



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Medicina
Programa de Doctorat en Medicina

Fenotipus, història natural, ús i seguretat de recursos
sanitaris a la malaltia inflamatòria intestinal en pacients
d'edat avançada.

Tesi doctoral per optar al grau de Doctora de:

Maria Margalida Calafat Sard

Directora: Míriam Mañosa Círia

Tutora: Maria Luisa Pedro-Botet Montoya

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Servei d'Àparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Barcelona 2020

Arbre, mon cor t'enveja. Sobre la terra impura,
com a penyora santa, duré jo el teu record.
Lluitar constant i vèncer, regnar sobre l'altura
i alimentar-se i viure de cel i de llum pura...,
Oh vida!, Oh noble sort!

Miquel Costa i Llobera

Al meu avi, "allò que ell va cantar no pot morir".

A monpare i mamare

AGRAÏMENTS

Els darrers anys han estat anys de canvis, en els que d'una idea i una il·lusió, ha anat poc a poc prenent forma la present tesi doctoral. Moltes són les persones que d'una manera o d'una altra han estat presents en aquests anys i a totes elles vull donar el meu agraïment.

En primer lloc, voldria agrair a la meva directora de tesi, Míriam Mañosa, per haver-me donat la confiança i la il·lusió per poder dur a terme aquest projecte, així com, la seva aportació en la meva formació tant en l'època de resident com ja d'adjunta. Gràcies pel seu suport diari i per ser un referent tant en l'àmbit professional com personal. A Eugeni Domènech, per haver despertat el meu interès en la inflammatòria, gràcies per transmetre el seu entusiasme per la medicina i la investigació. Exemple de constància i de feina ben feta, gràcies per formar-me, la seva paciència i donar-me la seva confiança. Poder treballar amb ells dos colze a colze és tot un honor i un privilegi del qual estaré sempre agraïda. A Fiorella Cañete, per tenir la sort de compartir aquest privilegi i emprendre aquest camí plegades, sempre amb un somriure, donar-me el seu suport i confiança. Igualment també agrair a Eduard Cabré pel seu rigor científic, i la seva senzillesa, tot un honor haver compartit el darrer any com a companya.

Així mateix, vull agrair a tot el servei de digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol: Rosa, Vicente, Jordi, Ingrid i Helena per la seva contribució a la meva formació tant durant la residència com ara com a companys, juntament amb Alba, Juan, Hugo i especialment a na Noe i Ariadna per compartir amb mi la residència. També als companys d'investigació Josep, Vio i Laura. A Ramon Planas, cap de servei de digestiu durant la meva residència, exemple de dedicació i capacitat extraordinària de treball. A na Geli, per oferir-me sempre una cadira al seu costat.

A Triana Lobatón per contribuir a la meva formació, el seu esforç i suport, gràcies per donar-me la seva confiança.

Voldria donar també les gràcies a GETECCU, per donar-me el suport i l'oportunitat de realitzar els estudis que conformen la present tesi doctoral, així com a tots els investigadors col·laboradors d'aquests treballs. A la Dra. Pedro-Botet, per avalar-me aquest projecte.

També voldria agrair als meus companys de residència per tots els moments que vàrem compartir, pel seu recolzament i amiatat.

Als meus companys de Son Llätzer, metges, infermers i auxiliars, per donar-me l'oportunitat de créixer com a professional, per la seva amiatat. Especialment a Joan Riera, per recolzar-me i aconsellar-me.

A les meves amigues, per ser la meva segona família, ajudar-me i fer-me costat. Per tots els moments viscuts i els que vendran.

Finalment, agrair a la meva família, especialment als meus nebots Jaume, Miquel, Joan i Jaume per la paciència dels moments perduts que aquest projecte ens ha robat. I finalment, als meus germans Joan i Jaume, així com a Carme i Neus, per aconsellar-me i ajudar-me en tot moment, i sobretot, a monpare i mamare per donar-me la base i les eines per ser qui som.

LLISTAT D'ABREVIACIONS

Anti-TNF	Fàrmac anti factor de necrosis tumoral alfa
CU	Colitis ulcerosa
CCR	Càncer colorectal
CyA	Ciclosporina A
ENEIDA	Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales
GETECCU	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn i Colitis Ulcerosa
IP	Intestí prim
IBD	Inflammatory Bowel Disease
MC	Malaltia de Crohn
MII	Malaltia inflamatòria intestinal
OMS	Organització mundial de la salut

ÍNDEX

	Pàgina
1. Resum/abstract	15
2. Introducció:	21
2.1. Malaltia inflamatòria intestinal: malaltia de Crohn i Colitis ulcerosa	23
2.1.1. Epidemiologia de la malaltia inflamatòria intestinal	24
2.1.2. Fisiopatologia de la malaltia inflamatòria intestinal	26
2.1.3. Història natural de la malaltia de Crohn	28
2.1.4. Història natural de la colitis ulcerosa	30
2.1.5. Tractament a la malaltia inflamatòria intestinal.	31
2.1.6. Requeriments terapèutics en la malaltia de Crohn	35
2.1.7. Requeriments terapèutics en la colitis ulcerosa	39
2.2. L'Envelliment	44
2.2.1. Canvis fisiològics amb l'envelliment	45
2.3. Malaltia inflamatòria intestinal i edat avançada	47
3. Justificació	53
4. Hipòtesi	57
5. Objectius	61
6. Articles amb resolució favorable de la comissió acadèmica del programa de Doctorat de Medicina	65
6.1. Article 1: <i>Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study.</i>	69
6.2. Article 2: <i>Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.</i>	79
6.3. Article 3: <i>Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.</i>	88
7. Resum global dels resultats	99
8. Resum global de la discussió dels resultats obtinguts	105
9. Conclusions	119
10. Línies de futur	123
11. Bibliografia	127

1. RESUM/ABSTRACT

1. RESUM

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) es diagnostica a gent de més de 60 anys en un 10-23% dels casos. Alguns estudis epidemiològics han suggerit que aquests pacients presenten unes característiques diferencials respecte als pacients que es diagnostiquen en edats més joves. Per altra banda, els pacients amb MII d'edat avançada tenen més comorbiditats, i per tant, un augment del risc de presentar efectes adversos dels principals fàrmacs utilitzats per tractar la malaltia com són les tiopurines i els agents biològics anti-TNF. No s'ha avaluat si existeixen diferències en la resposta a aquests tractaments en els pacients segons l'edat i sembla que, sobretot amb els agents biològics, hi ha més risc de presentar determinats efectes adversos (fonamentalment infeccions i neoplàsies), de manera que aquests factors podrien influenciar en el tractament que es prescriu en els pacients amb MII i edat avançada.

Per tant, l'objectiu seria definir i avaluar, per un costat, les característiques específiques de la MII en edat avançada i, per un altre costat, establir l'eficàcia i seguretat dels diferents fàrmacs emprats, sobretot de les tiopurines, àmpliament utilitzades en la MII de cara a definir un algoritme de maneig.

Per tot això, es realitzarà un primer estudi retrospectiu observacional de casos i controls i multicèntric. Es seleccionaran pacients de la base nacional de dades ENEIDA (*Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*). S'avaluarà el fenotipus, ús i seguretat dels tractaments utilitzats, així com l'ús de recursos sanitaris en pacients diagnosticats de MII en edat avançada, comparant amb un grup control de MII diagnosticada en edat més jove. Posteriorment, es realitzarà un segon estudi retrospectiu i multicèntric, també a partir del registre ENEIDA que avaluarà específicament el perfil de seguretat de les tiopurines en comparació amb els pacients més joves. Els pacients s'agruparan en funció de l'edat de l'inici de la primera tiopurina, en majors de 60 anys o bé entre 18 i 50 anys. Finalment, d'aquesta cohort de pacients, es realitzarà un tercer estudi seleccionant aquells

pacients que hagin presentat intolerància a una primera tiopurina i s'hagi iniciat una segona. S'avaluarà la tolerància a una segona tiopurina en aquest context i l'impacte de l'edat en aquesta estratègia terapèutica.

1. ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is diagnosed in people over 65 years of age in 10-23% of cases. Epidemiological studies have shown that these patients have different characteristics than those diagnosed at younger ages. On the other hand, elderly-IBD-patients have more comorbidities and thus have an increased risk of developing side effects from the main drugs used to treat the disease, such as thiopurines and biological anti-TNF agents. It has not been evaluated whether there are differences in the response to these treatments in patients by age and it seems that, above all with biological, there is a greater risk of adverse effects, so these factors could influence the treatment prescribed in elderly IBD patients.

Our aim was to define and to evaluate the specific features of elderly patients with IBD and to establish the efficacy and safety of the different drugs, principally, the mainly used thiopurines, in order to define a management algorithm.

We performed a first multicenter case-control retrospective study. Patients were selected from the national ENEIDA registry (*Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*). The phenotype, the use and safety of the IBD treatments as well as the use of health resources in elderly patients with IBD will be evaluated by comparing them with younger IBD patients. A second retrospective multicenter study was performed in order to evaluate the thiopurine-related adverse events in elderly patients and compare to younger patients. Patients were selected from the ENEIDA registry and were grouped in terms of age at the beginning of the thiopurine treatment. Finally, from this cohort of patients we performed a third study. We selected those patients who presented intolerance to a first thiopurine and switched to a second thiopurine compound and we evaluated the tolerance to a second thiopurine, and also the impact of the age.

2.INTRODUCCIÓ

2.1. Malaltia inflamatòria intestinal: malaltia de Crohn i colitis ulcerosa

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) inclou dues grans entitats: la malaltia de Crohn (MC) i la colitis ulcerosa (CU). Són malalties cròniques d'etiologia parcialment coneguda que estan relacionades amb una resposta immune desmesurada i que acaba causant lesions al tracte digestiu. Els factors ambientals i els canvis a la microbiota intestinal es postulen com els principals actors implicats en la seva patogènia, així com el sistema immune i les diferents interaccions genètiques^{1,2,3}.

Des de la primera descripció de la CU al 1.875 i de la MC al 1.932, la incidència de la MII ha anat augmentant al llarg del temps amb una incidència anual d'uns 12,7 casos de MC per 100.000 habitants-any, i uns 24,3 casos de CU per 100.000 habitants-any segons els darrers estudis. A més, sembla que aquesta pot variar entre els diferents països⁴, amb una major incidència als països del nord i amb rendes més elevades, tot i que, l'efecte de la globalització i la industrialització dels països subdesenvolupats ha produït també una emergència de la MII en aquestes àrees del món⁵⁻⁹. La MII pot afectar a persones d'ambdós sexes indistintament, i quant a l'edat de debut, la CU presentarà una distribució bimodal entre els 15-35 anys i entre els 50-70 anys^{10,11}. Tot i que inicialment també es parlava que la MC presentava aquesta distribució bimodal, una extensa revisió sistemàtica va objectivar que en menys d'un terç dels 260 estudis d'epidemiologia la MC no presentava aquest segon pic, en conseqüència, el debut a la MC es presentarà més freqüentment entre els 20 i 40 anys^{4,12}.

Malgrat que estan englobades dins el grup de les MII, tant la MC com la CU presenten unes característiques diferencials. La CU es caracteritza per brots d'activitat recurrents alternant amb períodes de remissió. Presenta una afectació contínua de la mucosa des del recte i s'estén proximalment al llarg del còlon. El tractament estarà enfocat en induir la remissió clínica i endoscòpica, intentant prevenir futurs brots de la malaltia i evitar la colectomia, així com disminuir el risc de càncer colorectal (CCR)¹³.

En contrast, la presentació clínica de la MC és més heterogènia, moltes vegades *pauci* simptomàtica, o bé, amb clínica abdominal inespecífica com dolor abdominal, pèrdua de pes o debilitat. Endemés, poden desenvolupar complicacions com abscessos abdominals, fístules o massa abdominal probablement en relació amb l'afectació inflamatòria persistent transmural i majoritàriament subclínica. Els pacients amb MC requeriran, en major proporció, tractament mèdic amb immunosupressor o agents biològics, així com, en major proporció que en el cas de la CU, necessitaran resecció quirúrgica. A més a més, el tractament quirúrgic tampoc és definitiu, ja que poden tornar a desenvolupar novament lesions i clínica que és el que es coneix com a recurrència postquirúrgica¹⁴.

Finalment, en un 10% dels pacients, no és possible establir un diagnòstic definitiu de CU o de MC perquè presenten unes característiques clíniques, radiològiques, endoscòpiques, o histològiques que se superposen, pel que s'inclourien dins la categoria de colitis inclassificable o indeterminada (CI)¹⁵. En aquest cas, l'estudi de l'intestí prim (IP) per diagnosticar lesions a aquest nivell, ajudaria a descartar una CU.

2.1.1. Epidemiologia de la malaltia inflamatòria intestinal

Tal com s'ha comentat prèviament, la incidència de la MII a escala mundial ha anat augmentat tant per la MC com per la CU⁴. A Europa, l'estudi EpiCom, iniciat al 2010 valorà les diferències en epidemiologia de la MII entre els diferents països de l'est o oest d'Europa. Es varen incloure un total de 1.515 pacients amb MII, i es va reportar una incidència general de 15 casos/100.000 persona-any⁹. La incidència de la MII a l'edat avançada també sembla que ha anat incrementant-se al llarg dels anys. De fet, en un estudi recent de cohorts suec, la incidència de la MII en els pacients majors de 60 anys fou de 35 casos /100.000 persones-any¹⁶.

Quant a la MC, en un estudi a Minnesota es va estimar que la incidència de la MC en pacients majors o iguals a 60 anys era de 4/100.000 habitant-any

de 1940 a 1993 sense diferències entre gèneres¹². Posteriorment, en una actualització del mateix estudi entre 1.970 i 2.010 es mostrà que la incidència de la MC era entre 6,7/100.000 habitant-any amb una incidència global de la MC ajustada per edat i sexe que anava en augment des de 1.970¹⁷. En un estudi canadenc, també es va objectivar que la incidència general a la MII s'anava incrementant, i en concret en la MC, el grup de 60 a 70 anys presentava un augment del 5,4% per any ($P=0,001$)¹⁸.

Per una altra banda, la CU també ha experimentat un increment de la incidència i també en el grup per sobre dels 65 anys. En el mateix estudi de Minnesota, per la CU el diagnòstic es distribuïa, sobretot, entre la tercera i quarta dècada. Encara que l'augment de la incidència en els diferents grups d'edat fou proporcional en la primera meitat del s. XX, posteriorment als anys 80 el pic d'incidència es va situar entre els 30 i 50 anys i més pronunciadament a favor del sexe masculí. De fet, en aquest estudi la incidència de CU per sobre dels 70 anys entre 1.984-1.993 fou de 12/100.000 habitants-any pels homes i de 2,1/100.000 habitants-any pel sexe femení¹⁹. Així mateix, per la CU s'ha descrit un pic d'incidència bimodal, per un costat entre els 15-35 anys i per un altre entre els 50-70 anys^{20,21}.

Quant a la mortalitat, en una metaanàlisi publicada al 2.013, dels més de 100 estudis sobre mortalitat a la MII, Bewtra *et. al* seleccionà 35 estudis i va reportar una taxa estandarditzada de mortalitat que variava de 0,44 a 7,14 per la CU i de 0,71 fins a 3,20 per la MC, així com un augment de la mortalitat per CCR, malaltia pulmonar i per la malaltia per fetge gras no alcohòlica. En canvi s'evidenciava una disminució de la mortalitat per causa cardiovascular²². Posteriorment, 4 grans estudis²³⁻²⁶ descriviren un augment de totes les causes de mortalitat sobre la població general; tot i així, amb el temps, s'observava una tendència a la disminució de les taxes estandarditzades de mortalitat. Més recentment, un estudi poblacional de cohorts suec recollia les causes de mortalitat en pacients diagnosticats de MII en el que es confirmà un increment de la mortalitat tant en la MC com la CU respecte a la població general. Tot i així,

la mortalitat anava disminuint al llarg del temps, assimilant-se a la taxa de mortalitat de la població general, probablement per un millor maneig de la malaltia amb la introducció dels anti-TNF així com el tractament i prevenció de les complicacions pròpies de la MII²⁷.

Tal i com es reporta a una revisió sistemàtica recent, al s. XXI la prevalença de la MII supera el 0,3% del total de la població a alguns països com Canadà, Estats Units, Nova Zelanda, Dinamarca, Alemanya o Regne Unit⁷. Endemés, s'espera que la prevalença entre la gent gran amb MII augmenti notablement en el futur degut a l'increment progressiu de la incidència, juntament amb l'augment de l'esperança de vida, així com la taxa de mortalitat que es va aproximant a la de la població general. De fet, un model predictiu per a Canadà ha estimat que la prevalença de la MII al 2.030 serà de 981 pacients per 100.000 habitants i fins a 1.370 pacients per 100.000 habitants en la població d'edat avançada²⁸.

2.1.2. Fisiopatologia de la malaltia inflamatòria intestinal

L'etiologia de la MII és multifactorial. No tenim un únic responsable de desenvolupar una MII al llarg de la nostra vida. De fet, continua sent tot un paradigma preveure quin individu presentarà una MII durant el transcurs de la seva vida. Tot i així, sí que coneixem varis factors implicats com són les alteracions a l'homeòstasi intestinal, la genètica, els factors ambientals i la microbiota que podrien ser responsables d'acabar desenvolupant una MII en funció d'un complex entramat d'interaccions entre tots ells.

S'han descrit tot una sèrie de canvis al sistema immune i a l'homeòstasi intestinal que s'associen a un increment del risc de desenvolupar una MII. Hi ha tota una sèrie de desregulacions de les vies del sistema immune, canvis a l'epiteli intestinal relacionats amb la dieta occidental o en les mutacions al gen MUC2^{29,30} que promouen la translocació bacteriana. Així mateix, les cèl·lules epitelials, i, particularment, les cèl·lules de *Paneth* desenvolupen un paper important en la

immunitat innata, com és la producció de defensines. A nivell experimental, s'ha suggerit que alteracions en aquestes cèl·lules, sobretot en els mecanismes d'autofàgia, són importants a la MII, i en concret a la MC³¹. L'autofàgia és un conjunt de mecanismes de vital importància a la regulació del metabolisme cel·lular que afecta a la senyalització de les citoquines i a la defensa antibacteriana³². A més, està en directa relació amb la resposta a l'estrès del reticle endoplasmàtic llis. Per una altra banda, l'alteració dels receptors extracel·lulars (TLRs-Toll like receptors) o intracel·lulars com el NOD2 també s'han associat a la MII³³. Per últim, els pacients amb MII presentaran una resposta immune alterada, amb una resposta exagerada dels macròfags i de les cèl·lules dendrítiques que acabarà incrementant el número de citoquines proinflamatòries com IL12, IL23 o IL6, així com el TNF α , o la resposta Th1 i Th17.

Per altra banda, s'ha objectivat que certes societats o cultures presenten un increment en els casos de MII³⁴. Així mateix, també està descrit que fins a un 12 % dels pacients amb MC presenten antecedents familiars de MII³⁵. Diversos estudis han identificat més de 200 al·lels associats a la MII, 37 d'ells, específics per la MC^{36,37}. A més a més, s'han identificat tot un seguit de gens associats amb la sensibilitat bacteriana i la immunitat innata relacionats amb la funció de les cèl·lules Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, IL23R, HLA, STAT3, JAK2 i la via de Th17)^{36,38}.

Els factors ambientals probablement siguin els que més pes presentin alhora de desenvolupar la malaltia, com un *target* en una base genètica susceptible, però també els que acabaran provocant canvis tant a l'homeòstasi intestinal com a la microbiota. S'han descrit factors protectors com la lactància materna o el medi rural³⁴. Si bé hi haurà factors que actuaran diferent a la CU i a la MC, com és el cas més descrit del tabaquisme o l'exposició durant la infantesa a antibiòtics que afavorirà el desenvolupament d'una MC però no d'una CU^{39,40}. També s'han descrit fàrmacs associats a un increment del risc de desenvolupar una MII com són els anticonceptius orals i els antiinflamatoris^{41,42}, així com altres associats a una hipotètica protecció com en el cas de les estatines en pacients d'edat avançada⁴³. A més a més, els canvis en la dieta, associats

també a l'estil de vida occidental com la disminució del consum de fibra o un augment dels greixos saturats també s'han associat com a factors de risc⁴⁴.

Així mateix, resulta evident que hi ha una relació entre la nostra microbiota i la MII. En general, els estudis demostren una menor biodiversitat i estabilitat de la microbiota en pacients amb MII respecte a subjectes sans. En la MC s'ha reportat una major abundància de *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* i, en canvi, una menor proporció de *Firmicutes*⁴⁵. També s'ha determinat que *Escherichia coli* en la seva variant adherent-invasiva podria ser un factor causal de la MC, almenys en individus amb susceptibilitat genètica⁴⁶, així com la reducció del *Faecalibacterium praunitzii* podria tenir relació amb un major risc de patir una MC o, en cas d'intervenció quirúrgica, d'un increment del risc de recurrència⁴⁷.

Tot i així, és difícil aïllar cada un d'aquests factors com a únic responsable de l'augment de risc. Probablement és la complexa interacció entre tots ells el que suposarà que una persona acabi desenvolupant la malaltia i una altra, no.

2.1.3. Història natural de la malaltia de Crohn

La principal limitació per conèixer la història natural de la MC és la limitació temporal dels estudis realitzats. Així mateix, la introducció precoç de les tiopurines i posteriorment dels fàrmacs anti-TNF sembla que han modificat el curs evolutiu de la malaltia reflectit de manera indirecte amb la disminució dels requeriments quirúrgics^{48,49}.

Així mateix, els primers estudis sobre la història natural de la MC fets als anys 80 agrupaven els pacients en funció de la seva indicació de la cirurgia en patró "estenasant" o "no penetrant"⁵⁰, observant que normalment els que requerien una segona cirurgia, generalment era per la mateixa indicació. Aquests autors suggerien que, al menys en els pacients que requerien cirurgia, el patró es mantenia estable en el temps. Al 1.998, en un intent per classificar fenotípicament la MC, els experts varen fer un document de consens al *World*

Gastroenterology Congress a Viena⁵¹. Es va classificar als pacients en funció de l'edat del diagnòstic (per sobre o per davall de 40 anys), localització anatòmica (ileal, còlica o ileocòlica, amb o sense afectació alta en cada cas), i el comportament de la malaltia (inflamatori pur, estenosat o penetrant). Posteriorment, al 2.005 en el *World Gastroenterology Congress* a Montreal, es va definir i classificar la malaltia, agregant un nou grup de debut en edat pediàtrica i es va excloure la malaltia perianal com a criteri de malaltia penetrant⁵². Aquesta classificació, la de Montreal (taula 1), és la que s'utilitza actualment als estudis clínics i a la pràctica clínica habitual per classificar fenotípicament la MC.

Taula 1 Classificació ALB de Montreal per la malaltia de Crohn.

<p>A (age) Edat al debut de la malaltia</p>	<p>A1: inici abans i fins als 16 anys A2: inici entre els 17-40 anys A3: inici per sobre dels 40 anys</p>
<p>L (location) Localització</p>	<p>L1: afecta ili distal (inclou cec si s'afecta per continuïtat) L2: afecta a còlon L3: afecta a ili distal i còlon L4: s'afegeix a qualsevol de les anteriors si s'afecta part de tub digestiu alt (d'ili proximal a boca)</p>
<p>B (behaviour) Comportament</p>	<p>B1: inflamatori (ni estenosat ni perforant) B2: estenosat B3: perforant (inclou massa abdominal) p: s'afegeix a qualsevol dels anteriors si coexisteix la malaltia perianal.</p>

En dos estudis basats en la classificació de Viena i, per tant, tenint en compte que la malaltia perianal era considerada com a patró penetrant, al voltant d'un 60-80% dels pacients amb MC presentaren un patró inflamatori pur en el moment del diagnòstic i només un 20% romangueren amb el mateix tipus de patró al llarg del seguiment on entre un 50-70% dels pacients presentaren complicacions penetrants, o bé en un 20-30% estenosants^{53, 54}. En canvi, a un

estudi de cohorts poblacional de Cardiff, basat en la classificació de Montreal, la proporció de patró inflamatori fou del 45% als 5 anys.⁴⁸

La distribució global de la malaltia és similar en relació a la localització ileal, còlica o ileocòlica^{48,55-57}. A més a més, la localització anatòmica és poc freqüent que canviï al llarg del temps; en estudis a 10 anys d'evolució només un 16% dels pacients amb MC van canviar la localització de la malaltia, normalment de ileal o còlica a ileocòlica^{53,55}. Per una altra banda, amb la introducció de proves endoscòpiques més avançades, com la càpsula o la enteroscòpia, probablement l'extensió i localització de la malaltia es modifiqui lleugerament degut a les troballes de lesions més proximals.

Així mateix, els pacients amb MC amb una determinada localització (normalment ileal-ileocòlica) tot i la intervenció quirúrgica en la que es resseca el segment afecte, poden presentar novament, fins a un 60% dels casos, lesions endoscòpiques al control postcirurgia, així com en un 20-30% presentaran recurrència clínica a l'any amb un increment del 10% anual secundària a lesions al neo-ili terminal o al còlon.^{14,58}

Quant a la malaltia perianal, en un estudi realitzat al 2013 a tres centres de referència de Madrid i Barcelona, reportaren que el 10% dels pacients presentaven malaltia perianal en el moment del diagnòstic i, addicionalment, un 12% desenvoluparen malaltia perianal en una mitjana de 7 anys.⁵⁹

2.1.4. Història natural de la colitis ulcerosa

La CU té un curs clínic més homogeni en comparació a la MC. Pel que fa a la localització, d'inici distal amb afectació del recte, i extensió proximal i contínua del còlon, es divideix en tres subtipus en funció del tram afectat, segons la classificació de Montreal (taula 2)⁵².

Taula 2 Classificació de Montreal per la colitis ulcerosa.

E1 (proctitis ulcerosa)	Afectació limitada al recte
E2 (colitis esquerra o distal)	Afectació distal a angle esplènic
E3 (extensa o pancolitis)	Afectació proximal a angle esplènic.

Els estudis poblacionals estimen que una proporció d'entre el 30-60% dels pacient amb CU presenten l'extensió limitada al recte, un 10-40% dels pacients desenvoluparan una colitis distal o esquerra, i un 10-35% dels pacients una colitis extensa.^{55,57,60-63} Una revisió estimà que el risc de progressió proximal durant l'evolució de la malaltia és del 10-20% als 5 anys, augmentant fins a un 30% als 10 anys del diagnòstic⁶⁴. L'edat precoç al debut així com una activitat contínua de la malaltia sembla que podrien ser uns dels factors predictius de progressió proximal segons han observat alguns estudis retrospectius⁶⁵. Per una altra banda, un 17-20% dels pacients amb proctitis presenten afectació periapendicular concomitant. Tot i això, aquesta forma de presentació no s'ha associat a un increment del risc de progressió proximal, gravetat de la malaltia ni de risc de colectomia⁶⁶⁻⁶⁸.

Tal i com han descrit estudis poblacionals escandinaus, la CU té un curs evolutiu en forma de brots. En funció del nombre de brots i tipus es pot definir aquells pacients amb curs "moderat de la malaltia" que es caracteritza per presentar al menys dos brots d'activitat en 5 anys, però menys d'un brot per any⁶⁹. En els mateixos estudis es va objectivar que el 70-85% dels pacients amb CU presentaran un brot de la malaltia en els primers 10 anys després del diagnòstic. El 50% dels pacients presentaran el brot més sever en el moment del diagnòstic, i un terç presentaran brots d'activitat de similar gravetat.

2.1.5. Tractament a la malaltia inflammatòria intestinal

Tot i que en els darrers anys, han aparegut nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, l'arsenal disponible per al tractament de la MII continua sent escàs.

Probablement dels primers fàrmacs utilitzats al voltant dels anys 50, els esteroides, van revolucionar el tractament a la MII⁷⁰ i han sigut i són encara la primera línia terapèutica en la inducció de la remissió tant a la CU com a la MC^{71,72}. Malgrat que no actuen per un únic mecanisme d'acció, principalment la seva acció es pot englobar en un mecanisme genòmic en el que tenen efecte sobre els gens de transcripció disminuint la transcripció de les interleuquines, TNF α o quimioquines, i incrementant la transcripció dels receptors antagonistes de IL1, IL10 i IL12. Per una altra banda, un mecanisme no genòmic actuarà inhibint la inflamació a través de receptors associats a la membrana i segons missatgers. El principal problema dels esteroides denominats clàssics o esteroides sistèmics és que presenten una gran biodisponibilitat així com també una gran toxicitat. De cara a pal·liar aquesta problemàtica, han aparegut posteriorment esteroides de nova generació amb menor biodisponibilitat i toxicitat, però elevada eficàcia selectiva tant a IP com a còlon que són els denominats esteroides sintètics d'acció tòpica o local. A dia d'avui, la principal indicació dels esteroides és la inducció de la remissió en el brot moderat-greu en pacients amb MC i, sobretot, amb CU^{71,72}.

Un altre gran grup de tractament a la MII són els aminosalicilats. Són fàrmacs que contenen a la seva estructura la molècula de l'àcid 5-aminosalicílic (5-ASA o mesalazina). Les galèniques de les diferents fórmules de salicilats disponibles aniran encaminades a aconseguir l'alliberació del fàrmac preferentment al còlon on exercirà la seva acció terapèutica. Són la base fonamental en el tractament de la CU, tant en el manteniment com per a la inducció, ja sigui en la seva formulació oral o bé rectal^{72,73}. Així mateix, sembla segons una metaanàlisi recent que la mesalazina és eficaç a dosis terapèutiques com a quimioprofilaxi del CCR⁷⁴. Per contra, els aminosalicilats a la MC no han demostrat suficient eficàcia com per a recomanar-ne la seva utilització^{71,75}.

Per una altra banda, un dels grups de fàrmacs fonamental en el tractament de la MII és el grup dels immunosupressors; entre ells, els més utilitzats són les tiopurines (azatioprina i mercaptopurina), que han demostrat la seva eficàcia pel manteniment de la remissió tant a la MC com a la CU^{76,77}. Les tiopurines són agonistes competitiu de les purines i inhibeixen la producció d'àcids nucleics,

interferint la producció cel·lular modulant d'aquesta manera la immunitat innata i adaptativa. La principal limitació de les tiopurines són la taxa d'efectes adversos que es situa al voltant del 30% i que obliga la retirada del fàrmac en un 10-20% dels casos⁷⁸. Els principals efectes adversos de les tiopurines són la supressió de la medul·la òssia, la intolerància digestiva, la pancreatitis aguda, l'hepatotoxicitat i reaccions inespecífiques pseudo-gripals com febre, *rash* i artràlgies. Així mateix, també s'ha objectivat un augment del risc de limfoma així com altres neoplàsies i també un increment del risc d'infeccions⁷⁹⁻⁸². Tot i així, el seu ús està àmpliament estès a la pràctica clínica habitual, tant en monoteràpia com combinat amb fàrmacs biològics (fonamentalment anti-TNF) per augmentar la seva eficàcia disminuint la immunogenicitat.

Un altre fàrmac immunosupressor utilitzat a la MII és el metotrexat. Utilitzat prèviament com antineoplàsic i a altres malalties inflamatòries cròniques, no va ésser fins a principis dels anys 90 que es va començar a utilitzar a la MC. És un anàleg de l'àcid fòlic i de la aminopterina, antagonista de l'àcid fòlic. Té activitat antineoplàsica a l'inhibir l'hidrofolat reductasa que transforma l'àcid dihidrofòlic a tetrahidrofòlic. A més, també interfereix en la síntesi de les purines i pirimidines responsables dels seus efectes antiinflamatoris així com també dels seus efectes secundaris. El metotrexat ha demostrat la seva eficàcia en el tractament de la MC en monoteràpia en els pacients corticodependents⁸³. En canvi a la CU, no s'ha pogut provar la seva efectivitat⁸⁴⁻⁸⁶. Tot i així, tant a la CU com a la MC, el metotrexat pot tenir un paper en la prevenció de la immunogenicitat associada al tractament amb anti-TNF en els pacients amb MII en general^{87,88}.

Per una altra banda, els inhibidors de la calcineurina també han demostrat la seva eficàcia per induir la remissió en pacients amb MII. Concretament a l'era prebiològica, la ciclosporina A (CyA) ha estat el fàrmac d'elecció durant molts anys en un escenari clínic greu com és el brot de CU corticorefractari⁸⁹ i segueix representant una opció vàlida ja que té eficàcia similar a l'infliximab. Per tant, en funció de les característiques del pacient i l'experiència del centre, continua sent una opció terapèutica de primera línia. Quant al tacrolimus, la evidència és més escassa tot i que sembla eficaç per induir remissió en pacients amb MC amb malaltia perianal, així com a la CU⁹⁰.

A final dels anys 90, varen aparèixer en escena uns nous fàrmacs per al tractament de la MII, anomenats biològics, concretament els anti-TNF que varen revolucionar el camp de la MII, donat que eren capaços no tan sols d'induir la remissió clínica sinó també de mantenir-la, evitant complicacions de la malaltia, així com també cirurgies i hospitalitzacions. El primer en aprovar-se pel seu ús tant en MC com en CU fou l'infliximab, un anticòs monoclonal quimèric recombinant que s'uneix tant al TNF α de membrana com al TNF α soluble. L'infliximab es va aprovar tant per induir la remissió com pel manteniment a la MC, així com també per la CU. Posteriorment, aparegueren dos fàrmacs anti-TNF més d'administració subcutània: adalimumab, el primer anticòs anti-TNF monoclonal humà aprovat per la MC al 2.007 i per la CU al 2.012, i golimumab, un anticòs monoclonal transgènic aprovat al 2.013, només amb indicació en aquells pacients amb CU refractaris o amb intolerància als tractaments convencionals. Fins el 2.015 els fàrmacs anti-TNF han estat els únics fàrmacs biològics aprovats a Europa pel tractament de la MII i han demostrat la seva eficàcia a curt i a llarg termini. A més, també presenten un bon perfil de seguretat encara que tampoc estan absents d'efectes adversos. Els efectes adversos associats als anti-TNF més freqüents serien l'increment en el risc d'infecció i les reaccions immunomediades^{82,91}.

Tot i l'eficàcia dels fàrmacs anti-TNF, hi haurà un 30-40% dels pacients que no respondran als anti-TNF (no resposta primària) i una proporció de pacients perdrà l'eficàcia al fàrmac amb el temps (pèrdua secundària de resposta) relacionada en una proporció que no sobrepassa el 20% dels pacients amb pèrdua secundària de resposta amb la immunogenicitat del fàrmac i el desenvolupament de anticossos contra aquest, que requerirà la intensificació o inclús suposarà la suspensió de l'anti-TNF. Per aquest motiu, en els darrers anys la recerca en noves dianes terapèutiques ha facilitat el desenvolupament i aprovació de dos nous fàrmacs biològics amb mecanisme d'acció diferents: el vedolizumab i l'ustekinumab⁹². El vedolizumab, aprovat al 2.014 pel tractament de la MC i de la CU amb fracàs previ al tractament convencional, és un anticòs monoclonal humanitzat que bloqueja la integrina $\alpha 4\beta 7$, una proteïna de la superfície dels limfòcits, responsable de la inflamació a la CU i a la MC^{93,94}

responsable d'un dels mecanismes claus per la perpetuació de la inflamació que és la migració de les cèl·lules inflamatòries activades cap als teixits afectats. Per una altra banda, l'ustekinumab és un anticòs monoclonal que actua contra la subunitat p40 de les interleuquines IL12 i IL23, provocant que aquestes no es puguin adherir als receptors de superfície de les cèl·lules *natural killer* i limfòcits TCD4⁺ així com de les cèl·lules presentadores d'antigen i, per tant, inhibint la seva resposta immunomediada⁹⁵. Inicialment aprovat per la MC, ja es disposa de resultats que també demostren la seva utilitat en la CU.

Finalment, el darrer fàrmac incorporat a l'arsenal terapèutic de la MII i aprovat per la CU és el tofacitinib, una molècula petita de síntesi química que inhibeix de manera selectiva la via JAK.

2.1.6. Requeriments terapèutics en la malaltia de Crohn

Tal i com s'ha comentat, la MC presenta un curs clínic insidiós i heterogeni presentant-se en moltes ocasions amb clínica inespecífica i moltes vegades pauci-simptomàtica. Tot i així, molts pacients poden presentar activitat inflamatòria persistent o bé recurrent a nivell intestinal que pot ocasionar danys als teixits, provocant complicacions en forma d'estenosi, fístules, abscessos o plastrons intrabdominals⁹⁶, augmentant els requeriments de cirurgia, amb la consegüent morbi-mortalitat, i del risc de pèrdua funcional intestinal en cas de reseccions extenses o múltiples. Per tant, els requeriments terapèutics a la MC aniran dirigits no tan sols a tractar el brot de la malaltia, sinó també a intentar induir i mantenir una remissió profunda de l'activitat inflamatòria per tal d'evitar complicacions i requeriments quirúrgics futurs. En els darrers anys i en aquesta línia, s'han introduït estratègies de tractament més intensives amb la intenció d'alterar la història natural de la malaltia⁹⁷ i assolir la curació endoscòpica i histològica de les lesions que es correlaciona amb una menor taxa de recidives, cirurgia i menor dany intestinal^{98,99}.

Els esteroides sistèmics han constituït el tractament d'elecció de la MC de debut amb activitat moderada o greu. Un estudi estimà que, tot i l'ús de tiopurines

i anti-TNF, una gran proporció de pacients amb MC requerirà d'almenys un curs d'esteroides sistèmics durant la seva evolució. Al voltant d'un 60% dels pacients són tractats amb esteroides durant els primers 3 mesos i fins a un 80% durant els primers 5 anys⁴⁸. Els esteroides han demostrat la seva eficàcia per induir la remissió en els brots moderats-greus de la MC activa amb taxes de remissió que oscil·len entre el 20-80%¹⁰⁰⁻¹⁰², i, a més, tenen un baix cost. No obstant, no són infal·libles, ja que fins a un quart dels pacients no assoleix la remissió clínica després d'un mes de tractament (corticorefractarietat); endemés, un terç dels pacients desenvoluparà dependència (impossibilitat de retirar-los o recidiva després de retirar-los)^{101,103}. També s'ha de tenir en compte l'elevada taxa d'efectes adversos derivats del seu ús repetit o prolongat en el temps (alteració del metabolisme ossi, cataractes, hipertensió arterial, etc) per la qual cosa s'han buscat diferents estratègies de tractament¹⁰⁴.

La introducció precoç de fàrmacs tant immunomoduladors com agents biològics a la MC ha demostrat ser una estratègia vàlida per a un millor control de la malaltia, encara que s'ha de tenir en compte que aquests fàrmacs no estan exemptes d'efectes adversos. Per tant, s'haurà d'estratificar el risc i valorar aquells pacients amb factors predictius de mal pronòstic i que es puguin beneficiar d'aquesta estratègia. Actualment encara no disposem de factors indiscutibles de mal pronòstic en el moment del diagnòstic que permetin predir amb total seguretat quins pacients seguiran un curs més agressiu de la malaltia. No obstant, amb l'evidència disponible, l'edat jove al debut, presentar una malaltia extensa, o una malaltia perianal al diagnòstic, així com la necessitat d'esteroides es podrien considerar factors de risc per un pitjor curs evolutiu¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ i, per tant, davant la presència d'algun d'aquests factors, seria justificable realitzar una estratègia més intensiva des de l'inici. Ni els marcadors genètics, ni tampoc alguns marcadors serològics han demostrat la capacitat de preveure complicacions a la pràctica clínica¹⁰⁹⁻¹¹².

Les tiopurines, tant azatioprina (a dosis de 2-2,5 mg/Kg) com la mercaptopurina (1-1,5 mg/Kg) han demostrat ser més eficaces que placebo per obtenir la remissió clínica a la MC activa, tot i que, el retard de l'inici de la seva acció terapèutica fa que s'utilitzin tradicionalment en els casos de la MC

corticodependent i en el tractament de manteniment^{113,114}. Quant a l'efectivitat de les tiopurines a la MC de debut, es va realitzar un primer estudi controlat i a doble cec que va avaluar la introducció precoç de les tiopurines en la MC en 55 pacients pediàtrics de diagnòstic recent. Tant en aquest com en un estudi posterior, els resultats suggerien que la introducció de les tiopurines a l'inici de la malaltia s'acompanyava d'una reducció dels requeriments d'esteroides durant el seguiment¹¹⁵⁻¹¹⁷. Posteriorment, es publicaren dos estudis prospectius de disseny similar en pacients amb MC d'edat adulta, un d'ells del grup espanyol GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn i Colitis Ulcerosa) i un altre del grup francès GETAID (Groupe d'Étude Thérapéutique des Affections Inflammatoires du tube Digestive) que van contradir el prèviament observat en el grup pediàtric. Tot i això, en una anàlisi post-hoc de l'estudi de GETECCU es va objectivar una menor proporció de recidives a partir de les 12 setmanes de tractament en el grup tractat amb azatioprina respecte placebo (11,8% vs. 30,2%; P=0,01), i en l'estudi de GETAID, la introducció precoç de les tiopurines va representar una menor taxa de complicacions perianals i menor taxa de cirurgia perianal^{118,119}. Per altra banda, un altre estudi va comparar l'estratègia anomenada "top-down" (introducció precoç d'un anti-TNF juntament amb tiopurines) a l'estratègia convencional (iniciar esteroides i en cas de corticodependència iniciar immunomoduladors). L'estudi va objectivar que l'estratègia *top-down* fou més efectiva per assolir la remissió clínica, amb menor taxa de requeriments quirúrgics i major de remissió lliure d'esteroides. També s'ha de destacar que el 60% dels pacients que iniciaren l'estratègia convencional, a l'any, acabaren sota tractament immunomodulador¹²⁰.

Així mateix, no només les tiopurines sinó l'aparició dels agents biològics anti-TNF i sobretot amb la combinació d'ambdós, han canviat el paradigma del tractament de la MC i han suposat un daltabaix en la seva història natural. Per una banda, la utilització combinada d'immunomodulador i anti-TNF sembla que incrementa la seva efectivitat tal i com es va objectivar a l'estudi SONIC¹²¹, en el que aleatoritzaren a 508 pacients amb MC moderada-greu a rebre tractament amb anti-TNF o azatioprina en monoteràpia o bé la utilització combinada d'ambdós. Es va objectivar que la taxa de remissió clínica lliure d'esteroides fou superior en els pacients que reberen teràpia combinada tant a setmana 26

d'estudi com a l'any de tractament, així com també presentaren major taxa de curació mucosa i majors nivells de fàrmac anti-TNF relacionats amb la durabilitat i efectivitat del fàrmac, probablement per la disminució de la immunogenicitat dels anti-TNF gràcies als immunomoduladors, evitant així la pèrdua secundària de resposta, com també per una sinèrgia dels dos tipus de fàrmac. Per contra, amb el metotrexat no sembla que existeixi aquesta sinèrgia, però sí que ha demostrat que és capaç de reduir la immunogenicitat dels anti-TNF⁸⁸.

Donada la manca de factors predictius de mal pronòstic en el moment del diagnòstic de la MC i per tal d'evitar el sobretractament d'aquells pacients que seguiran una evolució menys agressiva, s'ha avaluat una estratègia d'escalada terapèutica ràpida basada no només en l'aparició o persistència de símptomes sinó també en la determinació periòdica de biomarcadors d'inflamació com la proteïna C reactiva o la calprotectina fecal. De fet, el fet d'introduir precoçment els agents biològics en base a aquests biomarcadors ha demostrat, en un assaig clínic controlat, ser eficaç front el maneig clàssic dels pacients¹²².

En els darrers anys, l'arsenal terapèutic a la MC està augmentant, amb l'aparició de noves molècules amb altres vies d'actuació com el vedolizumab o l'ustekinumab¹²³⁻¹²⁸. Amb l'aparició dels biosimilars i el conseqüent abaratiment dels agents anti-TNF, els nous fàrmacs han quedat posicionats per aquells pacients sense resposta, intolerància o contraindicació als anti-TNF. Tot i això, serà necessari establir marcadors que puguin predir la resposta als diferents tractaments i tenir en compte el perfil de seguretat de cara a prendre decisions terapèutiques més personalitzades i més cost-efectives.

Per últim, no cal oblidar que la cirurgia tot i els diferents fàrmacs prèviament esmentats, segueix constituint una opció de tractament en la MC amb l'objectiu del maneig de les complicacions, intentant preservar la màxima quantitat de IP^{71,129}. De fet, tot i estar relegada al maneig de les complicacions, cal recordar que, la taxa de recurrència clínica als 10 anys de la cirurgia, es situa al voltant del 50%^{130,131} fet que no ha aconseguit cap tractament mèdic a la MC. Pel que, s'ha de tenir en compte com una opció terapèutica més, malgrat que és

important realitzar-la en el moment adequat, no demorant-la a l'espera de veure l'eficàcia del tractament mèdic. De fet, alguns autors postulen que el tractament quirúrgic en els casos de la MC limitada a la regió ileocecal pot oferir bons resultats clínics així com també obtenir puntuació similar en els índex de qualitat de vida respecte al tractament mèdic ^{132,133}. Com a contrapartida, s'ha de tenir en compte que la cirurgia a la MC no és curativa així com tampoc el tractament mèdic, i que es pot seguir de recurrència endoscòpica postquirúrgica fins a un 80% dels pacients a l'any de la cirurgia sinó s'inicia tractament preventiu^{14,134-136}.

Per tant, tenint en compte que l'arsenal terapèutic no és vast i que cap dels tractaments esmentats, tant mèdics com quirúrgics no són curatius i que hi pot haver un desgast progressiu a la resposta de tractaments amb els anys, serà important determinar els factors pronòstics per a escollir entre les diferents opcions terapèutiques de cara a individualitzar millor els tractaments i obtenir una millor resposta a curt i llarg termini amb la menor taxa de complicacions possibles.

2.1.7. Requeriments terapèutics en la colitis ulcerosa

Atès el curs evolutiu de la malaltia, la gran majoria dels pacients amb CU requeriran tractament de manteniment per evitar brots de la malaltia. Els objectius terapèutics a la CU aniran enfocats no tan sols a mantenir la remissió clínica (evitar hospitalitzacions, cirurgia, i mantenir lliure de tractament esteroide)¹³ sinó també a plantejar un objectiu més ambiciós com seria la curació mucosa (desaparició de les lesions endoscòpiques). Alguns autors, inclús, suggereixen com objectiu últim la curació histològica de cara a prevenir nous brots de la malaltia amb una millor qualitat de vida i un millor pronòstic tant a curt com a llarg termini^{137,138}. De fet, s'ha demostrat que la curació mucosa a la CU s'associa a remissió clínica a llarg termini, major taxa de remissió lliure d'esteroides i una menor taxa de colectomia, així com també a un menor risc de desenvolupar displàsia i càncer colorectal^{99,139}.

El tractament mèdic vindrà determinat en funció de l'extensió de la malaltia i, sobretot, de la gravetat del brot. Tot i disposar de diversos índexs, a la taula 3 s'exposen els dos més utilitzats a la pràctica clínica. Per un costat l'índex clínic de Truelove-Witts que fou ideat per valorar resposta al tractament amb esteroides i, per un altre, l'índex combinat de Mayo que inclou tant l'activitat clínica com endoscòpica.

Taula 3 Principals índex d'activitat a la colitis ulcerosa (adaptat^{70,140}).

Índex de Truelove-Witts (Índex clínic)	Variable	Activitat lleu	Activitat greu
	Número de deposicions	<4	>4
	Sang a les deposicions	Intermitent	Freqüent
	Temperatura (°C)	<37.5°	>37.5°
	Freqüència cardíaca (batecs per minut)	<90	>90
	Hemoglobina	Normal	<75% del valor normal
	VSG (mm/h)	<30	>30
Índex de Mayo (Índex clínic i endoscòpic)	Variable		Puntuació
	Freqüència defecatòria	-Normal	0
		-1-2 deposicions més de l'habitual	1
		-3-4 deposicions al dia més de l'habitual	2
		-> de 4 deposicions de l'habitual	3
Sagnat rectal	-Cap	0	
	-Fils hemàtics a la femta en menys de la meitat de les deposicions	1	
	-Sagnat visible mesclat amb la femta a la majoria de les deposicions	2	
Aparència endoscòpica	-Rectorràgia sense femta	3	
	-Normal o inactiva	0	
	-Malaltia lleu (eritema, disminució del patró vascular, friabilitat lleu)	1	
Valoració mèdica	-Malaltia moderada (eritema marcat, desaparició del patró vascular, friabilitat, erosions)	2	
	-Malaltia greu (sagnat espontani, ulceració)	3	
Valoració mèdica	-Normal	0	
	-Lleu	1	
	-Moderada	2	
	-Greu	3	

Així doncs, el pilar del tractament a la CU és la mesalazina indicada per induir la remissió del brot lleu-moderat (independentment de l'extensió de la malaltia) de CU. En funció de l'extensió de la malaltia, s'utilitzarà la formulació rectal o oral de cara a intentar que arribi la major quantitat de fàrmac a la zona inflamada. Pel que fa a la dosi de mesalazina per induir la remissió a la CU és d'un mínim de 2,4 mg/dia i pel manteniment, de 1,5 mg/dia^{72,141}.

Per contrapartida, els esteroides han estat dels tractament més utilitzats per la inducció de la remissió als pacient amb CU des de la seva introducció als anys 50⁷⁰. Els requeriments d'esteroides també ens donaran una clau sobre la gravetat del curs de la malaltia. De fet, en la CU, la introducció de fàrmacs immunosupressors (tant immunomoduladors convencionals com agents biològics) vé sempre determinada per una resposta inadequada als corticoides, ja en sigui la manca de resposta o la dependència. Comparant tres estudis poblacionals de cohort danesos diferents, s'evidencià que la meitat dels pacients amb CU rebran algun curs d'esteroides sistèmics en el decurs de la malaltia, i que aquesta proporció s'ha mantingut en les darreres 5 dècades⁵⁵. La meitat dels pacients que comencin tractament amb esteroides no respondran o només arribaran a obtenir una resposta parcial^{142,143}. A més, d'aquells pacients que sí responen a la teràpia amb esteroides, un 40% requeriran tiopurines als 5 anys del brot d'activitat inicial¹⁴⁴. Això explica que un 10-15% dels pacients amb CU requeriran la introducció de les tiopurines en els primers 5 anys des del diagnòstic⁶⁰. De fet la necessitat d'introducció precoç dels esteroides és un important factor associat amb els requeriments de les tiopurines.

Així mateix, dins del tractament de la CU, hi ha un escenari clínic diferencial que és el brot greu, que requereix d'una actuació amb uns *tempos* marcats i en el que no s'haurien de demorar les decisions diagnòstiques ni terapèutiques. El tractament d'elecció en aquest context són els esteroides endovenosos a dosi de 1 mg/Kg/dia. L'avaluació al tercer dia del tractament de paràmetres clínics com la disminució en el número de deposicions i el sagnat, i de paràmetres biològics com la proteïna C reactiva, permeten predir precoçment la refractarietat al tractament amb esteroides i el requeriment d'un tractament de rescat^{145,146}. Així mateix, alguns marcadors clínics (febre a l'ingrés de més de

38°C, presentar més de 12 deposicions al dia en el segon dia de tractament esteroides endovenosos, més de 8 deposicions/dia o 3-deposicions/dia), analítics (PCR major a 45mg/L al tercer dia de tractament), endoscòpics (presència d'úlceres profundes) i radiològics com la dilatació còlica, s'han identificat com a factors predictius de mal pronòstic per presentar refractarietat a esteroides i a la taxa de colectomia⁷². La implementació de l'avaluació precoç així com la disponibilitat de tractaments mèdics com a alternativa a la colectomia urgent ha permès un canvi dramàtic en el pronòstic dels brots greus de CU¹⁴⁷.

A l'hora de decidir la teràpia de rescat en els brots corticorefractaris de CU, dos fàrmacs han demostrat la seva eficàcia en aquest escenari clínic, que són l'infliximab i la CyA, amb taxes de resposta similars¹⁴⁸. Ambdós són alternatives raonables en aquest cas, i la decisió d'utilitzar l'un o l'altre es basarà en les característiques basals del pacient (si és *naïve* a tiopurines, edat, contraindicacions, comorbiditats) i l'experiència del centre¹⁴⁹⁻¹⁵²). En cas que el tractament de rescat sigui la CyA i el pacient presenti resposta, es recomana la realització de teràpia pont a azatioprina amb CyA oral. A pesar de dos estudis previs amb un número limitat de pacients en els que es suggeria que la teràpia pont amb CyA oral es podria evitar¹⁵³⁻¹⁵⁴, un estudi més recent i amb un major número de pacients demostra que la teràpia pont amb CyA oral junt amb la pauta descendent d'esteroides i l'inici de azatioprina suposa millors resultats que l'ús d'esteroides i azatioprina sols, amb una menor taxa de colectomia precoç i sense incrementar els efectes adversos greus¹⁵⁵. En cas de refractarietat al tractament de rescat amb CyA, l'ús seqüencial amb infliximab s'ha mostrat com una opció vàlida de cara a evitar la colectomia, encara que en aquest grup de malalts la taxa de colectomia és de més d'un 30% i cal tenir en compte el risc d'infeccions greus¹⁵⁵.

Per últim, la colectomia és una alternativa terapèutica davant un brot greu, amb fracàs a tractament mèdic previ, en presència d'alguna complicació aguda greu com pugui ser la perforació còlica, l'hemorràgia massiva, o un megacòlon tòxic. També estaria indicada en aquells pacients amb activitat crònica lleu o moderada refractària als fàrmacs disponibles o bé que presentin alguna contraindicació pels mateixos¹⁵⁶. En les últimes dècades, cal destacar que la taxa

de colectomia ha disminuït dràsticament. Actualment la taxa de colectomia és inferior al 10% en la gran majoria de països. No obstant això, segons dades prèvies a l'ús d'infliximab, el 90% de les colectomies seran en pacients amb una CU extensa, 2/3 dels pacients la requeriran els dos primers anys des del diagnòstic i més d'un 90% de les colectomies seran per refractarietat al tractament mèdic^{61,62}. La colectomia hauria d'esser considerada avui en dia com la darrera alternativa terapèutica, donat que està associada amb una important morbiditat, tant a curt com a llarg termini¹⁵⁷ així com en l'impacte emocional i en la qualitat de vida del pacient¹⁵⁶.

2.2. L'Envelliment

Tot i que la definició no està estandarditzada i en funció dels països es podria modificar depenent de l'edat de jubilació, segons la Organització Mundial de Salut (OMS) s'entén com a persona d'edat avançada o edat geriàtrica aquella que supera els 60 anys d'edat¹⁵⁸. Segons dades d'aquest mateix organisme, per primer cop a la història de la humanitat, la major part de la població té una esperança de vida igual o superior als 60 anys. De fet, actualment, més d'un 18% de la població europea té més de 65 anys¹⁵⁹, i ja hi ha més de 125 milions de persones al món amb 80 anys o més. Donada la millora amb la qualitat de vida i les millores en matèria de salut, s'espera que de cara a 2.050 hi hagi un augment d'uns 900 milions de persones majors de 60 anys respecte al 2.015. Aquest increment en la proporció de persones d'edat avançada ha representat una profunda revolució demogràfica en les darreres dècades, tan impactant com la de la revolució industrial^{160,161}, i és tot un repte tant des del punt de vista social com econòmic.

Malgrat això, s'ha de tenir en compte que el concepte d'edat geriàtrica és dinàmic i que està relacionat amb múltiples factors socials que estableixen a quina edat la persona deixa de participar activament al món laboral o social, o bé manifesta la pèrdua de les seves capacitats funcionals¹⁶². L'edat és un factor important a tenir en compte, però depèn de si la persona pot gaudir de la seva autonomia, ser independent per les activitats de la vida diària i presentar benestar entre altres característiques¹⁶³.

Així mateix, hi ha hagut un canvi de paradigma pel que fa a la morbimortalitat a Europa respecte a l'inici del segle XX. Amb l'augment de l'esperança de vida i la millora de les condicions de vida en general, s'ha evidenciat un increment progressiu de les malalties cròniques que afecten sobretot a persones d'edat avançada^{164,165}. Aquest augment en el tipus i número de malalties cròniques s'associa a una major freqüència a la polimediació, descrit a aquest grup poblacional entre el 20-40% dels pacients, que podria incrementar el risc de presentar efectes adversos degut a les interaccions entre els diferents fàrmacs, així com també condicionar errors en l'adherència i en la

posologia¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. De fet, s'ha descrit que una de cada 5 hospitalitzacions en l'edat geriàtrica estan relacionades amb la medicació i, en un estudi noruec, la taxa de mortalitat relacionada amb els efectes adversos a fàrmacs suposava més d'un 15% en els pacients hospitalitzats¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Tot això, juntament amb els canvis fisiològics que succeeixen amb l'envelliment, que a més a més, afavoreixen una diferent farmacodinàmica i farmacocinètica, fan que aquesta població sigui un grup amb característiques diferencials, normalment exclosa dels assajos clínics, que s'hauria de contemplar en un apartat especial així com es fa a l'edat pediàtrica.

2.2.1. Canvis fisiològics amb l'envelliment

Amb l'envelliment, hi ha tota una sèrie de canvis fisiològics associats a l'edat. Per una banda, els canvis en el sistema immune conegut com immunosenescència. Aquest és un concepte que reflecteix els canvis en la funcionalitat de la immunitat innata i adaptativa. De forma paradoxal es presenta com un augment en l'autoimmunitat i la inflamació, coexistint amb un estat d'immunodeficiència^{171,172}. L'envelliment condiona alteracions, provocant o bé un increment inapropiat o bé, una disminució o una desregulació de la resposta immune que provoquen una taxa d'infecció més alta i més greu, així com una disminució en la taxa d'immunitat post-vacunació¹⁷³⁻¹⁷⁸. Així mateix, les persones d'edat avançada normalment presenten de manera crònica estats d'inflamació lleu, probablement conseqüència a l'exposició continua a antigens combinat amb aquesta desregulació del sistema immune. Tot això pot generar un augment en la producció de citokines proinflamatòries per l'efecte de cèl·lules T senescentes o bé dels macròfags¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Per una altra banda, els canvis en el metabolisme i les diferents comorbiditats faran que les persones d'edat avançada presentin una farmacocinètica i farmacodinàmica diferent. Amb l'edat hi ha una disminució del primer pas hepàtic secundària a una disminució en la massa hepàtica i en la seva perfusió que provocaran un augment de la biodisponibilitat farmacològica. Per una altra banda, l'increment del greix corporal augmentarà el volum de distribució

dels fàrmacs lipofílics. Així mateix, l'excreció renal també disminueix amb l'edat en més d'un 50% en dos terços de les persones d'edat avançada^{182,183}. A nivell intestinal també hi ha tota una sèrie de canvis fisiològics amb la senectut sobretot en la motilitat esofàgica, gàstrica i colònica. La disminució en el nombre de cèl·lules nervioses del plexe mientèric provoquen la degeneració de les vellositats intestinals impactant en la capacitat d'absorció de l'intestí i, en conseqüència, afavoreixen la malnutrició i la disminució de l'absorció dels fàrmacs, així com, per una altra banda, l'alteració en la barrera intestinal secundària al deteriorament progressiu del sistema immune intestinal ajuden a l'increment de la incidència de la severitat de les infeccions¹⁸⁴. A la taula 4 es resumeixen els principals canvis fisiològics en l'envelliment i les seves principals manifestacions clíniques.

Taula 4 Principals canvis fisiològics en l'envelliment¹⁸⁴⁻¹⁸⁹.

Sistema	Principals canvis fisiològics	Principals manifestacions clíniques
Digestiu	<ul style="list-style-type: none"> • Canvis a la motilitat intestinal • Degeneració de les vellositats intestinals • Deteriorament del sistema immunitari intestinal • Disminució del primer pas hepàtic • Canvis estructurals al pàncrees, disminució de la producció d'enzims • Disminució de les cèl·lules nervioses del plexe mientèric. 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrenyiment • Incontinència fecal • Disfàgia esofàgica • Disminució de la capacitat d'absorció i malnutrició • Increment de les infeccions • Augment de la biodisponibilitat dels fàrmacs • Disminució de la capacitat d'absorció dels lípids
Immune	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunció del sistema immune innat i adaptatiu • Immunosenescència 	<ul style="list-style-type: none"> • Increment de l'estat proinflamatori • Increment del risc d'infeccions • Increment de malalties autoimmunes • Disminució de les reaccions hipersensibilitat
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Disminució de l'excreció renal • Disminució en la capacitat de concentració de la orina • Pèrdua del parènquima renal • Esclerosi de les artèries glomerulars • Disminució de la renina plasmàtica 	<ul style="list-style-type: none"> • Malaltia renal crònica • Increment de la toxicitat farmacològica • Increment del risc hiponatrèmia en context de sobrecàrrega hídrica • Increment del risc hiperpotasèmia
Nerviós	<ul style="list-style-type: none"> • Alteracions al sistema nerviós autònom • Disminució del volum neuronal i de la seva sinapsis nerviosa. • Senescència de les neurones i la glia • Atròfia cerebel·losa 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteracions de la motilitat • Impacte amb la capacitat d'absorció. • Inestabilitat de la marxa • Alteracions cognitives i demència • Disautonomies

Endocrí	<ul style="list-style-type: none"> • Increment de la resistència a la insulina/insulinopènia • Canvis a l'eix hipotàlem hipofisiari • Hipogonadisme • Disminució de la hormona de creixement 	<ul style="list-style-type: none"> • Increment de la diabetis tipus II • Disminució de la sensació de set/deshidratació • Increment hipertiroidisme subclínic • Risc d'osteoporosi • Sarcopènia • Increment del greix corporal • Increment del perfil lipídic aterogènic en les dones
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Pèrdua de fibres d' elastina • Increment de la matriu col·làgena a la túnica mitja. • Hipertrofia cardíaca: Engruiximent del septum • Disminució dels cardiomiòcits i augment de la matriu extracel·lular • Rigidesa vascular i cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensió arterial • Major disfunció de l' endoteli • Volum expulsu conservat • Increment del risc d'arítmies

2.3. Malaltia inflamatòria intestinal i edat avançada

Entre un 10 i un 23% dels pacient amb MII es diagnostiquen en l'edat geriàtrica^{16,190-192}. Per una altra banda, l'augment en la incidència de la MII i el millor maneig de la malaltia en les darreres dècades ha provocat que una proporció més elevada de pacients sobrepassi l'edat de 60 anys amb l'ús concomitant de tractament immunosupressor o biològic.

Els factors de risc per desenvolupar una MII en l'edat geriàtrica no són del tot coneguts. Per un costat, el fenomen de la immunosenescència com a fenomen de deteriorament gradual relacionat amb l'edat de la resposta immune innata i adaptativa pot acabar disminuint la barrera efectiva i la capacitat per discernir entre els antígens externs i els propis, i també, pot provocar desequilibris a la flora i disbiosis que poden comportar una resposta immune aberrant i desenvolupament de malalties com la MC¹⁷². A més del fenomen de la immunosenescència, els canvis associats a l'envelliment en l'àmbit fisiològic com la disminució de la motilitat intestinal, el grau de fragilitat¹⁹³ i els canvis dietètics també poden afavorir aquest canvi en la microbiota intestinal¹⁹⁴.

Els estudis epidemiològics sobre les característiques de la MII en pacients d'edat avançada indiquen un fenotip menys agressiu de la malaltia i una major proporció de malalts amb CU amb afectació distal. En ocasions, els pacients amb MII i edat avançada poden estar asimptomàtics i diagnosticar-se de manera incidental en el cribratge de CCR en un 0,2 a 3% dels pacients^{195,196}. En relació a la MC, els pacients que debuten de la malaltia en aquest tram d'edat presenten predominantment afectació de còlon i una major proporció de patró inflamatori o estenosant^{16,197,198}. Així mateix, l'afectació alta en la MC i l'afectació perianal és més infreqüent que en pacients més joves¹⁹⁹, així com les manifestacions extraintestinals^{56,200}. De fet, a l'estudi EPIMAD, la probabilitat acumulada de presentar manifestacions extraintestinals a 5 anys en els pacients de debut a l'edat avançada era de 6,7% comparat amb un 21% pels pacients pediàtrics²⁰⁰. Així mateix, també s'ha descrit una major taxa de cirurgia precoç en aquells pacients de debut de la malaltia en edat avançada respecte els que ho fan a edats més joves, no exempta de complicacions, probablement perquè es fa un ús subòptim de les teràpies amb immunosupressors i biològics^{16,197}. De fet, en un estudi de cohorts suec que incloïa 1.934 pacients es va objectivar que les taxes de cirurgia relacionades amb la MII eren més freqüents en els pacients d'edat avançada que en els pacients més joves. Tot i així la taxa de recurrència postquirúrgica sembla més baixa que en els pacients més joves²⁰¹. Per una altra banda sembla que els pacients amb MII d'edat avançada presenten major proporció d'hospitalitzacions i estàncies més llargues.

En els darrers anys, s'opta per un maneig mèdic més intensiu en els malalts amb MII amb l'objectiu de canviar la història natural de progressió de la malaltia i evitar cirurgies^{48,116,202}. Els estudis clínics aleatoritzats controlats dels principals fàrmacs utilitzats en la MII exclouen els pacients en edat avançada, pel que es necessiten estudis de pràctica clínica real per determinar moltes vegades el perfil de seguretat en aquests malalts. Les dades obtingudes dels estudis en pràctica clínica suggereixen que l'edat influeix en la prescripció d'alguns dels fàrmacs utilitzats a la MII pel risc potencial de presentar un efecte advers, probablement perquè l'edat avançada s'associa a una major comorbiditat i una major freqüència de polimedicació (fins a més de 10 fàrmacs en un 44% dels malalts segons algunes sèries)²⁰³. De fet, la polimedicació és un dels factors

que podria incrementar el risc de presentar efectes adversos degut a les interaccions amb els diferents fàrmacs, errors a la presa de medicació i la falta d'adherència²⁰³⁻²⁰⁵. Així mateix, els canvis fisio-metabòlics prèviament esmentats associats a l'edat (com l'increment del greix corporal, el retràs en el buidament gàstric o l'alteració del filtrat renal i hepàtic) provocaran una alteració de la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels fàrmacs¹⁸² pel que pot esdevenir un diferent perfil de seguretat dels tractaments.

Probablement, en l'escenari d'una MII en un pacient d'edat avançada, els tractaments immunosupressors o biològics suposen un repte, doncs permetrien tractar de manera eficaç la malaltia però amb un risc més elevat de presentar efectes adversos sobretot pel que es refereix a infeccions i neoplàsies.

Per un costat, es coneix que el risc d'infeccions en pacients amb MII d'edat avançada sota tractament immunosupressor o biològic és més elevat que als pacients més joves⁸², així com també presenten un major risc d'infeccions oportunistes i més greus^{82,206-208}, agreujat si porten teràpia combinada amb immunosupressor i anti-TNF⁸². Endemés de l'edat i la medicació immunosupressora, la polifarmàcia, que pot estar present en més d'un 40% d'aquesta població també s'ha descrit com a factor de risc per a desenvolupar infeccions en pacients amb MII i edat avançada²⁰⁹. A més, s'ha de tenir en compte que hi ha una menor capacitat de resposta immune front a les vacunacions pel que moltes vegades la prevenció amb l'actualització del calendari vacunal no seria tan efectiva.

Per una altre costat, el risc de neoplàsies també sembla augmentat en els pacients amb MII i edat avançada sota tractament immunosupressor. En el cas de les tiopurines, s'ha descrit un risc més elevat de presentar càncer cutani no melanoma, limfoma així com neoplàsies urològiques^{79,80,210}. Per contra, quant els anti-TNF, no sembla que hi hagi un increment del risc general de neoplàsies amb el tractament amb anti-TNF en monoteràpia^{211,212}.

A banda de l'increment del risc d'infeccions amb el tractament immunosupressor i anti-TNF, així com el risc de neoplàsies amb les tiopurines,

caldrà determinar el perfil de seguretat amb la resta d'efectes adversos d'aquests fàrmacs de cara a poder establir un risc benefici real i establir un algoritme terapèutic en aquesta població amb característiques diferencials.

3. JUSTIFICACIÓ

3. JUSTIFICACIÓ

El grup A3 de la classificació de Montreal prèviament esmentada per la MC inclou a pacients diagnosticats per sobre dels 40 anys, però és evident que aquest segment d'edat inclou un ampli espectre de pacients quant a comorbiditat, esperança de vida i polifarmàcia, així com altres aspectes fisiològics com la immunoseguretat.

L'evidència sobre les diferències en la resposta als diferents tractaments utilitzats per la malaltia és escassa en aquest grup de malalts, així com tampoc s'ha comparat l'ús de recursos terapèutics dels pacients amb MII que han sobrepassat els 60 anys i aquells de diagnòstic en edat avançada.

Donat que els pacients amb MII i edat avançada constitueixen un grup de pacients més fràgils i cada vegada més prevalent en la nostra societat sorgeix la necessitat de conèixer més profundament la presentació i història natural de la MII així com definir el perfil de seguretat dels fàrmacs emprats per la MII en aquest grup de malalts per a una millor presa de decisions clíniques i per al desenvolupament d'algoritmes de tractament en aquest grup específic de pacients amb MII.

4.HIPÒTESI

4. HIPÒTESI

Les hipòtesis de les quals vàrem partir per a la realització de la present tesi doctoral foren les següents:

- Els pacients amb MII i edat avançada presenten unes característiques fenotípiques i d'evolució de la malaltia diferencials respecte als pacients més joves.
- La comorbiditat, polifarmàcia i els canvis fisiològics deguts a la senectut augmenten el risc de presentar efectes adversos als diferents fàrmacs, presentant un perfil de seguretat diferent.
- L'ús de recursos terapèutics en malalts amb MII i edat avançada és subòptim.

5.OBJECTIUS

5.OBJECTIUS

Els objectius principal i secundaris que conformen la present tesis doctoral són:

Objectiu principal:

- Avaluar les característiques fenotípiques, l'evolució clínica i l'ús dels diferents recursos sanitaris en pacients amb MII i edat avançada.

Objectius secundaris:

- Determinar el perfil de seguretat dels principals fàrmacs (esteroides, immunosupressors i biològics).
- Avaluar específicament el tipus d'efectes adversos més freqüents, més enllà del risc conegut d'infeccions i neoplàsies, amb l'ús de les tiopurines en els pacients amb MII i edat avançada.
- Avaluar la taxa de retirada del tractament per a efecte advers.

6. ARTICLES AMB RESOLUCIÓ
FAVORABLE DE LA COMISSIÓ
ACADÈMICA DEL PROGRAMA DE
DOCTORAT DE MEDICINA

6. ARTICLES AMB RESOLUCIÓ FAVORABLE DE LA COMISSIÓ ACADÈMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA

La present tesi doctoral compta amb la resolució favorable de la comissió acadèmica del programa de doctorat de medicina per a presentar-la com a compendi de publicacions.

Els articles que conformen la present tesi doctoral són:

Article 1: Mañosa M, **Calafat M**, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, Calvo M, Tosca J, Fernández-Salazar L, Arajol C, Zabana Y, Bastida G, Hinojosa J, Márquez L, Barreiro-de-Acosta M, Calvet X, Monfort D, Gómez-García MR, Rodríguez E, Huguet JM, Rojas-Feria M, Hervias D, Atienza R, Busquets D, Zapata E, Dueñas C, Charro M, Martínez-Cerezo FJ, Plaza R, Vázquez JM, Gisbert JP, Cañete F, Cabré E, Domènech E; GETECCU. **Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(5):605-614. Doi: 10.1111/apt.14494. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369387.

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.14494>

Article 2: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU. **Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Oct;50(7):780-788. Doi: 10.1111/apt.15458. Epub 2019 Aug 19. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Mar;51(6):674. PMID: 31429097.






Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 3: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E. **Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.** *J Crohns Colitis*. 2020 Mar 23;jjaa055. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055. Epub ahead of print. PMID: 32201893.

Enllaç a publicació digital:<https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study

M. Mañosa¹  | M. Calafat¹ | R. de Francisco² | C. García³ | M. J. Casanova⁴ | P. Huelín⁵ | M. Calvo⁴ | J. Tosca⁶  | L. Fernández-Salazar⁷ | C. Arajol⁸ | Y. Zabana⁹ | G. Bastida⁶ | J. Hinojosa¹⁰ | L. Márquez⁵ | M. Barreiro-de-Acosta¹¹ | X. Calvet¹²  | D. Monfort⁹ | M. R. Gómez-García¹³ | E. Rodríguez¹⁴ | J. M. Huguet⁶ | M. Rojas-Feria¹⁵ | D. Hervias¹⁶ | R. Atienza⁷ | D. Busquets¹⁷ | E. Zapata¹⁸ | C. Dueñas¹⁹ | M. Charro²⁰ | F. J. Martínez-Cerezo²¹ | R. Plaza⁴ | J. M. Vázquez²² | J. P. Gisbert⁴  | F. Cañete¹ | E. Cabré¹ | E. Domènech¹  | on behalf of GETECCU

¹Badalona, Spain

²Oviedo, Spain

³Córdoba, Spain

⁴Madrid, Spain

⁵Barcelona, Spain

⁶Valencia, Spain

⁷Valladolid, Spain

⁸L'Hospitalet, Spain

⁹Terrassa, Spain

¹⁰Manises, Spain

¹¹Santiago de Compostela, Spain

¹²Sabadell, Spain

¹³Granada, Spain

¹⁴Santa Cruz de Tenerife, Spain

¹⁵Sevilla, Spain

¹⁶Ciudad Real, Spain

¹⁷Girona, Spain

¹⁸Mendaro, Spain

¹⁹Cáceres, Spain

²⁰Zaragoza, Spain

²¹Reus, Spain

²²Huelva, Spain

Correspondence

Dr. M Mañosa, IBD Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.
Email: mmanosa.germanstrias@gencat.cat

Summary

Background: Onset during old age has been reported in upto 10% of total cases of inflammatory bowel disease (IBD).

Aim: To evaluate phenotypic characteristics and the use of therapeutic resources in patients with elderly onset IBD.

Methods: Case-control study including all those patients diagnosed with IBD over the age of 60 years since 2000 who were followed-up for >12 months, identified from the IBD databases. Elderly onset cases were compared with IBD patients aged 18 to 40 years at diagnosis, matched by year of diagnosis, gender and type of IBD (adult-onset).

Results: One thousand three hundred and seventy-four elderly onset and 1374 adult-onset cases were included (62% ulcerative colitis (UC), 38% Crohn's disease (CD)). Among UC patients, elderly onset cases had a lower proportion of extensive disease (33% vs 39%; $P < 0.0001$). In CD, elderly onset cases showed an increased rate of stenosing pattern (24% vs 13%; $P < 0.0001$) and exclusive colonic location (28% vs 16%; $P < 0.0001$), whereas penetrating pattern (12% vs 19%; $P < 0.0001$) was significantly less frequent. Regarding the use of therapeutic resources, there was a significantly lower use of corticosteroids ($P < 0.0001$), immunosuppressants ($P < 0.0001$) and anti-TNFs agents ($P < 0.0001$) in elderly onset cases. Regarding surgery, we found a significantly higher surgery rate among elderly onset UC cases (8.3% vs 5.1%; $P < 0.009$). Finally, elderly onset cases were characterised by a higher rate of hospitalisations (66% vs 49%; $P < 0.0001$) and neoplasms (14% vs 0.5%; $P < 0.0001$).

Conclusions: Elderly onset IBD shows specific characteristics and they are managed differently, with a lower use of immunosuppressants and a higher rate of surgery in UC.

The Handling Editor for this article was Dr. Nicholas Kennedy, and it was accepted for publication after full peer-review.

The list of investigators of GETECCU in Appendix 1.

The authors' complete affiliations are listed in Appendix 2.

1 | INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal disorder whose clinical presentation usually occurs in childhood or young adulthood. Although the diagnosis of IBD among children has increased in recent years,¹⁻⁴ population-based studies report that up to 10% of new cases of IBD are diagnosed in the elderly population.⁵⁻¹⁰

The Montreal classification of Crohn's disease (CD) classifies patients in terms of age at disease diagnosis in the following groups: less than 17, 17 to 40, and over 40 years of age.¹¹ The rising incidence of paediatric IBD, together with a better knowledge of its phenotypic features and prognosis, led paediatricians to pose a new classification of IBD in children taking into account those cases with very early disease onset, among other aspects.¹² No similar changes have so far been considered for adults. Uncertainties regarding clinical presentation, disease course, and the impact of treatments on elderly onset IBD still exist due to limited data availability.

Current trends in IBD recommend an initially more intensive medical approach with the aim of preventing disease progression and avoiding surgery.¹³⁻¹⁵ However, in patients older than 65 years, a gentler approach might be considered because of the higher risk of infectious and neoplastic complications associated with the use of immunosuppressive agents.¹⁶⁻²⁰ In addition, elderly patients, as well as patients with comorbidities (a common situation in elderly patients), are systematically excluded from randomised controlled studies. Furthermore, surgical outcomes in elderly patients may differ from those of younger ones,^{21,22} and early surgical interventions have been advised in elderly patients to avoid complications related to delayed surgery.²² For all of these reasons, an accurate assessment of the phenotypical presentation, clinical course and treatment-related complications in elderly onset IBD is warranted.

The aims of the present study were to compare the phenotypic characteristics, the use of therapeutic resources, and the clinical outcomes between patients with elderly onset IBD with those with disease onset in young adulthood.

2 | PATIENTS AND METHODS

This was an observational, retrospective, case-control, multicentre study, promoted by the Spanish Working Group in IBD (GETECCU), and was performed in 29 Spanish hospitals. The study was approved by the local Ethics Committees of all the participating centres.

2.1 | Patient population

All patients diagnosed with IBD over the age of 60 (elderly onset) from January 2000 to December 2012 were identified from the IBD databases at each participating centre. Elderly onset cases were included if they were diagnosed with IBD and followed-up for at least 12 months at the same center. For the purposes of our study, each case was matched by year of diagnosis, gender, type of IBD, and center with a patient diagnosed with IBD between 18 and 40 years of age (adult-onset).

2.2 | Description of variables

Data were extracted from the local IBD databases and hospital medical records and collected in standardised case record files specifically designed for the study.

Data collection included date of birth, gender, smoking habit, date of IBD diagnosis, type of IBD, disease extent (for ulcerative colitis UC) or location and behaviour (CD) according to the Montreal classification,¹¹ proximal spread of UC, perianal disease, extraintestinal manifestations, and IBD-related complications (toxic megacolon, massive GI bleeding, intestinal perforation or intraabdominal abscess). Regarding IBD-related therapy, we recorded the use of corticosteroids and the development of steroid-dependency or steroid-refractoriness criteria at any time from diagnosis to inclusion in study, although the dates of any corticosteroid course or those related to steroid-refractoriness or dependency were not available. Steroid-dependency was defined as either a clinical relapse while tapering steroid dose or the need for at least two steroid courses within a 6-month period. The use, indication, and treatment duration of immunosuppressants (thiopurines and/or methotrexate) and anti-TNF alpha agents (infliximab and/or adalimumab), as well as the occurrence of related adverse events and treatment discontinuation, were also registered. All intestinal surgeries related to IBD (small bowel resection, segmental or total colectomy, stricturoplasty), definitive stoma and post-operative complications (anastomotic leak, intraabdominal abscess, GI bleeding, intestinal perforation, abdominal sepsis, and wound infection) were recorded. The time between IBD diagnosis and surgery was also recorded. Perianal surgeries were not registered.

Comorbidities such as arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, pulmonary and cardiac disease, chronic renal failure, cirrhosis, or the development of any neoplasm after IBD diagnosis were specifically collected. Finally, the number, duration, and cause of all hospital admissions during follow-up were registered.

Patients were followed-up from IBD diagnosis to death, loss of follow-up, or end of data collection (December 2013), whatever occurred first. In case of death, the primary cause of death was recorded when available in hospital or primary care medical reports.

2.3 | Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated as frequencies and 95% confidence intervals for discrete data and means with standard deviation for continuous data. Global comparisons according to study groups were performed using the χ^2 test for qualitative variables and by a *t* Student test or Mann-Whitney U test for continuous variables as required. Time to immunosuppressant treatment, biological treatment and surgery was assessed according to Kaplan-Meier curves, and differences between curves were evaluated using the log-rank test. Logistic regression analysis was performed to identify potential predictive factors for introducing immunosuppressants, anti-TNF alpha agents and surgery including all the variables with *P* value <0.1 in the univariate analysis. *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

3 | RESULTS

We identified a total of 1374 elderly onset IBD patients, representing 11% of the incident IBD patients in the participating centers during the study period. The baseline characteristics of the study population are summarised in Table 1. Almost two-thirds of elderly onset patients were UC. Both study cohorts differed in the mean follow-up time, which was significantly shorter among elderly onset patients (55 vs 81 months, $P = 0.03$) since these patients showed higher rates of loss to follow-up and death (12.8% vs 7%; $P < 0.0001$, and 9.5% vs 0.09%; $P < 0.0001$, respectively).

3.1 | IBD phenotype and disease-related complications

The main phenotypic features are summarised in Table 2. In UC, left-sided UC was significantly more prevalent whereas the prevalence of extensive UC and ulcerative proctitis was lower in elderly onset as compared to adult-onset patients. It is also noteworthy that the rate of proximal spread of the disease was identical in both groups (8%).

Regarding CD, a significantly higher proportion of exclusive colonic involvement was observed in elderly onset patients. Elderly onset patients had a higher risk of developing strictures and a lower risk of penetrating complications and perianal disease over time than adult-onset patients.

Extraintestinal manifestations were slightly more frequent among adult-onset patients, mainly because of joint manifestations. In contrast, we found a fivefold higher prevalence of thrombotic events among elderly onset patients.

3.2 | IBD therapy and surgery

The use of therapeutic resources in both groups is summarised in Figure 1. Although in UC, corticosteroids were given in a similar

proportion to elderly onset and adult-onset patients, there was a significantly lower rate of steroid-dependency among elderly onset patients (14% vs 22%; $P < 0.0001$). Also in UC, immunosuppressants and biological agents were both given in a lower proportion to elderly onset patients. The cumulative probability of starting on immunosuppressants was 15% and 36% in elderly onset and 27% and 53% in adult-onset patients at 1 and 5 years respectively ($P < 0.0001$). The cumulative probability of receiving anti-TNF alpha agents was 2% and 7% in elderly onset and 2% and 10% in adult-onset patients at 1 and 5 years respectively ($P < 0.0001$) (Figure 2).

In CD, there was a significantly lower use of corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF alpha agents in elderly onset patients than in adult-onset. A significantly lower rate of steroid-dependency (21% vs 30%; $P < 0.001$) and steroid-refractoriness (8% vs 6%; $P < 0.006$) was observed among elderly onset patients. The cumulative probability of starting on immunosuppressants in CD was 28% and 57% in elderly onset and 48% and 80% in adult-onset patients at 1 and 5 years respectively ($P < 0.0001$) (Figure 3). Most of the patients using immunosuppressants were treated with thiopurines (92% of elderly onset patients and 94% of adult-onset), and only a small proportion received methotrexate (4% of elderly onset patients and 6% of adult-onset). The cumulative probability of starting anti-TNF alpha agents was 5% in elderly onset patients and 10% in younger onset at 1 year, and 12% and 14% at 5 years respectively ($P = 0.005$) (Figure 3).

Regarding intestinal surgery, there was a similar rate of surgeries in both groups in CD. Conversely, in UC, there was a significantly higher colectomy rate among elderly onset patients ($P < 0.009$). The cumulative probability of surgery in CD was 25% for elderly onset patients and 17% for adult-onset at 1 year, and 36% and 29% at 5 years ($P = 0.17$), respectively. In UC, the cumulative probability of surgery was 4% for elderly onset patients and 4% for adult-onset at 1 year, and 11% and 5% at 5 years respectively ($P = 0.01$) (Figure 4). No differences were found between study groups regarding post-

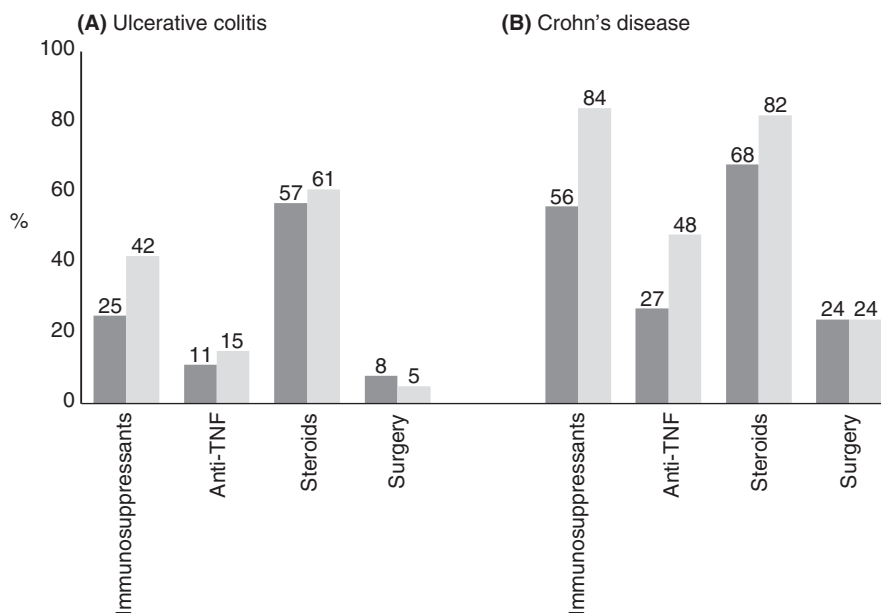
TABLE 1 Baseline characteristics of the study population. Data expressed in frequencies for discrete data and means with standard deviation for continuous data

	Elderly onset patients (age >60)	Younger-onset patients (18-40 years)	P
N	1374	1374	—
Male gender (%)	783 (57)	783 (57)	NS
Inflammatory bowel disease (Crohn's disease/Ulcerative Colitis) (%)	522 (38)/852 (62)	522 (38)/852 (62)	NS
Mean age at diagnosis ($y \pm SD$)	67 ± 7.3	28 ± 7.1	—
Mean follow-up time (mo $\pm SD$)	55 ± 36	81 ± 34	0.03
Active smokers at diagnosis (Crohn's disease/Ulcerative Colitis) (%)	80 (15)/90(10)	214 (40)/132(15)	<0.0001/<0.0001
Former smokers at diagnosis (Crohn's disease/Ulcerative Colitis) (%)	82 (16)/217 (25)	43 (8)/108 (12)	<0.0001/<0.0001
Active smokers at the end of follow-up (Crohn's disease/Ulcerative Colitis) (%)	46 (8)/46(5)	131 (25)/94(11)	<0.0001/<0.0001
Comorbidity (%)	975 (71)	102 (7.4)	<0.0001
Cardiovascular risk factors (%)	810 (59)	55 (4)	<0.0001

TABLE 2 Phenotypic characteristics at the end of follow-up of Inflammatory bowel disease

	Elderly onset patients (age >60)	Younger-onset patients (18-40 years)	P
Ulcerative Colitis extent (E3/E2/E1) (%)	281 (33)/400 (47)/170 (20)	332 (39)/273 (32)/247 (29)	<0.0001
Proximal spread	68 (8)	68 (8)	0.62
Crohn's disease location (L1/L2/L3/L4) (%)	261 (50)/146 (28)/115 (22)/36 (7)	224 (43)/83 (16)/214 (41)/42 (8)	<0.0001
Crohn's disease behaviour (B1/B2/B3) (%)	339 (64)/125 (24)/63 (12)	354 (68)/68 (13)/99 (19)	<0.0001
Perianal disease ^a (%)	233 (17)	316 (23)	0.056
Inflammatory bowel disease related complications (perforation, megacolon, abscess, massive haemorrhage) (%)	69 (5)	110 (8)	0.009
Intraabdominal abscess ^a (%)	34 (2.5)	82 (6)	0.002
Extraintestinal manifestations (%) (Crohn's disease/Ulcerative Colitis)	85 (16.2)/83 (9.7)	101 (19)/92 (10.7)	0.3/0.25
Peripheral arthropathy (%) (Crohn's disease/Ulcerative Colitis)	39 (7.4)/43 (5)	59 (11.3)/41 (4.8)	0.08/0.43
Ankylosing spondyloarthritis (%) (Crohn's disease/Ulcerative Colitis)	16 (3)/11 (1.29)	30 (2.2)/13 (1.5)	0.8/0.42
Ocular manifestations (%) (Crohn's disease/Ulcerative Colitis)	9 (1.7)/4 (0.47)	11 (2)/12 (1.4)	0.5/0.04
Dermatologic manifestations (%) (Crohn's disease/Ulcerative Colitis)	17 (3.2)/3 (0.35)	35 (6.7)/23 (2.7)	0.024/0.0001
Thrombotic events (%)	41 (3)	8 (0.6)	<0.0001
Post-surgical complications (%)	42 (3.1)	22 (1.6)	0.068

^aOnly for Crohn's disease.

**FIGURE 1** Inflammatory bowel disease drug-therapy and surgery in Ulcerative Colitis (A) and Crohn's disease (B)

operative complications (3.1% in elderly onset vs 1.6% in adult-onset; $P = 0.068$). The type of complications registered were anastomotic leak (0 vs 4), intraabdominal abscess (5 vs 6), gastrointestinal bleeding (4 vs 3), intestinal perforation (3 vs 0), abdominal sepsis (1 vs 0) and wound infection (7 vs 2). There were three surgery-related deaths in the elderly onset group.

Regarding adverse events (AE), there was a higher incidence of thiopurine-related AE in elderly onset patients than in adult-onset

(46% vs 32%, $P = 0.001$), mainly related to a higher incidence of myelotoxicity (anaemia, aplasia) and hepatotoxicity (Table 3). In contrast, no differences were observed in the incidence of AE due to anti-TNF alpha agents (23% vs 21%). However, elderly onset patients had more infections associated with anti-TNF alpha therapies and less acute infusion reactions (Table 3). In elderly onset patients, 42% of the infections related to anti-TNF alpha agents were severe (requiring hospital admission or leading to death) while that rate was only 30% in

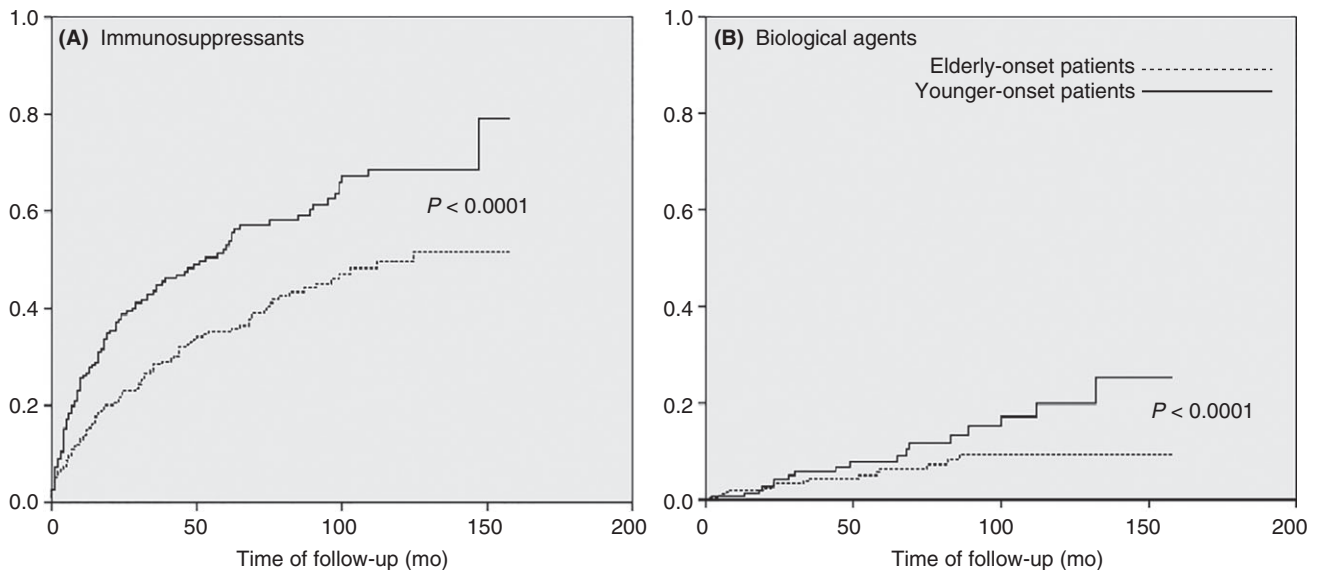


FIGURE 2 Cumulative probability of receiving immunosuppressants (A) and biological agents (B) in Ulcerative colitis for elderly onset patients (dotted line) and younger-onset patients (black line)

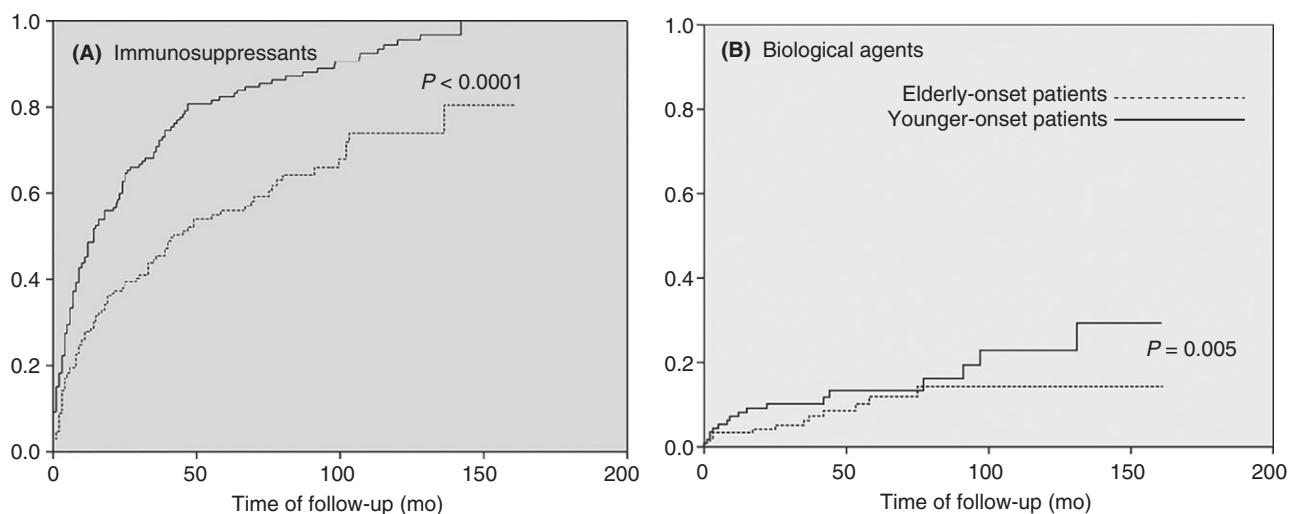


FIGURE 3 Cumulative probability of receiving immunosuppressants (A) and biological agents (B) in Crohn's disease for elderly onset patients (dotted line) and younger-onset patients (black line)

younger-onset ($P = 0.28$). Most of the patients with infections related to anti-TNF alpha therapy were on concomitant immunosuppressants.

In the logistic regression analysis, elderly onset of IBD was independently associated with a lower use of immunosuppressants (OR = 0.311, 95% CI = 0.23-0.42; $P < 0.0001$) and anti-TNF alpha agents (OR = 0.54, 95% CI = 0.39-0.75; $P < 0.05$).

3.3 | Hospital admissions, neoplasms and mortality

Elderly onset patients had a higher rate of hospital admissions ($P = 0.022$) than adult-onset patients (Table 4), though active disease and onset of the disease were the more frequent causes of admission in both groups. This difference was due to a higher rate of hospital admissions not related to IBD among elderly onset patients.

Moreover, elderly onset patients had longer hospital stays (13 ± 12.9 vs 8 ± 11.9 days; $P = 0.05$).

As expected, deaths were more frequent among elderly onset patients (112 patients 8% vs 1 patient 0.07%; $P < 0.0001$), and this was also regarding only IBD-related deaths (10% vs 0%; $P < 0.0001$).

4 | DISCUSSION

The A3 group of the Montreal classification of CD includes patients diagnosed over 40 years of age. However, it is evident that this age segment includes a wide spectrum of patients in terms of comorbidities, life expectancy, polypharmacy, as well as other physiological

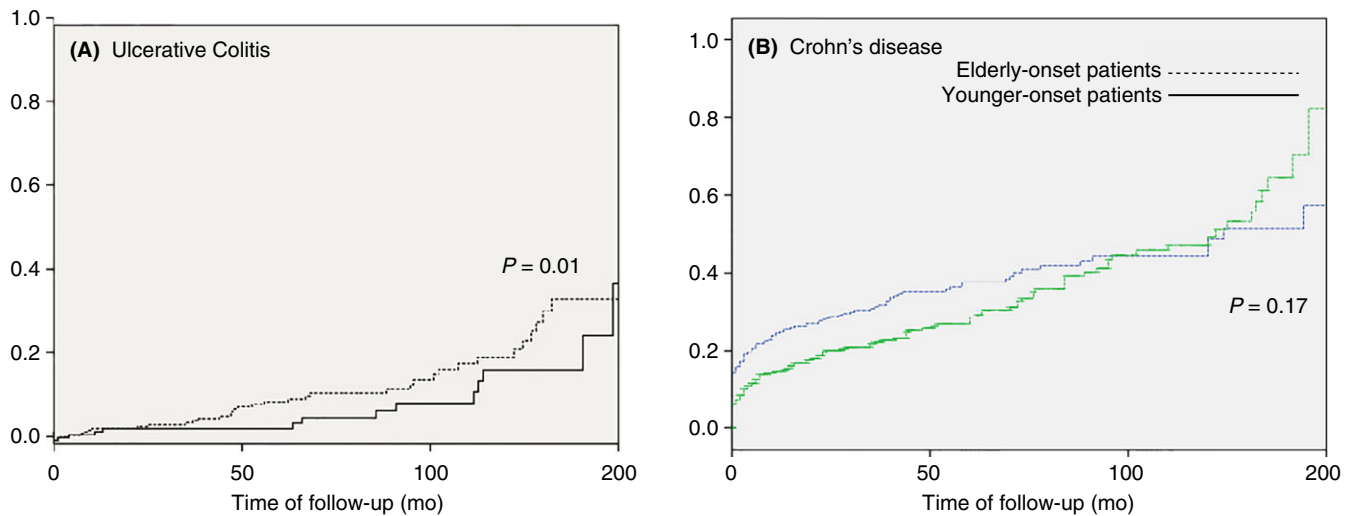


FIGURE 4 Cumulative probability of surgery in Ulcerative Colitis (A) and Crohn's disease (B) for elderly onset patients (dotted line) and younger-onset patients (black line)

TABLE 3 Adverse events related to thiopurines and anti-TNF agents (expressed in frequencies)

Thiopurine- related adverse events	Elderly onset patients (n = 203) (%)	Younger-onset patients (n = 232) (%)	P
Anaemia	6	1.2	0.66
Bone marrow aplasia	5.4	1.7	0.1
Arthralgias	1.9	2.1	0.43
Hepatotoxicity	23	11.6	0.008
Infections	8.8	7	0.58
Leukopenia	21	21	0.63
Digestive intolerance	20	22	0.34
Cancer	0.97	0.42	0.45
Acute pancreatitis	6	14	0.001
Other	14	12.5	0.63
Anti-TNF-related adverse events	Elderly onset patients (n = 39)	Younger-onset patients (n = 54)	P
Acute infusion reactions	18	40	0.038
Delayed hypersensitivity reactions	2.5	11	0.27
Neurologic disease	0	3.7	0.32
Anaphylaxis	2.5	0	0.43
Cancer	7.6	1.8	0.043
Infections	46	26	0.007
Others	30	33	0.74

Bold values indicate that they are statistically significant.

aspects such as immunosenescence. A deeper knowledge of disease presentation and outcomes in older patients could help in both the development of treatment algorithms and in decision-making. From this perspective, one of the methodological issues when this study

TABLE 4 Causes of hospital admission

	Elderly onset patients (number of admissions = 926)	Younger-onset patients (number of admissions = 680)
Active disease	375 (40%)	292 (43%)
Inflammatory bowel disease onset	276 (30%)	220 (32%)
Elective surgery	113 (12%)	76 (11%)
Emergency surgery	35 (3.7%)	32 (5%)
Adverse events	20 (2.1%)	20 (3%)
Others	107 (11.5%)	40 (6%)

was designed was the cut-off age for the definition of elderly onset of IBD. The age of 60 or 65, roughly equivalent to retirement ages in most developed countries, is considered to be the beginning of old age. The reason for choosing 60 years in our study was that this was the cut-off in most studies with similar aims.^{5,10,23-25} In line with this, the estimated frequency of elderly onset IBD in our study is 11%, which is very close to the 10%-23% reported in other European studies.^{5,7,8,10,23} Similarly, another key issue was the age segment of the comparison cohort. We decided to choose those patients with disease onset between 18 and 40 years, which is the most frequent one, in analogy to the A2 group of the Montreal classification. Our study therefore disregards those patients with a disease onset between 40 and 60 years of age, which could be considered a limitation but might also increase differences with respect to the elderly onset group.

In agreement with recent data,^{5,23,24} our study shows that elderly onset IBD patients develop a less aggressive phenotype. When compared to adult-onset patients, elderly onset CD showed a greater degree of stricturing behaviour and a greater proportion of isolated colon disease.^{5,24} Elderly onset UC patients showed a predominance

of left-sided colitis as in previous studies.^{5,10,23} Conversely, we did not observe a lower risk of proximal spread in elderly onset UC as it has been reported in other studies.¹⁰ Although we do not have a clear explanation for this finding, the relatively short follow-up period may account for the low proximal progression rate in our cohorts. Thus, the less aggressive phenotype of elderly onset IBD suggests that the step-up algorithm is more suitable in this subgroup of patients.

As mentioned previously, older age is often associated with comorbidities and polypharmacy, leading to a higher risk of drug interactions and drug-related adverse events and, probably, to a delay in treatment escalation.²² Although no study has compared the use of therapeutic resources in elderly onset IBD patients and long-standing IBD elderly patients, there are a small number of comparative studies of this topic in elderly onset IBD patients and young IBD patients, including a population-based study from The Netherlands¹⁰ and a small, retrospective, American case-control study of CD patients.²⁴ To our knowledge, our study is the largest one that has compared the use of therapeutic resources and drug-related adverse events in elderly onset and younger patients. Contrarily to previous studies,²⁶⁻³⁰ we found a similar rate of corticosteroid use among study elderly onset and adult-onset IBD patients, but in agreement with previously reported data in long-lasting IBD elderly patients,^{5,31-33} we found a lesser use of immunosuppressants and anti-TNF agents in elderly onset patients. This may not be due only to fear of the development of adverse events³⁴ (mainly serious infections and non-Hodgkin lymphoma)^{35,36} but also to a milder form of the disease. However, this finding might also mean a suboptimal use of medical therapies in elderly.

The safety profile of thiopurines and anti-TNF agents has been scarcely assessed comparing age segments and only a higher rate of serious adverse events (particularly those requiring hospital admission and those leading to death) has been reported among elderly patients.^{16,19} We found a significantly higher rate of thiopurine-related adverse events and also a different profile of anti-TNF-related adverse events in elderly onset patients. A plausible explanation for this differences on anti-TNF safety profile might be the role of immunosenescence,³⁷⁻⁴⁰ leading to a higher likeliness for severe infections but a lower tendency to immune-mediated reactions. Our results, together with the increased risk of thiopurine-related lymphoma, could be the argument for the use of anti-TNF monotherapy in those elderly patients in whom immunosuppression is indicated.

Recent studies reported a similar rate of surgery among elderly onset IBD patients and younger patients.^{5,10,23-25,41-44} In our series, CD patients had a similar rate of surgery in both groups. However, in UC, there was a significantly higher surgery rate in elderly onset patients. Moreover, when looking at the survival curves, there was a steady risk of surgery over time among elderly onset patients, whereas adult-onset UC patients were mainly operated on within the first years after diagnosis. These findings suggest that clinicians are less likely to prescribe immunosuppressants and anti-TNF alpha agents and refer elderly UC patients for surgery more frequently. Although age is a relevant risk factor for post-operative complications,^{23,45} the rate of post-operative complications was

similar in both study cohorts. This may be due, at least in part, to the improved rate of post-operative complications in elderly patients in recent years²³ as a consequence of a better medical management, improving nutritional status and a trend to earlier surgery.^{46,47} Taken altogether, our results support that timely proctocolectomy should be considered as a real alternative to thiopurines and anti-TNF in elderly onset UC. Conversely, in CD, a similar treatment algorithm should be followed in elderly and adult patients, as surgery is not curative and thiopurines and anti-TNF agents are often used in the post-operative setting for the prevention or treatment of post-operative recurrence.⁴⁸

The strengths of our study are its comparative-matched cohort, its large sample size and the availability of data on main IBD medications, surgery and hospital admissions. However, there are several limitations to our study. First, its retrospective, hospital-based (not population-based) design might account for some biases. Secondly, imaging and endoscopic data, mucosal healing rates and serum or faecal biomarkers are lacking due to the study's retrospective nature, which hampered the collection of these data for most patients at particular time points. Finally, we were not able to collect the cumulative prednisone dose and concomitant medication beyond IBD, which may have impacted some long-term outcomes.

In conclusion, our study confirms that elderly onset IBD is associated with a less aggressive phenotype, by means of a lower proportion of small bowel location and penetrating behaviour in CD and higher proportion of left-sided UC. Interestingly, we also found that drug-related side effects seem to be different in elderly patients, an issue that should be further confirmed and taken into account in therapeutic decision-making. Our results suggest that elderly onset CD should be treated following a nuanced approach whereas, in elderly onset UC, surgery should be considered as a real alternative to immunosuppression.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal and funding interests: None.



AUTHORSHIP

Guarantor of article: Míriam Mañosa is acting as the submission's guarantor.

Author contributions: Míriam Mañosa and Margalida Calafat designed the study, included patients, performed statistical analyses and wrote the manuscript. Eugeni Domènech and Eduard Cabré included patients, revised and performed statistical analyses, and corrected the manuscript. The remaining authors included patients and reviewed the manuscript. All authors approved the final version of the article.

ORCID

M. Mañosa  <http://orcid.org/0000-0002-9051-2581>
J. Tosca  <http://orcid.org/0000-0003-1258-9513>

X. Calvet  <http://orcid.org/0000-0002-6278-9663>
 J. P. Gisbert  <http://orcid.org/0000-0003-2090-3445>
 E. Domènech  <http://orcid.org/0000-0002-2315-7196>

LINKED CONTENT

This article is linked to Everhov et al and Mañosa and Domènech papers. To view these articles visit <https://doi.org/10.1111/apt.14598> and <https://doi.org/10.1111/apt.14622>.

REFERENCES

- Martin de Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the Registry SPIRIT. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:73-80.
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009;58:1490-1497.
- Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:49-55.
- Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:27-31.
- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63:423-432.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785-1794.
- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46:336-343.
- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114:1161-1168.
- Piront P, Louis E, Latour P, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the elderly in the province of Liège. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:157-161.
- Jeuring SF, Van den Heuvel TR, Zeegers MP, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age-an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1425-1434.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19:5A-36.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-1321.
- Picco MF1, Zubiurre I, Adluni M, et al. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2754-2759.
- Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59:1200-1206.
- Lakatos PL, Golovics PA, David G, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:579-588.
- Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30-35.
- Tofani C, Aberra F, Tierney A, et al. Infectious complications in IBD patients with immunomodulators, corticosteroids and anti-TNF therapy: is elderly age a predictor of higher complication rates? *Gastroenterology*. 2013;144:s 113.
- Desai A1, Zator ZA, deSilva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:309-315.
- Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:441-451.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-1625.
- Grimm IS, Friedman LS. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:361-389.
- Almog G, Sachar DB, Bodian CA, et al. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons: changes in indications for surgery and outcome over time. *Arch Surg*. 2001;136:1396-1400.
- Lakatos PL, David G, Pandur T, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*. 2011;5:5-13.
- Saad AM, Czul F, Sakuraba A, et al. Age of diagnosis is associated with disease presentation and therapeutic complications in patients with crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1027-1031.
- Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry. *J Crohns Colitis*. 2016;10:176-185.
- Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis*. 2015;9:507-515.
- Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:88-98.
- Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:459-477.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5 year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:543-550.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19:893-899.
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-936.
- Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1428-1435.
- Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2408-2415.
- Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1404-1410.
- Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874-881.

36. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145:1007-1015.
37. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004;5:133-139.
38. Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Effects of aging on early B- and T-cell development. *Immunol Rev*. 2005;205:7-17.
39. Fujihashi K, Kiyono H. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol*. 2009;30:334-343.
40. Schiffrin EJ, Morley JE, Donnet-Hughes A, et al. The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutat Res*. 2010;690:50-56.
41. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016. 10:1224-1236.
42. Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, et al. Disease outcome of ulcerative colitis in an era of changing treatment strategies: results from the Dutch population-based IBDL cohort. *J Crohns Colitis*. 2015;9:837-845.
43. Fries W, Viola A, Mannetti N, et al. Ulcerative colitis [UC] in the elderly Moderate at onset but then a milder course? An IG-IBD study *J Crohns Colitis*. 2014;8:S190-S191.
44. Viola A, Cantoro L, Monterubbianesi R, et al. Crohn's Disease [CD] in the elderly an IG-IBD study. *J Crohns Colitis*. 2014;8:S293-S294.
45. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, et al. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203:865-877.
46. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today*. 2014;44:39-43.
47. Page MJ, Poritz LS, Kunselman SJ, et al. Factors affecting surgical risk in elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:606-613.
48. Domènech E, Garcia V, Iborra M, et al. Incidence of management of recurrence in patients with Crohn's disease who have undergone intestinal resection: the Practicrohn study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1840-1846.

How to cite this article: Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:605-614.
<https://doi.org/10.1111/apt.14494>

APPENDIX 1

LIST OF INVESTIGATORS OF GETECCU

Clàudia Arajol. H. Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat). Ramón Atienza. H. Rio Hortega (Valladolid). Manuel Barreiro-de-Acosta. CHU Santiago (Santiago de Compostela), Guillermo Bastida. H. La Fe (Valencia). David Busquets. H. Universitari Dr Josep Trueta (Girona). Margalida Calafat. H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Universitat Autònoma de Barcelona. Xavier Calvet. Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Marta Calvo. H. Puerta de Hierro (Madrid). Eduard Cabré. H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Fiorella Cañete. H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). M^a José Casanova. H. La Princesa and IIS-IP (Madrid), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Mara Charro. H. Royo Villanova (Zaragoza). Carmen Dueñas. H. San Pedro de Alcántara (Cáceres). Eugeni Domènech. H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Ruth de Francisco. H. Central de Asturias (Oviedo). Luis Fernández-Salazar. H. Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid), Carmen García. H. Reina Sofía (Córdoba). María Rosario Gómez-García. H. Virgen de las Nieves (Granada). Daniel Hervías. H. Manzanares (Ciudad Real). Joaquín Hinojosa. H. Manises (Manises). Patricia Huelín. H. de la santa Creu i Sant Pau (Barcelona). José M^a Huguet. H. General Universitario de Valencia (Valencia). Míriam Mañosa. H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Lucía Márquez. Hospital del Mar (Barcelona). Francisco J. Martínez-Cerezo. H. Sant Joan (Reus). David Monfort. Consorci Hospitalari de Terrassa (Terrassa). Javier P. Gisbert. H. La Princesa and IIS-IP (Madrid). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Rocío Plaza. H. Infanta Leonor (Madrid). Esther Rodríguez. H. Nuestra Sra. de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife). María Rojas-Feria. H. Virgen de Valme (Sevilla). Joan Tosca. H. Clínic de Valencia (Valencia). Juan M. Vázquez. H. Juan Ramón Jiménez (Huelva). Yamile Zabana. H. Mútua de Terrassa (Terrassa). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Eva Zapata. H. Mendaro (Mendaro).

APPENDIX 2

AUTHORS' COMPLETE AFFILIATIONS

Mañosa, Míriam; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Gastroenterology; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Badalona, Spain. Calafat, Margalida; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain, Gastroenterology; Universitat Autònoma de Barcelona. de Francisco, Ruth; Hospital Universitario Central de Asturias, Gastroenterology Service, Oviedo, Spain. García, Carmen; Hospital Universitario Reina Sofía, Gastroenterology, Madrid, Spain. Casanova, Maria Jose; Hospital Universitario de La Princesa, Gastroenterology; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. Huelín, Patricia; Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Department of Gastroenterology, Barcelona, Spain. Calvo, Marta; Hospital Universitario Puerta del Hierro Majadahonda, Gastroenterology, Barcelona, Spain.

Tosca, Joan; Hospital Clínico de Valencia, Unidad de Digestivo. Fernández, Luis; Hospital Clínico Universitario, Gastroenterology Service, Valencia, Spain. Arajol, Claudia; University Bellvitge Hospital, Gastroenterology and Hepatology, Barcelona, Spain. Zabana, Yamile; Hospital Mútua de Terrassa, Gastroenterology; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain. Bastida, Guillermo; Hospital Universitario La Fe, Gastroenterology, Valencia, Spain. Hinojosa, Joaquin; Hospital Manises, Gastroenterology Unit, Valencia, Spain. Márquez, Lucía; Research Institute of Hospital del Mar (IMIM); Pompeu Fabra University, Gastroenterology Service, Barcelona, Spain. Barreiro-de Acosta, Manuel; University Hospital, Gastroenterology, Santiago, Spain. Calvet, Xavier; Digestive Diseases Department. Hospital de Sabadell. Institut Universitari ParcTaulí. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona., Centro de Investigación

Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III. Monfort, David; Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, Spain. Gómez-García, María Rosario; Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain. Rodríguez, Esther; Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Hugueta, Canarias, Spain. José M^a; Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain. Rojas-Feria, María; University Hospital of Valme, Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Seville, Spain. Gisbert, Javier; La Princesa University Hospital, Gastroenterology, Madrid, Spain. Cañete, Fiorella; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Gastroenterology, Badalona, Spain. Cabré, Eduard; Hospital Germans Trias i Pujol, Gastroenterology, Badalona, Spain. Domenech, Eugeni; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Gastroenterology, Badalona, Spain.

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 2

Títol: Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD.

Autors: **Calafat M**, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, Rodríguez- Moranta F, Taxonera C, Nos P, Mesonero F, Martín-Arranz MD, Mínguez M, Gisbert JP, García-López S, de Francisco R, Gomollón F, Calvet X, Garcia-Planella E, Rivero M, Martínez-Cadilla J, Argüelles F, Arias L, Cimavilla M, Zabana Y, Domènech E; ENEIDA registry of GETECCU.

Revista: *Aliment Pharmacol Ther*

Doi: 10.1111/apt.15458.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15458>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

Article 3

Títol: Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry.

Autors: Calafat M, Mañosa M, Mesonero F, Guardiola J, Mínguez M, Nos P, Vera I, Taxonera C, Iglesias E, Ricart E, Gisbert JP, Calvet X, García-López S, Monfort D, Pérez Calle JL, Riestra S, Gomollón F, Garcia-Planella E, Bermejo F, Vicent H, Martín-Arranz MD, Gutiérrez A, Torres P, Cañete F, Domènech E.

Revista: *J Crohns Colitis*

Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa055.

Número de pàgines: 9

Enllaç a publicació digital: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjaa055/5810964?redirectedFrom=fulltext>

7.RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

7. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Els resultats més rellevants dels tres estudis que conformen la present tesi doctoral són els següents:

Al primer article titulat "*Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study*" s'avaluava les característiques fenotípiques i l'ús de recursos sanitaris en els pacients amb MII de debut a l'edat avançada.

Es va realitzar un estudi multicèntric retrospectiu, de casos i controls que incloïa 1.374 pacients diagnosticats de MII per sobre de 60 anys (casos) i 1.374 pacients amb MII de debut entre els 18 i 40 anys (controls) emparellats segons any al diagnòstic, sexe i tipus de MII. La freqüència estimada de debut de la MII per sobre dels 60 anys fou d'11%.

Respecte a les característiques fenotípiques, els resultats obtinguts foren que a la CU, els pacients de debut de la MII a l'edat avançada presentaren una menor proporció de formes extenses (33% vs. 39%; $P < 0,0001$) que els pacients joves. Per una altra banda, a la MC, els pacients amb MII d'edat avançada presentaren més freqüentment patró estenosant (24% vs. 13% pacients joves; $P < 0,0001$), i menys patró penetrant (12% vs. 19%; $P < 0,0001$) que els pacients més joves. Així mateix, presentaren un increment de la MC localitzada al còlon respecte als pacients més joves (28% vs. 16%; $P < 0,0001$).

Quant a la utilització de recursos s'objectivà que els pacients de debut de la MII a l'edat avançada presentaren de manera significativa un menor ús d'immunosupressors ($P < 0,0001$) i anti-TNF ($P < 0,0001$) tant a la CU com a la MC. Quant als esteroides, a la MC, els pacients de debut a l'edat avançada presentaren menor ús d'esteroides ($P < 0,0001$) respecte al grup de pacients més joves. En canvi, a la CU no s'objectivaren diferències entre els dos grups. Així mateix, els pacients d'edat avançada presentaren major taxa d'efectes adversos

amb les tiopurines (46% vs. 32%, $P=0,001$) respecte als pacients més joves. Per contra, no es varen objectivar diferències en la taxa d'efectes adversos amb els anti-TNF.

Així mateix, els requeriments quirúrgics a la CU foren significativament superiors als pacients majors de 60 anys respecte als més joves (8,3% vs. 5,1%; $P<0,009$). Així com, la taxa d'hospitalització fou també significativament superior als pacients amb MII de debut a l'edat avançada (66% vs. 49%; $P<0,0001$) així com l'estada hospitalària que també fou més prolongada ($13 \pm 12,9$ vs. $8 \pm 11,9$ dies; $P=0,05$).

Per últim, els pacients majors de 60 anys presentaren una taxa de neoplàsies significativament superior respecte als pacients més joves (14% vs. 0,5%; $P <0,0001$).

De cara a avaluar el perfil de seguretat de les tiopurines, més enllà del conegut increment del risc d'infeccions i neoplàsies, en pacients amb MII i edat avançada es va realitzar un segon estudi del que surt el segon article que conforma la present tesi doctoral, titulat "*Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD*".

És un estudi retrospectiu de cohorts, a partir del registre nacional ENEIDA, que incloïa els pacients adults amb MII que havien estat tractats amb tiopurines en algun moment del transcurs de la seva malaltia.

Els pacients s'agruparen en funció de l'edat en pacients d'edat avançada (aquells que iniciaren les tiopurines per sobre dels 60 anys) i pacients joves (que foren aquells en els que les tiopurines s'iniciaren entre els 18 i 50 anys). D'un total de 48.752 pacients amb MII inclosos a la base ENEIDA, 1.888 pacients iniciaren les tiopurines per sobre dels 60 anys, mentre que 15.477 pacients les iniciaren entre els 18 i 50 anys.

La mediana de duració del tractament amb tiopurines fou inferior en el grup de pacients per sobre dels 60 anys (13 [IQR 2-55] vs. 32 [IQR 5-82] mesos;

P<0,001). Els pacients que iniciaren les tiopurines per sobre dels 60 anys presentaren una taxa d'efectes adversos superior als pacients més joves (43,4% vs. 29,7%; P<0,001). Excloent infeccions i neoplàsies, la taxa d'efectes adversos també fou superior en els pacients majors de 60 anys (40,4% vs. 28,3%; P<0,001). Així mateix, la retirada de les tiopurines per efecte advers (excloent infeccions i neoplàsies) també fou superior en els pacients de més de 60 anys (72% vs. 66,2%; P<0,001), amb una probabilitat acumulada de retirada per efecte advers a l'any del 31% vs. un 18,3% en els pacients més joves (P<0,001).

Per una banda, els pacients d'edat avançada presentaren una major proporció d'efectes adversos dosi depenents (mielotoxicitat, hepatotoxicitat) que els pacients més joves (P<0,001), així com també, una major proporció d'intolerància digestiva (P=0,002). En canvi, per una altra banda, tret de la intolerància digestiva, en la resta d'efectes adversos idiosincràtics (pancreatitis aguda, artràlgia, síndrome pseudogripal, hipersensibilitat i hiperplàsia nodular regenerativa) no es varen objectivar diferències entres els dos grups de població.

L'edat superior a 60 anys (HR 1,703; IC95%1,568-1,849; P<0,001), el sexe femení (HR 1,140; IC95%1,078-1,207; P=0,039), la mercaptopurina (HR 1,208; 1,078-1,355; P=0,024) i la hiperuricèmia (HR 1,651; IC95%1,194-2,284; P=0,002) foren factors de risc independents per desenvolupar efectes adversos amb les tiopurines.

Finalment, partint de la població del segon estudi, on s'avaluà el perfil de seguretat de les tiopurines en una cohort de pacients amb MII i edat avançada comparant amb pacients amb MII entre els 18 i 50 anys, es va realitzar un tercer article titulat "*Switching to a second thiopurine in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study from the ENEIDA registry*". L'objectiu era avaluar la seguretat i la tolerància d'iniciar una segona tiopurina en els pacients que havien retirat prèviament una tiopurina per un efecte advers i valorar l'impacte de l'edat en aquesta estratègia terapèutica.

Es varen seleccionar un total de 1.278 pacients, dels quals 13% tenien més de 60 anys. La principal causa de retirada de la primera tiopurina fou la

intolerància digestiva en un 60% dels pacients. Entre els dos grups de població (inici de tiopurines per sobre dels 60 anys i entre 18 i 50 anys) hi havia diferències pel que fa al tipus d'intolerància a la primera tiopurina en els casos d'intolerància digestiva (50% vs. 61%; $P=0,007$), hepatotoxicitat (23% vs. 12%; $P<0,001$) i mielotoxicitat (11% vs. 6%; $P=0,008$). A l'any de l'inici de la segona tiopurina, la probabilitat acumulada d'intolerància fou del 43% en la cohort total de pacients.

Quant a la concordança pel mateix efecte advers, la síndrome pseudogripal fou el que presentà major índex de concordança, reapareixent en un 91% dels pacients i provocant la retirada de la segona tiopurina en un 60%.

L'edat superior a 60 anys fou factor de risc independent per presentar intolerància a una segona tiopurina (OR 1,49; IC95% 1,07-2,07; $P=0,017$); així mateix, haver presentat intolerància digestiva prèvia (OR 1,4; IC95% 1,11-1,78; $P=0,005$), pancreatitis aguda (OR 6,78; IC95% 2,55-18,05; $P<0,001$), i una exposició a la primera tiopurina inferior a 6 mesos (OR 1,59; IC95% 1,14-2,23; $P=0,007$) foren també factors de risc per presentar intolerància a la segona tiopurina.

8. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

8. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

Els pacients d'edat avançada configuren un grup poblacional de característiques diferencials respecte als pacients més joves donat els canvis secundaris a l'envelliment que generen un increment del risc de presentar comorbiditats, fragilitat i polifarmàcia. Tot i això, fins ara, davant els pacients amb MII d'edat avançada s'han seguit les mateixes directrius terapèutiques i de monitoratge que davant pacients més joves. De fet, segons la classificació de Montreal per la MC, el grup A3 inclou els pacients amb diagnòstic de MII per sobre dels 40 anys, però, és evident que aquest grup d'edat inclou un ampli rang poblacional amb característiques diferencials. Per poder millorar en aquest aspecte i conèixer millor les característiques dels nostres pacients amb MII d'edat avançada, els objectius principals i secundaris que conformen la present tesi doctoral han anat encaminats a aportar més informació respecte al fenotipus de la MII i l'ús dels recursos sanitaris en aquest grup poblacional, així com, establir el perfil de seguretat d'un dels principals fàrmacs immunosupressors utilitzats a la MII com són les tiopurines.

En el primer estudi, es van avaluar les característiques fenotípiques i l'ús de recursos en un grup de població que debutava de la MII per sobre dels 60 anys. Per començar, el punt de tall de 60 anys i no 65 es va establir en línia a la majoria d'estudis que avaluaven aquest aspecte a la MII. L'onze per cent dels pacients que debutaren de la MII durant el període de seguiment de l'estudi fou per sobre dels 60 anys, una proporció que concorda amb les altres sèries publicades^{16,197,202,213}. Així mateix, es va establir que el grup control d'aquests pacients fos un grup poblacional entre els 18 i 40 anys, que correspondria al grup A2 de la classificació de Montreal per posar de forma més manifesta les diferències d'aquest grup respecte a la població de més de 60 anys.

Quant a les característiques fenotípiques s'observà que els pacients de debut per sobre dels 60 anys presentaren un fenotip menys agressiu tant a la CU, presentant en major proporció una colitis esquerra, com a la MC, on es va

descriure una menor proporció de patró penetrant i una major proporció de patró estenosant i localització aïllada al còlon. Aquest fet concorda amb els estudis prèviament publicats, com l'estudi francès de cohorts en el que el 65% dels pacients amb MC de debut tenien MC de localització aïllada al còlon i un fenotip no complicat, així com la proporció de colitis esquerra a la CU fou superior que les formes més extenses de la malaltia respecte als pacients més joves^{20,197,202,213}. Així mateix, també s'ha descrit una disminució en el risc de progressió proximal a la CU que corrobora un fenotip menys agressiu²¹⁴, tot i això, al nostre estudi, probablement amb relació al temps de seguiment, no es va objectivar aquest fet.

El present estudi és un dels més extensos en el moment de la seva publicació en comparar l'ús de recursos terapèutics i, tot i no ser l'objectiu específic, també va avaluar els efectes adversos dels fàrmacs emprats a la MII entre els pacients de debut a l'edat avançada i pacients més joves. Quant a la utilització dels fàrmacs immunosupressors i biològics, aquests foren utilitzats en menor proporció que en els pacients més joves, probablement pel fenotip menys agressiu de la malaltia, i també per un ús subòptim dels tractaments per part dels metges per tal d'evitar complicacions²¹⁵. Aquest fet, probablement també explicaria que, en els pacients de debut en l'edat avançada, el tractament amb esteroides està incrementat així com presentassin majors requeriments quirúrgics a la CU respecte als pacients més joves, de cara a evitar l'ús d'immunosupressors i anti-TNF de manera crònica amb el potencial increment del risc d'infeccions i neoplàsies^{82,209,211}. En canvi, els requeriments quirúrgics a la MC foren similars respecte als pacients més joves, en línia amb els estudis previs^{197,202,213,214,216,217}. Malgrat que l'edat també està descrita com a factor de risc per a desenvolupar complicacions post-quirúrgiques²¹⁸, en el nostre estudi no s'observaren diferències en les taxes de complicacions post-quirúrgiques entre ambdós grups, probablement en context d'un millor maneig mèdic de la malaltia i a la millora de l'estat nutricional dels pacients^{219,220}. Així mateix, com era d'esperar per les característiques prèviament esmentades d'aquest grup poblacional en el qual més del 50% dels pacients pot arribar a presentar un índex de Charlson ≥ 4 ²¹⁵, els pacients de debut de la MII en l'edat avançada també

varen requerir més hospitalitzacions i presentaren més complicacions que els pacients més joves^{16,216}.

Tot i que no era l'objectiu principal d'aquest primer estudi, es va evidenciar un increment del risc d'infeccions en l'edat avançada sota tractament amb anti-TNF, en línia al descrit prèviament a la literatura²⁰⁶; cal destacar, però, una menor incidència de reaccions infusionals a aquests fàrmacs. Pel que fa a les tiopurines, es va objectivar un increment en les taxes d'hepatotoxicitat en els pacients amb MII de debut a l'edat avançada i, en canvi, una menor proporció de pancreatitis aguda respecte als pacients més joves. Aquestes troballes donen a entendre que els pacients amb MII d'edat avançada, probablement a conseqüència de la immunosenescència, presenten una menor proporció d'efectes adversos idiosincràtics, així com de reaccions infusionals; per tant, si fossin corroborades en sèries prospectives i avaluant acuradament la immunogenicitat, una opció seria plantejar la utilització dels anti-TNF en monoteràpia en els pacients amb MII d'edat avançada de cara a disminuir el risc d'infeccions^{82,209} i neoplàsies²¹¹ sense presentar un increment en el risc d'immunogenicitat dels anti-TNF i, per tant, de reaccions infusionals i pèrdua secundària de resposta. Malgrat això, també s'ha descrit que els anti-TNF estan associats a un major risc de presentar infeccions, sobretot bacterianes i per micobacteris en comparació a les tiopurines⁸², pel que tampoc constitueixen necessàriament la millor opció terapèutica quant a seguretat en aquest grup poblacional.

Les tiopurines tenen un paper molt important en els algoritmes de tractament tant a la CU com a la MC^{71,72}, tot i els resultats subòptims dels estudis controlats més recents^{118,119} i que els fàrmacs anti-TNF hagin demostrat ser més eficaços que les tiopurines en monoteràpia. A més, la seva utilització combinada amb els anti-TNF redueix la formació d'anticossos contra el fàrmac i incrementa els seus nivells, millorant l'efectivitat dels anti-TNF. Tenint en compte que les tiopurines són fàrmacs àmpliament utilitzats a la MII, tot i la introducció dels fàrmacs biològics, es va realitzar un segon estudi del qual es deriven dues publicacions (articles 2 i 3), de cara a descriure específicament i per primer cop el risc d'efectes adversos de les tiopurines en els pacients d'edat avançada, més enllà del risc conegut d'infeccions i neoplàsies.

Per això, i partint aquesta vegada del registre nacional ENEIDA que incloïa en el moment de l'estudi més de 48.000 pacients amb MII, es varen seleccionar tots els pacients que havien rebut tractament amb tiopurines en algun moment del transcurs de la seva malaltia i es dividiren en dos grups en funció de l'edat a l'inici del tractament, entre els 18 i 50 anys i els majors de 60 anys. En aquesta ocasió, es varen excloure els pacients amb MII que iniciaren les tiopurines entre els 50 i 59 anys de cara a evitar superposicions entre els dos grups, ja que el temps màxim de seguiment fou de 10 anys. Prèviament ja s'havia descrit en una cohort del grup ENEIDA amb 3.931 pacients una taxa d'efectes adversos del 26% al primer any⁷⁸. No obstant això, s'ha de destacar que la present és la sèrie més extensa que avalua el perfil de seguretat de les tiopurines tant globalment com en pacients d'edat avançada (1.888 pacients en el grup d'edat avançada i 15.477 en el grup d'entre 18 i 50 anys).

En aquest segon article es va constatar el que s'havia objectivat en el primer estudi, és a dir, un increment en la taxa d'efectes adversos en el grup de pacients que iniciaren les tiopurines per sobre del 60 anys. De totes maneres, en el primer estudi la població d'edat avançada només incloïa pacients en els quals el diagnòstic de MII s'havia realitzat en l'edat avançada, mentre que en el segon i tercer estudi, el grup d'edat avançada corresponia a pacients que havien iniciat les tiopurines per sobre dels 60 anys, independentment del temps d'evolució i edat al diagnòstic de la MII. Així mateix, ja que prèviament ja se n'havia descrit un increment del risc en aquest grup poblacional, es varen excloure de l'anàlisi les infeccions i neoplàsies i, tot i això, els pacients d'edat avançada presentaren una proporció significativament major d'efectes adversos. A més, la retirada de les tiopurines per efecte advers també fou significativament superior en el grup de més de 60 anys respecte als joves. Malgrat que no es pugui assegurar que la taxa de retirada sigui conseqüència directa de la gravetat de l'efecte advers, tot fa pensar que els pacients d'edat avançada també retiraren més el fàrmac probablement per una actitud més cauta per part dels metges. A més a més, el temps de tractament també fou inferior en els pacients majors a 60 anys.

Quant al tipus d'efecte advers, en aquest segon estudi i en línia amb el primer, es va descriure un increment en la proporció dels efectes adversos dosi-dependents, tant l'hepatotoxicitat com també la mielotoxicitat, en comparació als pacients més joves. Així mateix, la proporció d'intolerància digestiva, considerada com a efecte advers idiosincràtic (encara que pel maneig quan apareix l'efecte advers, fa pensar que pugui ser mixt entre idiosincràtic i dosi-dependent), també fou significativament superior respecte als pacients més joves. Aquest increment en els efectes adversos dosi-dependents en el grup d'edat avançada es podria explicar per la reducció en el filtrat renal i hepàtic que incrementarien les concentracions plasmàtiques i els metabòlits, així com per la possibilitat de la interacció farmacològica en un grup poblacional en què la polifarmàcia pot arribar fins a un 56%^{182,217}. El sexe femení també s'identificà com a factor de risc per desenvolupar efectes adversos amb les tiopurines; en aquest sentit, probablement la major disminució del filtrat renal que s'ha objectivat en el sexe femení¹⁸² podria ser una de les explicacions d'aquesta associació. A més, la hiperuricèmia, com a probable signe indirecte de la utilització d'al·lopurinol, també es va demostrar com a factor de risc per a desenvolupar efectes adversos per les tiopurines, per la interacció amb el metabolisme del fàrmac a causa de la inhibició de la TPMT^{221,222}.

En contrast, amb relació a la resta d'efectes adversos idiosincràtics (pancreatitis aguda, artràlgia, síndrome pseudogripal, hipersensibilitat i hiperplàsia nodular regenerativa) no es varen objectivar diferències entre els dos grups de població. És possible que en el mecanisme d'aparició dels efectes adversos idiosincràtics hi jugui un paper l'anomenada immunosenescència i tota la desregulació del sistema immune associada a l'edat, dificultant la generació d'una resposta immune adequada així com disminuint les reaccions d'hipersensibilitat^{172,189}. Per aquest motiu, s'esperaria que els individus d'edat avançada poguessin tendir a una menor taxa d'efectes adversos idiosincràtics. Tot i que en el segon article no s'ha constatat, tampoc s'ha vist un increment dels efectes adversos d'aquest tipus en l'edat avançada respecte als més joves, com, en canvi, sí que s'ha objectivat en els efectes dosi-dependents.

Finalment, en aquest segon article, també s'identificà la utilització de la mercaptopurina com a factor de risc per desenvolupar efectes adversos respecte a utilitzar l'azatioprina. A Espanya, l'azatioprina és la tiopurina més utilitzada, probablement per raons d'accés al mercat, de fet, el 95,1% dels pacients al grup de més de 60 anys i el 94,5% dels pacients al grup entre 18 i 50 anys, la primera tiopurina fou l'azatioprina sense diferències entre els dos grups d'edat. En canvi, la mercaptopurina s'utilitza sobretot en l'edat pediàtrica (probablement pel fet que el primer estudi pediàtric es va realitzar amb mercaptopurina en lloc d'azatioprina, i que el nombre de comprimits a prendre és menor) i en el cas que hi hagi hagut intolerància prèvia a l'azatioprina.

Per altra banda, davant la presentació d'un efecte advers per una tiopurina està acceptat provar una segona tiopurina. De fet, s'ha descrit l'eficàcia i seguretat d'aquesta mesura en sèries curtes de pacients, de forma que més d'un 60% dels pacients podrien tolerar una segona^{223,224}, i constitueix una actitud que s'utilitza a la pràctica clínica habitual en cas de presentar intolerància (definit com a la retirada per efecte advers) a una primera tiopurina.

Per aquest motiu, es va realitzar un tercer estudi que pretenia avaluar la tolerabilitat d'una segona tiopurina en aquells pacients que havien presentat intolerància a la primera, així com l'impacte de l'edat en aquesta estratègia clínica. De la cohort total del segon estudi (incloent-hi els pacients de 18 a 50 anys i el grup de més de 60 anys) es varen seleccionar un total de 1.278 pacients, dels quals un 13% tenien més de 60 anys. A les sèries prèvies reportades i recollides en una meta-anàlisi que incloïen un total de 455 pacients²²⁴, la tolerabilitat de la mercaptopurina com a segona tiopurina fou del 67%. A la nostra població, la tolerància fou discretament inferior (del 54%), tot i que molt similar al 58% reportat en un dels estudis més amplis entre els inclosos en la meta-anàlisi^{223,224}. Per tant, les dades obtingudes en una cohort àmplia (incloent-hi quasi el triple de pacients inclosos en la meta-anàlisi prèvia) corroboren definitivament que aquesta estratègia és segura en més de la meitat dels pacients.

Per altra banda, un aspecte a destacar és que la tolerabilitat de la segona tiopurina dependrà de l'efecte advers previ que hagi comportat la retirada de la primera. Tal com s'havia descrit prèviament, els efectes adversos idiosincràtics tendeixen a reaparèixer^{225,226}. En la nostra població, s'objectivà que la síndrome pseudogripal va ser l'únic amb una elevada concordança amb el primer efecte advers, reapareixent en el 91% dels casos, i provocant la retirada de la segona tiopurina en un 60% dels casos. En canvi, tot i que la intolerància digestiva i la pancreatitis aguda prèvia foren factors de risc per a desenvolupar intolerància a la segona tiopurina, la concordança fou més baixa; de fet, dels pacients que prèviament havien presentat una pancreatitis aguda, només un 38% desenvoluparen un nou episodi. Probablement aquests pacients que introduïren una segona tiopurina presentaren una vigilància i monitoratge més estret i retiraren la segona tiopurina davant qualsevol simptomatologia digestiva, abans que el pacient desenvolupàs criteris diagnòstics de pancreatitis aguda.

En general, la intolerància prèvia més freqüent a la cohort general i en els dos grups d'edat fou la intolerància digestiva. Tal com s'ha comentat, el maneig clínic d'aquest efecte advers abans de la seva retirada, fa pensar que es pugui comportar com un efecte advers no idiosincràtic, ja que les guies recomanen fraccionar la dosi, administrar-la postprandial o bé iniciar el tractament amb dosis més baixes i, posteriorment, incrementar-les segons tolerància²²⁵. En relació amb l'edat, el grup de majors de 60 anys presentava una major proporció d'intolerància prèvia per mielotoxicitat i hepatotoxicitat; en canvi, el grup d'entre 18 i 50 anys presentaven més intolerància digestiva prèvia que el grup d'edat avançada. Endemés, a aquest darrer estudi, també es confirma que utilitzar la mercaptopurina com a primera tiopurina és un factor de risc per a desenvolupar intolerància a una segona tiopurina, amb una OR 1,83 (IC 95% 1,16-2,89; P=0,010). Probablement aquest fet estigui en relació al propi metabolisme de les tiopurines, ja que l'azatioprina és metabolitzada a mercaptopurina per una via no enzimàtica, fet que explicaria fàcilment que acabin compartint els mateixos efectes adversos.

Finalment, quan s'analitzà l'impacte de l'edat en aquesta estratègia clínica d'iniciar una segona tiopurina quan hi ha hagut intolerància prèvia a la primera,

s'identificà l'edat major a 60 anys com a factor de risc per a desenvolupar novament intolerància. Per tant, novament, sigui per una primera o bé per una segona tiopurina, el fet de tenir més de 60 anys farà que hi hagi un major risc de desenvolupar efectes adversos i que es retiri el fàrmac.

En general, hem objectivat que, bé sigui per un fenotipus menys agressiu o bé per una actitud més cauta per part dels metges prescriptors, l'ús d'immunosupressors i biològics en pacients d'edat avançada és menor. Per altra banda, disposam de dades que confirmen un increment del risc d'infeccions i neoplàsies amb aquestes teràpies en aquesta població en concret. En relació amb l'ús d'immunosupressors, en la present tesi doctoral s'ha objectivat un increment dels efectes adversos associats a les tiopurines més enllà d'infeccions i neoplàsies, així com una pitjor tolerabilitat en el cas d'iniciar una segona tiopurina. Tot i això, cal tenir en compte que les tiopurines són fàrmacs de cost assequible en comparació amb la resta de biològics i noves molècules i de les que disposam d'una àmplia experiència clínica. A més, l'alternativa en aquest sentit seria el metotrexat, un fàrmac que no ha demostrat eficàcia a la CU⁸⁴⁻⁸⁶ i amb una taxa de retirada per efecte advers similar a la de les tiopurines i que s'ha d'utilitzar amb precaució quan existeixen factors de risc de malaltia hepàtica²²⁷.

Per tant, tenint en compte els riscos i que l'increment dels efectes adversos amb les tiopurines és sobretot dosi-depenent, en cas d'iniciar una tiopurina en un pacient per sobre dels 60 anys i de cara a prevenir l'aparició d'efectes adversos, s'hauria de realitzar un monitoratge més estret que el proposat per les guies²²⁵, així com potser aquest subgrup de pacients també es beneficiaria de realitzar el monitoratge de metabòlits de les tiopurines, una estratègia poc implementada en el nostre entorn però utilitzada en altres països. Probablement, iniciar amb azatioprina a dosis més baixes semblaria el més raonable. Per altra banda, en els casos que no s'hagi presentat intolerància digestiva prèvia o pancreatitis aguda amb la primera tiopurina, introduir la mercaptopurina podria ser una estratègia vàlida, però probablement en pacients per sobre dels 60 anys s'haurien de valorar altres alternatives. De tota manera queda clar que en aquest grup d'edat s'ha de tenir en compte la fragilitat i les

diferents comorbiditats com puguin ser infeccions o neoplàsies prèvies o bé la medicació habitual del pacient.

Endemés, els anti-TNF, tot i més efectius, no acaben de ser una alternativa amb un millor perfil de seguretat en els pacients amb MII d'edat avançada; a més el seu cost és més elevat que el de les tiopurines i és menys còmode pel pacient perquè s'ha de desplaçar a l'hospital per a la seva dispensació. Els nous fàrmacs biològics, ustekinumab i vedolizumab, sembla que gaudeixen d'un millor perfil de seguretat respecte als anti-TNF^{228,229}, malgrat que, avui en dia, en pacients amb MII d'edat avançada l'evidència al respecte quant a seguretat i eficàcia encara és limitada. Tot i això sembla que tenen una millor acceptació per la sensació de seguretat per part dels metges prescriptors²³⁰.

Així mateix, els estudis que conformen la present tesi doctoral presenten algunes limitacions a tenir en compte. En primer lloc, es tracta d'estudis retrospectius, dos d'ells basats en el registre ENEIDA, en conseqüència, algunes dades rellevants com seria disposar de totes les comorbiditats dels pacients, la medicació concomitant, així com la dosi inicial de les tiopurines i en el moment de l'efecte advers no estan disponibles. En segon lloc, l'estudi sobre les característiques fenotípiques no és un estudi poblacional, sinó que està basat en la població registrada de cada centre participant amb el biaix que això pot comportar. Tot i això, s'ha de tenir en compte l'elevat nombre de centres participants que reuneixen gran proporció dels pacients de la seva àrea sanitària. En tercer lloc, s'ha de tenir en compte que al tractar-se d'estudis multicèntrics basats en el registre ENEIDA, la determinació i emplenament a la base dels efectes adversos així com la retirada de les tiopurines per efecte advers es va realitzar a discreció de cada facultatiu. Tot i això, aquest biaix seria proporcional en cada grup poblacional, pel que no afectaria en les diferències entre els dos grups. Finalment, haver comparat un tercer grup d'edat entre els 40 i 60 anys en el primer estudi potser hauria aportat informació addicional que justificàs la potencial classificació fenotípica d'un grup A4 (majors de 60 anys). Tot i les limitacions es tracten de tres extensos estudis, dos d'ell són les sèries més llargues reportades fins al moment que aporten més informació sobre aquest

grup poblacional que va en increment i que presenta unes característiques diferencials a tenir en compte.

Finalment, avui en dia, a l'espera d'una major evidència amb els nous fàrmacs, les tiopurines podrien ser una opció en els pacients amb MII d'edat avançada iniciant el fàrmac a dosis més baixes i fent un monitoratge més estret. Els pacients amb MII en edat geriàtrica continuen sent tot un repte pels metges i es necessita incrementar l'evidència dels diferents escenaris clínics de cara a optimitzar el seu maneig clínic i sobretot terapèutic.

9. CONCLUSIONS

9. CONCLUSIONS

Amb tot l'anteriorment exposat i, tenint en compte la hipòtesi i els objectius de la present Tesi Doctoral, es pot concloure que:

1) Es confirma la hipòtesi que els pacients amb edat avançada presenten unes característiques fenotípiques diferents, presentant major patró estenosant i localització còlica a la MC, i extensió esquerra a la CU respecte als pacients més joves. Així mateix, la utilització dels recursos terapèutics en malalts amb MII d'edat avançada és subòptim amb una menor utilització de fàrmacs immunosupressors i biològics.

2) Els pacients d'edat avançada presenten un diferent perfil de seguretat pel que fa als anti-TNF i a les tiopurines. Presenten un increment en la taxa d'efectes adversos de les tiopurines respecte als pacients més joves, probablement relacionat amb els canvis fisiològics deguts a la senectut, la comorbiditat i la polifarmàcia.

3) La taxa de retirada per efecte advers amb tiopurines és superior en els pacients d'edat avançada respecte als pacients més joves.

10.LÍNIAS DE FUTUR

10.LÍNIES DE FUTUR

Amb els resultats de la present tesi doctoral, les futures línies d'investigació obertes se centrarien en els següents escenaris:

-Avaluació del perfil de seguretat dels anti-TNF més enllà del risc conegut d'infeccions. Establir el risc de presentar reaccions infusionals i pèrdua de resposta amb els anti-TNF de cara a determinar el risc-benefici de l'ús combinat amb immunosupressors.

-Estudi del perfil de seguretat dels nous fàrmacs biològics en els pacients amb MII i edat avançada.

-Establiment d'un algoritme terapèutic específic per la població amb MII d'edat avançada.

11. BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA

- 1) de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):739-749.
- 2) Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78.
- 3) 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;23(9):1499-1509.
- 4) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
- 5) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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;39(5):690-7.
- 6) Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 720–727.
- 7) Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-2778.
- 8) Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11(3):134-47.
- 9) Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V,

- Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Incà R, Beltrami M, Kupcinskis L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
- 10) Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S9-11.
 - 11) Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 ;31(1):1-20.
 - 12) Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1168.
 - 13) Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
 - 14) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
 - 15) Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978;31(6):567-77.
 - 16) Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, Ekblom A, Neovius M, Ludvigsson JF, Askling J, Olén O. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518-528.e15.
 - 17) Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in

- Olmsted County, Minnesota from 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-863.
- 18) Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, Mack DR. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1761-9.
 - 19) Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336-43.
 - 20) Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):88-98.
 - 21) Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991;100(2):350-8.
 - 22) Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599-613.
 - 23) Bitton A, Vutcovici M, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Mortality Trends in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Population-based Study in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):416-23.
 - 24) Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, Singh H, Lix LM. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015;64(9):1403-11.
 - 25) Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1088-96.
 - 26) Chu TPC, Moran GW, Card TR. The Pattern of Underlying Cause of Death in Patients with Inflammatory Bowel Disease in England: A Record Linkage Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):578-585.
 - 27) Olén O, Askling J, Sachs MC, Neovius M, Smedby KE, Ekbohm A, Ludvigsson JF. Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964-2014. *Gut*. 2020;69(3):453-461.

- 28) Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezais A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population- Based Data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-1353.e4.
- 29) Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519: 92–96.
- 30) Boltin D, Perets TT, Vilkin A, Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 106–11.
- 31) Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*. 2008;456(7219):259-63.
- 32) Lassen KG, Kuballa P, Conway KL, Patel KK, Becker CE, Pelloquin JM, Villablanca EJ, Norman JM, Liu TC, Heath RJ, Becker ML, Fagbami L, Horn H, Mercer J, Yilmaz OH, Jaffe JD, Shamji AF, Bhan AK, Carr SA, Daly MJ, Virgin HW, Schreiber SL, Stappenbeck TS, Xavier RJ. Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(21):7741-6.
- 33) Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):224-234.
- 34) Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 205–17.
- 35) Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 564–71
- 36) Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning

- K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491: 119–24.
- 37) Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979-986.
- 38) McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1163–1176-e2.
- 39) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1462–71.

- 40) Ungaro R, Bernstein CN, Garry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-38.
- 41) 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; 103: 2394–400.
- 42) Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 350–59.
- 43) Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneaut J, Mehandru S, Atreja A, Colombel JF. Statins associated with decreased risk of new onset inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(10):1416-1423.
- 44) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014; 63: 776–84.
- 45) 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;47(1):26-42.
- 46) Bretin A, Lucas C, Larabi A, Dalmaso G, Billard E, Barnich N, Bonnet R, Nguyen HTT. AIEC infection triggers modification of gut microbiota composition in genetically predisposed mice, contributing to intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2018;8(1):12301.
- 47) Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415-425.
- 48) Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from

- Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200-6.
- 49) Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, Beaugerie L, Cosnes J. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):389-94.
- 50) Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988;29(5):588-92.
- 51) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8-15.
- 52) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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;19 Suppl A:5A-36A.
- 53) Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-82.
- 54) Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-50.
- 55) Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.

- 56) Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):579-88.
- 57) Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, van Tilburg AJ, Tang TJ, Smalbraak H, Bruin KF, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ; Dutch Delta IBD Group. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215-22.
- 58) Rutgeerts P. Protagonist: Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut*. 2002;51(2):152-3.
- 59) Zabana Y, Garcia-Planella E, Van Domselaar M, Mañosa M, Gordillo J, López San Román A, Cabré E, Domènech E. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):280-5.
- 60) Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen m, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
- 61) Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P, Vatn M, Stockbrügger RW, Moum B; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2007 ;132(2):507-15.
- 62) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543-50.
- 63) Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence

- of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61.
- 64) Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, Correia L, Duarte MA, Tavares ML, Lago P, Ministro P, Peixe P, Lopes S, Garcia EB. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):573-83.
- 65) Sahami S, Konté K, Buskens CJ, Tanis PJ, Löwenberg M, Ponsioen CJ, van den Brink GR, Bemelman WA, D'Haens GR. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(4):554-562.
- 66) D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(8):1275-9.
- 67) Naves JE, Lorenzo-Zúñiga V, Marín L, Mañosa M, Oller B, Moreno V, Zabana Y, Boix J, Cabré E, Domènech E. Long-term outcome of patients with distal ulcerative colitis and inflammation of the appendiceal orifice. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011;20(4):355-8.
- 68) Strisciuglio C, Giannetti E, Giugliano FP, Greco L, Campione S, D'Armiento M, Staiano A, Miele E. Periappendiceal inflammation in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1617-21.
- 69) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-40.
- 70) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954;2:375-8.
- 71) Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino

- J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
- 72) Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017,11:769–784.
- 73) Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ;(5):CD000544.
- 74) Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1179-1192.
- 75) Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG. Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
- 76) Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD000067.
- 77) Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000478.
- 78) Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, Gomollón F, García-Planella E, Merino O, Gutiérrez A, Esteve M, Márquez L, Garcia-Sepulcre M, Hinojosa J, Vera I, Muñoz F, Mendoza JL, Cabriada JL, Montoro MA, Barreiro de Acosta M, Ceña G, Saro C, Aldeguer X, Barrio J, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1404-10.

- 79) Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, Carbonnel F, Colombel JF, Dupas JL, Godeberge P, Hugot JP, Lémann M, Nahon S, Sabaté JM, Tucacat G, Beaugerie L; Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28.e1-5.
- 80) Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Blonski WC, Van Domselaar M, Chaparro M, Sandilya S, Bewtra M, Beigel F, Biancone L, Lichtenstein GR. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847–858.
- 81) Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F; CESAME Study Group.. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617–1625.
- 82) Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-346.e10.
- 83) McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD003459.
- 84) Mañosa M, García V, Castro L, García-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Carpio D, Aguas M. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):397-401.
- 85) Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Nachury M, Novacek G, Danese S, Abitbol V, Bossa F, Moreau J, Bommelaer G, Bourreille A, Fumery M, Roblin X, Reinisch W, Bouhnik Y, Brixi H, Seksik P, Malamut G, Färkkilä M, Coulibaly B, Dewit O, Louis E, Deplanque D, Michetti P, Sarter H, Laharie D; European Crohn's and

- Colitis Organisation; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):380-8.e4.
- 86) Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, Jackson S, Osterman MT, Anton K, Ivanova A, Long MD, Martin C, Sandler RS, Abraham B, Cross RK, Dryden G, Fischer M, Harlan W, Levy C, McCabe R, Polyak S, Saha S, Williams E, Yajnik V, Serrano J, Sands BE, Lewis JD; Clinical Research Alliance of the Crohn's and Colitis Foundation. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-1108.e9.
- 87) Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, Rogler G. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EclinicalMedicine*. 2020;20:100271.
- 88) Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, Bourdages R, Macintosh DG, Dallaire C, Cohen A, Fedorak RN, Paré P, Bitton A, Saibil F, Anderson F, Donner A, Wong CJ, Zou G, Vandervoort MK, Hopkins M, Greenberg GR. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:681-8.
- 89) Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Vuitton L, Moreau J, Amiot A, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Fumery M, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Lambert J, Mary JY, Louis E; Groupe d'Études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with or without infliximab. *Gut*. 2018;67(2):237-243.
- 90) Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):484-94.

- 91) Feuerstein JD, Cullen G, Cheifetz AS. Immune-mediated reactions to Anti-tumor Necrosis Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21:1176-1186.
- 92) Chaparro M, Gisbert JP. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(6):411-23.
- 93) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
- 94) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
- 95) Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, Adedokun OJ, Sands BE, Rutgeerts P, de Villiers WJS, Colombel JF, Ghosh S. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23-32
- 96) Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-32.
- 97) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:3-12.
- 98) Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007;56:453-5.
- 99) 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 ;43:317-33.

- 100) Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-69.
- 101) Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-66.
- 102) Irving PM, Garry RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:313-29.
- 103) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
- 104) Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):345-51. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):ii.
- 105) Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsaahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2462-8.
- 106) Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54:237-41.
- 107) Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
- 108) Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008 ;43 :948-54.
- 109) Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, Quiros A, Silber G, Wahbeh G, Katzir L, Vasilias E, Bahar R, Otley A, Mack D, Evans J, Rosh J, Hemker MO, Leleiko N, Crandall W, Langton C, Landers C, Taylor KD, Targan SR, Rotter JI, Markowitz J, Hyams J;

- Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105-11.
- 110) Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff LA, Targownik LE, Walker JR, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Predicting complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):274-83.
- 111) Torres J, Burisch J, Riddle M, Dubinsky M, Colombel JF. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut*. 2016;65:1061-9.
- 112) Cleyne I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annesse V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Geary RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskas L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016; 9: 156-67.
- 113) Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson DC, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000545.
- 114) Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD000067.
- 115) Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:949-54.
- 116) Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi JR, Shelton D. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among

- patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2754-9.
- 117) Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119:895-902.
- 118) Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, Domènech E, Piqueras M, Gomez-García M, Gutiérrez A, Taxonera C, Sans M; AZTEC Study Group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013 Oct;145(4):766-74.e1.
- 119) Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F. Early Administration of Azathioprine vs Conventional Management of Crohn's Disease: a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2013; 145:758-65.
- 120) D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van De Mierop FJ, Coche JR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;346:660-7.
- 121) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 ;362:1383-95.
- 122) Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;390:2779-2789

- 123) Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S.. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-27.
- 124) Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. . Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1691-9.
- 125) Mosli MH, Feagan BG. Vedolizumab for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:455-63.
- 126) Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851.
- 127) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanss J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl Med*. 2016; 375: 1946-60.
- 128) Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, Martel M, Seidman E, Afif W. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15: 1427-34.
- 129) Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjö Dahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1983;70:519-21.
- 130) Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1369-73.

- 131) Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1303-12.
- 132) Eshuis EJ, Stokkers PC, Bemelman WA. Decision-making in ileocecal Crohn's disease management: surgery versus pharmacotherapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:181-9.
- 133) Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, Warusavitarne J, Buskens CJ, van Bodegraven AA, Brink MA, Consten ECJ, van Wagenveld BA, Rijk MCM, Crolla RMPH, Noomen CG, Houdijk APJ, Mallant RC, Boom M, Marsman WA, Stockmann HB, Mol B, de Groof AJ, Stokkers PC, D'Haens GR, Bemelman WA; LIRIC study group. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(11):785-792.
- 134) Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 1995;108:1617-21.
- 135) Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;98:1123-8.
- 136) Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology.* 1997;113:1465-73.
- 137) Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
- 138) Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1859-69.
- 139) Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(9):1245-1255.e8.

- 140) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
- 141) Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J; en representació del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). [Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU]. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(8):e1-47.
- 142) Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255-60.
- 143) Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):319-30.
- 144) Garcia-Planella E, Mañosa M, Van Domselaar M, Gordillo J, Zabana Y, Cabré E, López San Román A, Domènech E. Long-term outcome of ulcerative colitis in patients who achieve clinical remission with a first course of corticosteroids. *Dig Liver Dis.* 2012;44(3):206-10.
- 145) Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut.* 2011;60(1):3-9.
- 146) Mañosa M, Cabré E, Garcia-Planella E, Bernal I, Gordillo J, Esteve M, Zabana Y, Gassull MA, Domènech E. Decision Tree for Early Introduction of Rescue Therapy in Active Ulcerative Colitis Treated with Steroids. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17 (12):2497-502.
- 147) Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Gordillo J, Mañosa M, Maisterra S, Cabré E, Garcia-Planella E, Guardiola J, Domènech E. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of

- corticosteroid failure and rescue therapies. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):608-12.
- 148) Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Erős A, Eröss B, Mezősi E, Szakács Z, Márta K, Sarlós P. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;6:338.
- 149) Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilién M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-11.
- 150) Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909-15.
- 151) Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacology Ther.* 2007; 25:19-37.
- 152) Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1): CD004277.
- 153) Domènech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvà L, Boix J, Gassull MA. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061–5.
- 154) Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, Planas R, Gassull MA. Azathioprine is useful in

- maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2498–9.
- 155) Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, Cañas-Ventura A, Merino O, Fernández-Bañares F, Gomollón F, Vera M, Gutiérrez A, Garcia-Planella E, Chaparro M, Aguas M, Gento E, Muñoz F, Aguirresarobe M, Muñoz C, Fernández L, Calvet X, Jiménez CE, Montoro MA, Mir A, De Castro ML, García-Sepulcre MF, Bermejo F, Panés J, Esteve M. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989–2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(11):1709-18.
- 156) Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Turet E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D’Hoore A; European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):4-25.
- 157) Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, Lindsay JO. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):807-16.
- 158) Personal correspondence, January 2001. Marybeth Weinberger, UN.
- 159) Li J, Han X, Zhang X, Wang S. Spatiotemporal evolution of global population ageing from 1960 to 2017. *BMC Public Health.* 2019;19(1):127.
- 160) United Nations (2000b) Implications of an Ageing Society, available at: www.un.org/esa/socdev/ageing/htm.
- 161) United Nations. Department of Economic and Social affairs. Population Division New York 2010. World Population Ageing. New York: Population Division. United Nations.

- 162) Ward SA, Parikh S, Workman B. Health perspectives: international epidemiology of ageing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25(3):305-17.
- 163) Fuchs J, Scheidt-Nave C, Hinrichs T, Mergenthaler A, Stein J, Riedel-Heller SG, Grill E. Indicators for healthy ageing--a debate. *Int J Environ Res PublicHealth.* 2013;10(12):6630-44.
- 164) Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2007;370(9603):1929-38.
- 165) Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature.* 2018;561(7721):45-56.
- 166) Anderson G, Kerluke K. Distribution of prescription drug exposures in the elderly: description and implications. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(8):929-35.
- 167) Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1004-9.
- 168) Kennerfalk A, Ruigómez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. *Ann Pharmacother.* 2002;36(5):797-803.
- 169) Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med.* 2001;161(19):2317-23.
- 170) Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust.* 1998;168(8):405-8.
- 171) Sardi F, Fassina L, Venturini L, Inguscio M, Guerriero F, Rolfo E, Ricevuti G. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):149-53.
- 172) Schiffrin EJ, Morley JE, Donnet-Hughes A, Guigoz Y. The inflammatory status of the elderly: The intestinal contribution. *Mutation Research.* 2010;690(1-2):50-56.
- 173) Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol.*

- 2015;98(6):937-43.
- 174) Fujihashi K, Kiyono H. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.* 2009;30(7):334–343.
- 175) Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Lambert ND, Kirkland JL. A Systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:62-8.
- 176) Fulop T, Le Page A, Fortin C, Witkowski JM, Dupuis G, Larbi A. Cellular signaling in the aging immune system. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:105-11.
- 177) Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: strategies for improving response. *Immunol Lett.* 2014;162(1Pt B):346-53.
- 178) Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol.* 2018;40:83-94.
- 179) Campos C, Pera A, Lopez-Fernandez I, Alonso C, Tarazona R, Solana R. Proinflammatory status influences NK cells subsets in the elderly. *Immunol Lett.* 2014;162(1 Pt B):298-302.
- 180) Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Effects of aging on early B- and T-cell development. *Immunol Rev.* 2005;205:7–17.
- 181) Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol.* 2004. 5(2):133–139.
- 182) Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67–76.
- 183) McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):163-84.
- 184) Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(1):12-8.
- 185) Jones CM, Boelaert K. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(4):291-300.
- 186) Tan FC, Hutchison ER, Eitan E, Mattson MP. Are there roles for brain cell senescence in aging and neurodegenerative disorders? *Biogerontology.* 2014;15(6):643-60.

- 187) Safar ME. Arterial aging-hemodynamic changes and therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(8):442-9.
- 188) Zhou XJ, Saxena R, Liu Z, Vaziri ND, Silva FG. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):823-39.
- 189) Müller L, Pawelec G. Aging and immunity-impact of behavioral intervention. *Brain Behav Immun*. 2014;39:8-22.
- 190) del Val JH. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2734-9.
- 191) Katz S, Surawicz C, Pardi DS. Management of the elderly patients with inflammatory bowel disease: practical considerations. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2257-72.
- 192) Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):459–477.
- 193) van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, Welling GW. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(10):6438-42.
- 194) Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010;9(2):107-16.
- 195) Sakata T, Niwa Y, Goto H, Hirooka Y, Hayakawa T, Ohmiya N, Kobayashi S. Asymptomatic inflammatory bowel disease with special reference to ulcerative colitis in apparently healthy persons. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):735-9.
- 196) Rodríguez-Lago I, Merino O, Azagra I, Maiz A, Zapata E, Higuera R, Montalvo I, Fernández-Calderón M, Arriba P, Carrascosa J, Iriarte A, Portillo I, Aguirre U, Barreiro-de Acosta M, Muñoz-Navas M, Cabriada JL. Characteristics and Progression of Preclinical Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1459-1466.
- 197) Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, Vasseur F, Dupas JL, Cortot A, Dauchet L, Peyrin-Biroulet L, Lerebours E, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-32.

- 198) Saad AM, Czul F, Sakuraba A, Rubin DT, Cohen RD. Age of Diagnosis is Associated with Disease Presentation and Therapeutic Complications in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1027-31.
- 199) Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CC, Sung JJ, Chan FK, Ng SC. Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1224-36.
- 200) Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, Bouguen G, Ley D, Turck D, Templier C, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Fumery M; Epimad Group. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):394-402.
- 201) Fabricius PJ, Gyde SN, Shouler P, Keighley MR, Alexander-Williams J, Allan RN. Crohn's disease in the elderly. *Gut*. 1985;26:461-5.
- 202) Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*. 2011;5(1):5-13.
- 203) Parian A, Ha CY. Older age and steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1392-400.
- 204) Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1211-6.
- 205) Ha CY, Katz S. Clinical outcomes and management of inflammatory bowel disease in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(2):310.
- 206) Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):441-451.

- 207) Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annese V, Orlando A. Advanced Age Is an Independent Risk Factor for Severe Infections and Mortality in Patients Given Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30–35.
- 208) Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
- 209) Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of Infection and Types of Infection Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Database Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 ;26(3):462-468.
- 210) Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, Cosnes J, Simon T, Peyrin-Biroulet L, Beaugerie L; CESAME study group. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):252-61.
- 211) Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945-65.
- 212) Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, Munkholm P, Hviid A, Jess T. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2406-13.
- 213) Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TR, Romberg-Camps MJ, van Bodegraven AA, Oostenbrug LE, Breukink SO, Stassen LP, Hameeteman WH, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment

- Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):837-45.
- 214) Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Epidemiology and Long-term outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1425-34.
- 215) Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, Barrie A 3rd, Regueiro M, Dunn M, Binion DG. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci*. 2012;57(9):2408-15.
- 216) Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CC, Sung JJ, Chan FK, Ng SC. Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1224-36.
- 217) Viola A, Monterubbianesi R, Scalisi G, Furfaro F, Rea M, Saibeni S, Aratari A, Bringiotti R, Casella G, Cantoro L, Frankovic I, Calella F, Pugliese D, Orlando S, Samperi L, Cappello M, Mocci G, Manetti N, Annese V, Privitera AC, Inserra G, Caprioli F, D'Incà R, Principi M, Papi C, Castiglione F, Danese S, Ardizzone S, Bossa F, Kohn A, Manguso F, Alibrandi A, Fiorino G, Armuzzi A, Fries W; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Late-onset Crohn's disease: a comparison of disease behaviour and therapy with younger adult patients: the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 'AGED' study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1361-1369.
- 218) Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):865-77.
- 219) Page MJ, Poritz LS, Kunselman SJ, Koltun WA. Factors affecting surgical risk in elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(4):606-13.
- 220) Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, Bando T, Hirata A, Takesue Y, Tomita N, Matsumoto T. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today*. 2014;44(1):39-43.

- 221) Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, Shobowale-Bakre EA, Fairbanks L, Irving PM, Sanderson JD, Marinaki AM. Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(4):539-47.
- 222) Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):905-12.
- 223) Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID, Noble CL, Shand AG, Satsangi J, Lees CW. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1255-66.
- 224) Kennedy NA, Rhatigan E, Arnott ID, Noble CL, Shand AG, Satsangi J, Lees CW. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1255-66.
- 225) Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, Guerra I, Gisbert JP, López-Sanromán A; en representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):205-221.
- 226) Bermejo San José F, Algaba A, López Durán S, Guerra I, Aicart M, Hernández-Tejero M, Garrido E, de Lucas M, Bonillo D, López Sanromán A. Mercaptopurine and inflammatory bowel disease: the other thiopurine. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(1):10-16.
- 227) Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, Domènech E; En Representación de GETECCU. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal [Reccomendations of the Spanish Working Group on Crohn's

- Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(1):24-30.
- 228) Ibraheim H, Samaan MA, Srinivasan A, Brain O, Digby-Bell J, Irving PM, Norman I, Jawad I, Biedermann J, Ibarra A, Kok KB, Parkes G, Rimmer J, Compot E, Parkes M, Segal J, Oppong P, Hart A, Hayee B, Powell N. Effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease patients aged 60 and over: an observational multicenter UK experience. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(2):170-177.
- 229) Rolston VS, Kimmel J, Popov V, Bosworth BP, Hudesman D, Malter LB, Hong S, Chang S. Ustekinumab Does Not Increase Risk of Adverse Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci*. 2020. Epub ahead of print.
- 230) Chan W, Kariyawasam VC, Kim S, Pudipeddi AV, Paramsothy S, Shim HH, Mourad FH, Ding N, Ferrante M, Leong RW. Gastroenterologists' preference and risk perception on the use of immunomodulators and biological therapies in elderly patients with ulcerative colitis: an international survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 22. Epub ahead of print.

