Ricard Cervera, Alfredo Adán, et al. [Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *REv Esp Salud Publica* 2019 Mar 25;93:e201903013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907380/>
9. Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, et al. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):518-528.e15.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102619/>
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42;. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
 11. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 23;21(8):40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338613/>
 12. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1345-1353.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30639677/>
 13. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):224–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404137/>
 14. De Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):256–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067908/>
 15. Lee SH, Kwon J eun, Cho M La. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018 Jan;16(1):26–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422795/>
 16. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:647–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22224763/>
 17. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 Nov;81(11):1462–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120402/>
 18. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2394–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684177/>
 19. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, Agrawal M, Faith J, Colombel JF, et al. Antibiotic use as a

- risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut*. 2023 Apr;72(4):663–70. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36623926/>
20. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):647-659.e4. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014995/>
 21. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):26–42. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034981/>
 22. Bretin A, Lucas C, Larabi A, Dalmasso G, Billard E, Barnich N, et al. AIEC infection triggers modification of gut microbiota composition in genetically predisposed mice, contributing to intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2018 Aug 17;8(1):12301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120269/>
 23. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, De los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016 Feb 17;7:185. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925050/>
 24. Aniwan S, Park SH, Loftus E V. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn’s Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):463–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838409/>
 25. Anton G, Decker G, Loftus E V., Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn’s disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 May 5;7(2):113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11383583/>
 26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, 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. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-26A. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151544/>
 27. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F, Belaiche J. Behaviour of Crohn’s disease according to the Vienna classification: changing pattern over the

- course of the disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):777–82. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11709511/>
28. Cho CW, You MW, Oh CH, Lee CK, Moon SK. Long-term Disease Course of Crohn's Disease: Changes in Disease Location, Phenotype, Activities, and Predictive Factors. *Gut Liver*. 2022 Mar 15;16(2):157–70. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456186/>
 29. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131607/>
 30. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637205/>
 31. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530505/>
 32. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus E V., Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA, et al. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):776–799. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319414/>
 33. Rispo A, Imperatore N, Testa A, Mainenti P, De Palma GD, Luglio G, et al. Bowel damage in Crohn's disease: Direct comparison of ultrasonography-based and magnetic resonance-based lemann index. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930407/>
 34. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):471-8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725943/>
 35. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, 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 Apr;107(4):579–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22233693/>
36. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1430–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054751/>
37. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jan;20(1):36–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24252978/>
38. Schlüssel AT, Cherng NB, Alavi K. Current trends and challenges in the postoperative medical management of Crohn's disease: A systematic review. *Am J Surg*. 2017 Nov;214(5):931–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666580/>
39. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, Debruyne J, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1739–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331349/>
40. Pellino G, Sciaudone G, Selvaggi F, Riegler G. Delayed diagnosis is influenced by the clinical pattern of Crohn's disease and affects treatment outcomes and quality of life in the long term: a cross-sectional study of 361 patients in Southern Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;27(2):175–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461228/>
41. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, Margagnoni G, Ardizzone S, Giuffrida P, et al. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):975–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333328/>
42. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. 2013 Nov;108(11):1744–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978953/>
43. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of

- Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2010 Feb;4(1):7–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21122488>
44. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015 Mar;9(3):211–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518052/>
 45. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014 Jan;63(1):88–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974954/>
 46. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/27660341/>
 47. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1425–1433. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570431/>
 48. Samuel S, Bruining DH, Loftus E V., Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1253–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503995/>
 49. Bitoun A, Blanchi A, Contou JF, Delchier JC, Florent C, Gendre JP, et al. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1989 Jul;30(7):983–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2668130/>
 50. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472670/>

51. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, Dotan I, Färkkilä M, Florholmen J, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Oct;5(5):484–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21939926/>
52. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec 15;7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
53. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):956–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394349/>
54. Pineton De Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;7(1):15–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949430/>
55. Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn’s disease. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497806/>
56. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556–85. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/23583097/>
57. Rao N, Kumar S, Taylor S, Plumb A. Diagnostic pathways in Crohn’s disease. *Clin Radiol*. 2019 Aug;74(8):578–91. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/31005268/>
58. Nylund K, MacOni G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2017 Jun;38(3):e1–15. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/27604052/>
59. Limberg B. [Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography]. *Z Gastroenterol*. 1999 Jun;37(6):495–508. Available from:

- <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10427656>
60. Calabrese E, La Seta F, Buccellato A, Virdone R, Pallotta N, Corazziari E, et al. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Feb;11(2):139–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677907/>
 61. Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, Orlando S, Casazza G, Magarotto A, et al. The Role of Ultrasound Elasticity Imaging in Predicting Ileal Fibrosis in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2605–12. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/26230861/>
 62. Fidler JL, Goenka AH, Fleming CJ, Andrews JC. Small Bowel Imaging: Computed Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, Angiography, and Nuclear Medicine. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jan;27(1):133–52. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/27908513/>
 63. Taylor SA, Avni F, Cronin CG, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, et al. The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol*. 2017 Jun;27(6):2570–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757521/>
 64. Lang G, Schmiegel W, Nicolas V, Brechmann T. Impact of Small Bowel MRI in Routine Clinical Practice on Staging of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Sep;9(9):784–94. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/26071412/>
 65. García-Bosch O, Ordás I, Aceituno M, Rodríguez S, Ramírez AM, Gallego M, et al. Comparison of diagnostic accuracy and impact of magnetic resonance imaging and colonoscopy for the management of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2016 Jun;10(6):663–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/26783346/>
 66. Rimola J, Panés J, Ordás I. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: optimal use in clinical practice and clinical trials. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jan;50(1):66–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523557/>
 67. Al-Muhanna A. Gadolinium Retention after Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2022;10(1):12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35283709/>
 68. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the

- brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):564–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653648/>
69. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014 Mar;270(3):834–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475844/>
70. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, Oba H, Toyoda K, Furui S. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol.* 2017 Nov;90(1079). Available from: </pmc/articles/PMC5963376/>
71. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology.* 2017 Nov;285(2):546–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653860/>
72. Quaia E, Sozzi M, Gennari AG, Pontello M, Angileri R, Cova MA. Impact of gadolinium-based contrast agent in the assessment of Crohn’s disease activity: Is contrast agent injection necessary? *J Magn Reson Imaging.* 2016 Mar;43(3):688–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250897/>
73. US Food and Drug Administration. FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue. 2015. Jul 27. Available from: <http://fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
74. Arthurs OJ, van Rijn RR, Granata C, Porto L, Hirsch FW, Rosendahl K. European Society of Paediatric Radiology 2019 strategic research agenda: improving imaging for tomorrow’s children. *Pediatr Radiol.* 2019 Jul;49(8):983–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115616/>
75. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A Diagnostic Accuracy Meta-analysis of CT and MRI for the Evaluation of Small Bowel Crohn Disease. *Acad Radio.* 2017 Oct;24(10):1216–25. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/28595876/>
76. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, Delgado S, Ordás I, Ramírez-Morros A, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn’s disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2015 Mar;110(3):432–40. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/25623654/>

77. Dohan A, Taylor S, Hoeffel C, Barret M, Allez M, Dautry R, et al. Diffusion-weighted MRI in Crohn's disease: Current status and recommendations. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Dec;44(6):1381–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249184/>
78. Seo N, Park SH, Kim KJ, Kang BK, Lee Y, Yang SK, et al. MR Enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without Intravenous Contrast Material: A Prospective Noninferiority Study. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):762–72. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/26348103/>
79. Makanyanga J, Punwani S, Taylor SA. Assessment of wall inflammation and fibrosis in Crohn's disease: value of T1-weighted gadolinium-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging*. 2012 Dec;37(6):933–43. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/22113650/>
80. Ziech MLW, Lavini C, Bipat S, Ponsioen CY, Spijkerboer AM, Stokkers PCF, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in determining disease activity in perianal fistulizing Crohn disease: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):W170-7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/23345381/>
81. Coimbra A, Rimola J, Cuatrecasas M, De Hertogh G, Van Assche G, Vanslembrouck R, et al. Magnetic Resonance Enterography and Histology in Patients With Fibrostenotic Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Jul 1;13(7):e00505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905415/>
82. Aisen AM. Science to practice: can the diagnosis of fibrosis with magnetization contrast MR aid in the evaluation of patients with Crohn disease? *Radiology*. 2011 Apr;259(1):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436090/>
83. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus E V., Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA, et al. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1172–94. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319414/>
84. Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Williamson LA, Nelson SA, et al. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(3):347–

57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920726/>
85. Gonçalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):453–67. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/25248003/>
86. Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing Stricture Formation in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Feb;25(3):421–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/30346528/>
87. González-Suárez B, Rodríguez S, Ricart E, Ordás I, Rimola J, Díaz-González Á, et al. Comparison of Capsule Endoscopy and Magnetic Resonance Enterography for the Assessment of Small Bowel Lesions in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Mar;24(4):775–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506048/>
88. W R Best, J M Beckett, J W Singleton FKJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248701/>
89. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826742/>
90. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 feb;146(2):374-82.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177375/>
91. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2779–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096949/>
92. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Sep;10(5):661–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472532/>
93. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21(40):11246–59. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26523100/>
94. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006 Mar;55(3):426–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474109/>
 95. Af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Frkkil M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn’s disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):528–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356594/>
 96. Gecse KB, Brandse JF, Van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, Van Den Brink G, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn’s disease. *Scand J Gastroentero*. 2015 Jul;50(7):841–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636819/>
 97. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn’s disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn’s disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jan;14(1):40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022866/>
 98. Jauregui-Amezaga A, López-Cerón M, Aceituno M, Jimeno M, De Miguel CR, Pinó-Donnay S, et al. Accuracy of advanced endoscopy and fecal calprotectin for prediction of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jul;20(7):1187–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24874457/>
 99. Laharie D, Mesli S, El Hajbi F, Chabrun E, Chanteloup E, Capdepon M, et al. Prediction of Crohn’s disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(4):462–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21671970/>
 100. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(15):1383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393175/>
 101. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2013 Dec;45(12):969–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932331/>
 102. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic

- resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136510/>
103. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Aug;17(8):1759–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744431/>
 104. Erden A, Ünal S, Akkaya HE, Onay M, Törüner M, Gençtürk ZB, et al. MR Enterography in Crohn's disease complicated with enteroenteric fistula. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:101–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662984/>
 105. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, Rodríguez S, Castro-Poceiro J, Ramírez-Morros A, et al. Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):432-439.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953614/>
 106. Capozzi N, Ordás I, Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Rodríguez S, Alfaro I, et al. Validation of the Simplified Magnetic Resonance Index of Activity [sMARIA] Without Gadolinium-enhanced Sequences for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 7;14(8):1074–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080712/>
 107. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, Goutorbe F, Pereira B, Borderon C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: Validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroentero*. 2014 Jan;109(1):89–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247212>
 108. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, Adjei-Gyamfi Y, Chatterjee F, Bloom S, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol*. 2012 Sep;81(9):2080–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924572/>
 109. Jairath V, Ordas I, Zou G, Panes J, Stoker J, Taylor SA, et al. Reliability of Measuring Ileo-Colonic Disease Activity in Crohn's Disease by Magnetic Resonance Enterography. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 18;24(2):440–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361096/>
 110. Makanyanga JC, Pendsé D, Dikaios N, Bloom S, McCartney S, Helbren E, et al. Evaluation of Crohn's disease activity: initial validation of a magnetic resonance

- enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. *Eur Radiol*. 2014 Feb;24(2):277–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026620/>
111. Tielbeek JAW, Makanyanga JC, Bipat S, Pendse DA, Nio CY, Vos FM, et al. Grading Crohn disease activity with MRI: interobserver variability of MRI features, MRI scoring of severity, and correlation with Crohn disease endoscopic index of severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Dec;201(6):1220–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261360/>
 112. Caruso A, D’Incà R, Scarpa M, Manfrin P, Rudatis M, Pozza A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance for assessing ileal Crohn’s disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Sep;20(9):1575–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025715/>
 113. Rimola J, Alvarez-Cofiño A, Pérez-Jeldres T, Ayuso C, Alfaro I, Rodríguez S, et al. Comparison of three magnetic resonance enterography indices for grading activity in Crohn’s disease. *J Gastroenterol*. 2017 May;52(5):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599973/>
 114. Kumar S, Parry T, Mallett S, Bhatnagar G, Plumb A, Walsh S, et al. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Enterography Disease Activity Indices Compared with a Histological Reference Standard for Adult Terminal Ileal Crohn’s Disease: Experience from the METRIC Trial. *J Crohns Colitis*. 2022 Nov 1;16(10):1531-1539. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35481898/>
 115. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1425–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570431/>
 116. Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, Cleopazzo E, Centola A, Iamele D, et al. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn’s disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging*. 2016 May 5;16(1):37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149857/>
 117. Prezzi D, Bhatnagar G, Vega R, Makanyanga J, Halligan S, Taylor SA. Monitoring Crohn’s disease during anti-TNF- α therapy: validation of the magnetic resonance enterography global score (MEGS) against a combined clinical reference standard. *Eur*

- Radiol. 2016 Jul;26(7):2107–17. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433956/>
118. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C, Obritin-Guilhen H, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017 Nov;49(11):1211–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919192/>
 119. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Nagahori M, Fujii T, et al. Utility of Magnetic Resonance Enterography For Small Bowel Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):283–94. Available from:
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/29257147/>
 120. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019 Oct;157(4):1007-1018.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279871/>
 121. Tielbeek JAW, Löwenberg M, Bipat S, Horsthuis K, Ponsioen CY, D'Haens GR, et al. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Aug;19(9):1943–50. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765176/>
 122. Rimola J, Fernandez-Clotet A, Capozzi N, Caballol B, Rodríguez S, Gallego M, et al. ADC Values for Detecting Bowel Inflammation and Biologic Therapy Response in Patients With Crohn Disease: A Post-Hoc Prospective Trial Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2024 Jan;222(1):e2329639. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37584507/>
 123. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637205/>
 124. Pariente B, Torres J, Burisch J, Arebi N, Barberio B, Duricova D, et al. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2021 Sep;161(3):853-864.e13. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052277/>
 125. Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development

- of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):52-63.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241327/>
126. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1415–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560202/>
127. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A, et al. Bowel damage as assessed by the Lémann Index is reversible on anti-TNF therapy for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2015 Aug;9(8):633–9. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25958059/>
128. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Danese S. Impact of therapies on bowel damage in Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2020 May;8(4):410-417. Available from: <http://pubmed.cbi.nlm.nih.gov/32213030>
129. Ribaldone DG, Caviglia GP, Pellicano R, Venero M, Italia A, Morino M, et al. Adalimumab versus azathioprine to halt the progression of bowel damage in Crohn's disease: application of Lémann Index. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Nov;54(11):1339–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692395/>
130. Fiorino G, Morin M, Bonovas S, Bonifacio C, Spinelli A, Germain A, et al. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis*. 2017 Mar;11(3):274–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799269/>
131. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861953/>
132. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):831–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202328/>
133. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(3):317–33. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607562/>
134. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Aug;42(4):391–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075832/>
 135. D’Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn’s disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008 Feb;371(9613):660–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295023/>
 136. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1570–83. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359090/>
 137. Castiglione F, Mainenti P, Testa A, Imperatore N, De Palma GD, Maurea S, et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn’s disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents. *Dig Liver Dis.* 2017 May;49(5):484–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292640/>
 138. Castiglione F, Imperatore N, Testa A, De Palma GD, Nardone OM, Pellegrini L, et al. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn’s disease: transmural healing compared with mucosal or no healing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Apr;49(8):1026-1039. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854708/>
 139. Fernandes SR, Rodrigues R V., Bernardo S, Cortez-Pinto J, Rosa I, Da Silva JP, et al. Transmural Healing Is Associated with Improved Long-term Outcomes of Patients with Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Aug;23(8):1403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498158/>
 140. Oh K, Oh EH, Noh SM, Park SH, Kim N, Hwang SW, et al. Combined Endoscopic and Radiologic Healing Is Associated With a Better Prognosis Than Endoscopic Healing Only in Patients With Crohn’s Disease Receiving Anti-TNF Therapy. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022 Jan 20;13(1):E00442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35060936/>
 141. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al.

- Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):463–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818785/>
142. Rimola J, Alfaro I, Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Vas D, Rodríguez S, et al. Persistent damage on magnetic resonance enterography in patients with Crohn's disease in endoscopic remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Dec;48(11–12):1232–1241. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345577/>
143. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2022 Dec;71(12):2587–2597. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927032/>
144. Hanžel J, Jairath V, Ma C, Guizzetti L, Zou G, Santillan CS, et al. Responsiveness of Magnetic Resonance Enterography Indices for Evaluation of Luminal Disease Activity in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;20(11):2598–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149220/>
145. Miles A, Bhatnagar G, Halligan S, Gupta A, Tolan D, Zealley I, et al. Magnetic resonance enterography, small bowel ultrasound and colonoscopy to diagnose and stage Crohn's disease: patient acceptability and perceived burden. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1083–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128615/>
146. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2023 Feb;72(2):264–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907636/>
147. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Jan 7;7(1):e135. Available from: <http://www.nature.com/articles/ctg201563>
148. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):760–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174781/>
149. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):30–51. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515897/>
150. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):911–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883326/>
 151. Alfaro I, Masamunt MC, Planell N, López-García A, Castro J, Gallego M, et al. Endoscopic response to tumor necrosis factor inhibitors predicts long term benefits in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 14;25(14):1764–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011260/>
 152. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393175/>
 153. Colombel JF, Mahadevan U. Inflammatory Bowel Disease 2017: Innovations and Changing Paradigms. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):309–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27960091/>
 154. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Colombel JF, Rubin D, Chowers Y, et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1452-1460.e21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421515/>
 155. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393175/>
 156. Li XH, Feng ST, Cao QH, Coffey JC, Baker ME, Huang L, et al. Degree of Creeping Fat Assessed by Computed Tomography Enterography is Associated with Intestinal Fibrotic Stricture in Patients with Crohn's Disease: A Potentially Novel Mesenteric Creeping Fat Index. *J Crohns Colitis.* 2021 Jul 5;15(7):1161–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33411893/>
 157. Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing Stricture Formation in

- Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Feb 21;25(3):421–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346528/>
158. Pierre N, Salée C, Vieujean S, Bequet E, Merli AM, Siegmund B, et al. Review article: distinctions between ileal and colonic Crohn's disease: from physiology to pathology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Sep;54(6):779–791. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297423/>
 159. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000 Jan;231(1):38–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636100/>
 160. FT V, JT F, L B, S A. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Nov;7(4):306–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11720320/>
 161. Messadeg L, Hordonneau C, Bouguen G, Goutorbe F, Reimund JM, Goutte M, et al. Early Transmural Response Assessed Using Magnetic Resonance Imaging Could Predict Sustained Clinical Remission and Prevent Bowel Damage in Patients with Crohn's Disease Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy. *J Crohns Colitis*. 2020 Nov 7;14(11):1524–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533769/>
 162. Kim KJ, Lee Y, Park SH, Kang BK, Seo N, Yang SK, et al. Diffusion-weighted MR enterography for evaluating Crohn's disease: how does it add diagnostically to conventional MR enterography? *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jan;21(1):101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358063/>
 163. Seo N, Park SH, Kim KJ, Kang BK, Lee Y, Yang SK, et al. MR Enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without Intravenous Contrast Material: A Prospective Noninferiority Study. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):762–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348103/>
 164. Lunder AK, Jahnsen J, Bakstad LT, Borthne A, Hov JR, Vatn M, et al. Bowel Damage in Patients With Long-term Crohn's Disease, Assessed by Magnetic Resonance Enterography and the Lémann Index. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):75–82.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694130/>