

PROTOCOLLO

STUDIO OSSERVAZIONALE

Titolo dello Studio:	“Comparison of two strategies for the management of post-operative recurrence in Crohn’s disease patients with one clinical risk factor: a multicentre IG-IBD study”
Codice del Protocollo:	N/A
Versione del Protocollo:	v 1.0
Data:	10/02/2021

Promotore:	IGIBD Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease
Centro Coordinatore:	AOU Careggi, Firenze
Sperimentatore Principale:	Dr.ssa Monica Milla – Direttore del Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infiammatorie Croniche intestinali, AOU Careggi, Firenze millam@aou-careggi.toscana.it
Altri Sperimentatori:	Dr. Gabriele Dragoni - Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infiammatorie Croniche intestinali, AOU Careggi, Firenze gabriele.dragoni@unifi.it

Lista Centri Partecipanti [se applicabile]

Nome Centro	<i>Indicare nome, contatti degli sperimentatori afferenti al centro</i>
--------------------	---

Nome Centro *Indicare nome, contatti degli sperimentatori offerenti al centro*

Nome Centro *Indicare nome, contatti degli sperimentatori offerenti al centro*

Informazioni di Contatto

Nome Contatto Promotore **IG-IBD**
Via P. Metastasio, 22 – 50124 Firenze
Cell. 3925423234 – email segreteria@igibd.it

Nome Contatto per la Farmacovigilanza *Non prevista*

APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

Dott.ssa Monica Milla

Data 11/02/2021

Dott. Gabriele Dragoni

Data 11/02/2021

Indice

Background e razionale	4
Obiettivi dello studio	5
Setting.....	5
Popolazione in studio	5
Criteri di inclusione	6
Criteri di esclusione	6
Esiti dello Studio	6
Variabili.....	6
Dimensione del campione.....	7
Procedura di arruolamento.....	7
Procedura di follow-up e definizione di conclusione dello studio	7
Gestione dei dati.....	7
Raccolta dei dati	7
Gestione dei dati	8
Conservazione dei dati	8
Piano statistico.....	8
Gestione della sicurezza	8
Aspetti amministrativi	9
Finanziamenti dello studio	9
Considerazioni etiche	9
Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati	9
Conflitto di interessi	9
Responsabilità e politiche di pubblicazione	9
Ruolo del promotore e degli sperimentatori	9
Proprietà dei dati.....	9
Politiche di pubblicazione	9
Bibliografia.....	10

Background e razionale

La prevenzione della recidiva post-operatoria (POR) nella malattia di Crohn (CD) è uno dei principali argomenti di dibattito nella gestione delle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD). Precedenti resezioni ileo-coliche, estese resezioni del piccolo intestino (>50 cm), malattia penetrante, malattia perianale e fumo attivo sono state frequentemente associate con un maggior rischio di POR [1-5]. Le attuali linee guida ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) raccomandano una profilassi precoce con tiopurine o anti-TNFalfa nei pazienti con almeno un fattore di rischio di recidiva [6]. Ciononostante, nessuna chiara evidenza mostra che la profilassi post-operatoria precoce sia superiore rispetto all'approccio guidato dalla valutazione endoscopica a distanza (anche detta "active care") [7], in particolare nei pazienti che possono essere considerati a "medio" rischio di recidiva (i.e. con 1 fattore di rischio clinico soltanto). Pertanto, una survey distribuita ad uno degli ultimi congressi ECCO a Copenhagen, DK (la "2019 Y-ECCO/ClinCom Survey", di cui il promotore è stato il capofila) ha evidenziato una gestione quanto mai eterogenea della POR nella pratica clinica [8].

Il trial POCER suggerisce come l' "active care" nel setting di pazienti a rischio moderato-alto che necessitano di terapia immunoprofilattica sia superiore ad un approccio basato sui sintomi, indipendentemente dal farmaco prescritto [7], mentre nel trial PREVENT l'infliximab si è dimostrato superiore al placebo fin da subito nel post-operatorio nel prevenire la recidiva endoscopica di malattia [9].

Anche se appare appropriato proporre una immunosoppressione come trattamento profilattico di pazienti con molteplici fattori di rischio di recidiva, vi è sicuramente spazio per un dibattito relativamente a quel sottogruppo di individui con solo uno di questi fattori. Inoltre, può essere talvolta difficile da parte dei pazienti accettare terapie che riducono le difese immunitarie, e questo è ancora più vero se ci troviamo di fronte ad un soggetto senza malattia attiva dopo resezione chirurgica.

Per tutti questi motivi, uno studio mirato nel contesto della POR risulta necessario per chiarire questi aspetti ed aumentare la nostra *confidence* nella pratica clinica per individuare quei pazienti con solo un fattore di rischio per recidiva che effettivamente possano beneficiare di immunoprofilassi post-operatoria.

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio multicentrico, *no-profit*, osservazionale, retrospettivo su una coorte di pazienti con CD operati di resezione ileale o ileo-colica **curativa*** e portatori di anastomosi ileo-colica con **esattamente un fattore di rischio clinico** ** per recidiva post-operatoria di malattia.

Lo studio avrà una durata di circa 4 mesi per la procedura di arruolamento dei pazienti nei vari Centri affiliati IG-IBD (*Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease*) con data presunta di inizio marzo 2021 e di termine giugno 2021. L'analisi dei dati e la stesura del lavoro avverranno entro i 3 mesi successivi al termine del progetto.

***curativa**: senza alcuno segno macroscopico di malattia attiva, malattia perianale, coinvolgimento colico, localizzazione dell'*upper GI*.

****fattori di rischio considerati:** fumo (una o più sigarette al giorno), malattia penetrante (ascessi, perforazione libera, fistole enteriche), precedente resezione intestinale, malattia perianale, resezione ampia del piccolo intestino (>50cm).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo principale dello studio è quello di confrontare i due gruppi di immunoprofilassi primaria vs "active care" guidata dalla valutazione endoscopica relativamente all'efficacia nella prevenzione della POR in CD.

Nello specifico, saranno confrontati tra i due gruppi:

- i tassi precoci di recidiva endoscopica (tra 6 e 12 mesi), compresa la sottoanalisi relativa alla recidiva endoscopica severa (i.e. Rutgeerts i4)
- i tassi tardivi di recidiva endoscopica, dove disponibile il dato (tra 18 e 24 mesi), compresa la sottoanalisi relativa alla recidiva endoscopica severa (i.e. Rutgeerts i4)
- i tassi precoci di recidiva clinica (6 e 12 mesi)
- i tassi tardivi di recidiva clinica (24 mesi)
- i tassi di nuovo intervento chirurgico a distanza legato alla CD
- i tassi a lungo termine di complicanze intestinali legate alla recidiva di CD (definiti come lo sviluppo di stenosi intestinali, fistole o ascessi)

Dove possibile, se supportato da adeguata potenza statistica, verranno anche analizzate eventuali differenze all'interno del braccio dell'immunoprofilassi tra pazienti in trattamento con diversi farmaci biologici o tiopurine.

Setting

Il setting è quello relativo a pazienti operati di resezione ileale o ileo-colica **curativa** e portatori di anastomosi ileo-colica con **esattamente un fattore di rischio clinico** per recidiva post-operatoria.

I pazienti potranno essere reclutati in tutti i Centri affiliati IGBD che accetteranno di partecipare, nel periodo tra marzo 2021 e giugno 2021.

Non è previsto un follow-up per i pazienti arruolati, dal momento che tutti i dati verranno raccolti retrospettivamente.

Popolazione in studio

I due gruppi di studio su citati saranno così composti:

1. Immunoprofilassi primaria

- a. Infliximab (SIA il regime di induzione/mantenimento standard SIA 5mg/kg ev ogni 8 settimane da subito come nel trial PREVENT [9] sono permessi) **OPPURE**

- b. Adalimumab (**SIA** lo schema classico di 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg alla settimana 2, e 40 mg ogni due settimane **SIA** dosaggio ridotto di 80 mg a settimana 0 e successivi 40 mg ogni due settimane sono permessi) **OPPURE**
 - c. Azatioprina 2-2.5 mg/kg/die **OPPURE** la dose massima tollerata [\pm metronidazolo 250 mg x3 per i primi tre mesi]
2. **“active care”**: nessuna immunoprofilassi post-chirurgica, con eventuale *escalation* di terapia in caso di recidiva endoscopica (Rutgeerts score $\geq 2a$)

Criteri di inclusione

- Diagnosi stabilita di CD al momento dell’inclusione
- Età tra 18 e 75 anni
- Capacità di esprimere un consenso informato
- Resezione ileale o ileo-colica **CURATIVA** per complicanze legate alla malattia di Crohn (i.e. senza segni di malattia macroscopicamente attiva, inclusa malattia perianale, coinvolgimento colico, localizzazione upper GI)
- **Esattamente un fattore di rischio clinico di recidiva**: fumo (una o più sigarette al giorno), malattia penetrante (ascessi, perforazione libera, fistole enteriche), precedente resezione intestinale, malattia perianale, resezione ampia del piccolo intestino (>50cm).
- Una ileocoloscopia tra 6 e 12 mesi post-intervento per la valutazione della POR è necessaria per poter includere il paziente
- nel gruppo 1, l’inizio del trattamento di immunoprofilassi primaria deve essere avvenuto **entro 4 settimane** dopo l’intervento chirurgico
-

Criteri di esclusione

- Persistenza di malattia attiva dopo chirurgia (e.g colon, upper GI, malattia perianale)
- Anastomosi diversa dall’anastomosi ileo-colica
- Anastomosi endoscopicamente non raggiungibile dopo la chirurgia (stenosi coliche distali, pulizia scadente, esame interrotto per intolleranza)
- Presenza di stomia post-operatoria senza ricanalizzazione (ileostomia o colostomia)

Esiti dello Studio

Variabili

Le variabili misurate saranno le seguenti:

- attività clinica (secondo Harvey-Bradshaw Index o HBI [10]): registrata a 6, 12 e 24 mesi dopo chirurgia. **Si definisce come recidiva clinica un HBI ≥ 5 .**
- Sintomi e segni occlusivi: nausea, vomito, crampi addominali, occlusione intestinale

- Recidiva endoscopica: valutata con esame endoscopico tra 6 e 12 mesi post-chirurgia e definita da un **Rutgeerts score $\geq 2a$**
[una eventuale seconda valutazione endoscopica a 18-24 mesi potrà essere aggiunta tra le informazioni disponibili per estendere il periodo di osservazione]
- Interventi chirurgici e complicanze a distanza legate a recidiva di CD (stenosi, fistole, ascessi)

Le seguenti co-variate saranno prese in considerazione durante i test di eterogeneità e analisi di regressione logistica: *sex*; *età*, *età alla diagnosi*; *durata di malattia*; *localizzazione e fenotipo di malattia (Montreal classification [11])*; *tipo di fattore di rischio clinico per recidiva*; *HBI pre-operatorio all'inclusione*; *indicazioni all'operazione (occlusione, perforazione, quadro infiammatorio resistente a farmaci)*; *setting di operazione (urgente/elettivo)*; *storia farmacologica (in particolare se anti-TNF experienced o naïve)*; *farmaci per IBD utilizzate durante il periodo di follow-up massimo di 24 mesi (inclusa la mesalazina in entrambi i gruppi, come possibile fattore confondente)*; *profilassi primaria "early" (entro 2 settimane dall'intervento) vs "late" (tra 2 e 4 settimane dall'intervento)*; *tipo di anastomosi eseguita (isoperistaltica vs antiperistaltica vs Kono-S, end-to-side vs side-to-side)*.

Dimensione del campione

Un calcolo accurato del *sample size* non è facilmente eseguibile in questo contesto, perché uno studio con queste caratteristiche non è mai stato eseguito. Pertanto, il nostro obiettivo è quello di includere **almeno** 100 pazienti in entrambi i gruppi per poter condurre analisi per sottogruppi con una sufficiente potenza statistica.

Procedura di arruolamento

Attraverso una chiamata nazionale da parte della Segreteria del gruppo italiano per lo studio delle IBD (IG-IBD), i Centri interessati potranno aderire al progetto e inserire i loro pazienti su di una piattaforma elettronica dedicata.

Procedura di follow-up e definizione di conclusione dello studio

La natura retrospettiva dello studio comporta l'arruolamento dei singoli casi da parte del medico tramite consultazione diretta delle cartelle cliniche, senza necessità di dover seguire ulteriormente il paziente per il progetto in oggetto.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

I dati verranno raccolti a livello locale consultando cartelle cliniche e piattaforme elettroniche contenenti esami di laboratorio, strumentali e visite ambulatoriali effettuate dai pazienti. I dati verranno trattati con modalità atte a garantire la riservatezza e la sicurezza delle informazioni, ai sensi degli artt. 25 e 32 del GDPR. Successivamente, i dati saranno analizzati dal promotore dello studio, coadiuvato dai membri del Comitato Scientifico IG-IBD. Tutte le operazioni in materia, effettuate solo da personale debitamente istruito e autorizzato dallo Sperimentatore o suo delegato, avverranno nel rispetto del segreto professionale, del

segreto d'ufficio e dei principi di correttezza, liceità e trasparenza, secondo quanto disposto dalla normativa vigente.

Gestione dei dati

I dati pseudoanonimizzati verranno esportati su un database unico protetto da password a cui si potrà accedere tramite la piattaforma informatica dell' IGBD. Al database avranno accesso i membri del Comitato scientifico e Direttivo di IG-IBD e lo Sperimentatore che coordina il presente studio; l'accesso e consultazione dei dati sarà effettuato solo per analisi dei dati studio specifica, revisione programmata o su specifico mandato del Comitato scientifico IGBD per valutazione puntuale di specifiche variabili.

Conservazione dei dati

I pazienti verranno identificati con un codice realizzato con modalità atte a garantire la riservatezza e la sicurezza delle informazioni (la relativa documentazione di riferimento che consente di associare ai codici i dati nominativi dei pazienti verrà conservata e custodita durante lo studio dallo sperimentatore, separatamente dai restanti documenti di studio, e sarà accessibile solo a soggetti specificatamente da lui autorizzati) e alla fine dello studio nell'archivio del centro coordinatore Titolare del trattamento.

I dati saranno conservati solo per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per cui sono stati raccolti e trattati, fatto salvo il maggior tempo necessario per adempiere a obblighi di conservazione cui i Titolari sono tenuti in ragione della natura del dato o del documento o per motivi di interesse pubblico o in esecuzione di specifici obblighi di legge (ai sensi del D.M. 15/07/1997; D. Lgs. n. 219/2006; D. Lgs. n. 200/2007; "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" del 24 Luglio 2008 del Garante per la protezione dei dati personali e ss.mm.ii.).

I responsabili per la protezione dei dati saranno: il DPO del Promotore e lo Sperimentatore Principale del Centro Coordinatore.

Piano statistico

I dati descrittivi saranno riportati in mediane e range interquartili (IQR25-75) per variabili continue, mentre frequenze e proporzioni saranno utilizzate per variabili categoriche.

L'omogeneità tra i due gruppi di studio sarà testata per variabili categoriche mediante *Pearson's Chi-square test* e *Fisher's exact test* per piccoli campioni, mentre il *Kruskall Wallis test* sarà usato per le variabili continue. La significatività statistica sarà settata a $p < 0.05$ (due code). I dati continui saranno anche controllati per test di normalità mediante lo *Shapiro-Wilk test*.

Un'analisi di regressione logistica multipla sarà effettuata per individuare fattori indipendentemente associati con la POR. Tutte le analisi statistiche saranno eseguite mediante SPSS Statistics V25.0 (IBM®, New York, USA).

Gestione della sicurezza

Non si tratta di uno studio con farmaco, pertanto non è previsto un piano di gestione degli eventi avversi.

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

Considerando la natura retrospettiva dei dati clinici su cui verrà eseguita l'analisi, non risulta necessario alcun finanziamento specifico per il progetto.



Considerazioni etiche

Lo studio presentato risulta conforme ai principi etici in accordo con la dichiarazione di Helsinki, con le linee guida ICH per la buona pratica clinica e con le leggi e la normativa vigente. Si dichiara che è stato richiesto il parere del comitato etico prima di avviare qualsiasi raccolta e analisi di dati.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

In considerazione della natura osservazionale retrospettiva dello studio sarà resa l'informativa e richiesto il consenso agli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui, nel corso dello studio, ciò sia possibile e, in particolare, laddove questi si rivolgano al centro di cura, anche per visite di controllo, anche al fine di consentire loro di esercitare i diritti. Se i pazienti risultino essere al momento dell'arruolamento nello studio deceduti o non contattabili, all'esito di ogni ragionevole sforzo compiuto per contattarli non sarà acquisito il consenso per impossibilità organizzativa come previsto dall' Autorizzazione n. 9/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 15 dicembre 2016 del Garante per la privacy.

Conflitto di interessi

Non è presente alcun interesse finanziario specifico da parte degli sperimentatori per lo studio in oggetto.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Il Promotore e lo Sperimentatore principale sono responsabili del disegno dello studio, in aggiunta alla gestione, analisi e interpretazione dei dati. Gli sperimentatori locali dei vari Centri aderenti sono responsabili della raccolta dei dati a livello locale. Lo Sperimentatore è altresì incaricato della scrittura del report, coadiuvato dal Comitato Scientifico di IG-IBD. Tutti i partecipanti allo studio figureranno nell'autorship del report scientifico.

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati è del Promotore. I dati inseriti nel registro da ogni singolo centro rimangono proprietà del centro stesso.

Politiche di pubblicazione

Dopo il completamento dello studio, il coordinatore del progetto elabora una bozza di manoscritto contenente i risultati finali dello studio sulla base delle analisi statistiche. Il manoscritto sarà inviato ai co-autori e al Promotore per i commenti e, dopo la revisione, verrà inviato ad una rivista scientifica.

Tutte le pubblicazioni, gli abstract, le presentazioni, i manoscritti e le slides che includono dati dello studio devono essere sottoposte e riviste dai coordinatori dello studio per scopi di coordinamento e di omogeneità.

Bibliografia

1. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;[DOI: 10.1111/apt.13511]
2. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;[DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x]
3. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;[DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x]
4. Riss S, Schuster I, Papay P, Mittlböck M, Stift A. Repeat intestinal resections increase the risk of recurrence of crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2013;[DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828cb80c]
5. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;[DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58]
6. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude J, Manuel Barreiro-de Acosta, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F, Vito A, Marco D, Alessandro A, Gionata F, Fernando R, Silvio D, Sandro A, Paolo G, Gianluca S, Silvio L, Kohn A, Simone S, Livia B, Herbert T, Garret C, Colm O'Morain, Torsten K, Axel D, Jost L, Christian M, Sturm A, Lasitschka F, Florian R, van Gert A, Bossuyt P, Sven A, Harbord M, James L, Shaji S, Irving P, Miquel S, Fernando G, Manuel BDA, Jorda FC, Federico AA, Laurent PB, Carbonnel F, Yehuda C, Pascal J, Michel A, Gerhard R, Stephan V, Mantzaris Gerassimos J, Koutroubakis I, Katsanos K, Fernando M, Francisco P, Christianne B, Boris V, Mijandrusic-Sincic B, Peter L, Douda T, Brynskov J, Knudsen T, Manninen P, Berset IP, Kierkus J, Zagorowicz E, Diculescu MM, Goldis A, Potapov A, Celik AF, Aldis P. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis* 2017;[DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169]
7. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Gibson PR, Sparrow M, Leong RW, Florin TH, Gearry RB, Radford-Smith G, Macrae FA, Debinski H, Selby W, Kronborg I, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Desmond P V. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet* 2015;[DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5]
8. Dragoni G, Ding N, Gecse KB, Mansfield JC, Kopylov U, Beaugerie L, Bossuyt P, Sebastian S, Milla M, Bagnoli S, Yassin NA, Bettenworth D, Burisch J, Hedin C, Gisbert JP, Ferrante M. The Prevention and Management of Crohn's Disease Postoperative Recurrence: Results from the YECCO/ClinCom 2019 Survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;
9. Rgueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S, Gionchetti P, Hanauer SB, Reinisch W, Sandborn WJ, Sorrentino D, Rutgeerts P, Debinski H, Florin T, Hetzel D, Lawrance I, Radford-Smith G, Sloss A, Gassner S, Haas T, Reich G, Strasser M, Vogelsang H, Bossuyt P, Dewit O, D'Haens G, Franchimont D, Louis E, Vermeire S, Bernstein CN, Bourdages R, Chiba N, Dhalla SS,

- Fedorak RN, Lachance JR, Panaccione R, Ropeleski M, Singh Salh B, Colombel JF, Allez M, Desreumaux P, Dupas JL, Grimaud JC, Hebuterne X, Laharie D, Lerebours E, Peyrin-Biroulet L, Reimund JM, Viennot S, Zerbib F, Antoni C, Atreya R, Baumgart DC, Berg C, Boecker U, Bramkamp G, Büning C, Ehehalt R, Howaldt S, Kucharzik T, Lamprecht HG, Mudter J, Preiss JC, Schreiber S, Seidler U, Altorjay I, Banai J, Lakatos PL, Varga M, Vincze A, Avni-Biron I, Fishman S, Fraser GM, Goldin E, Rachmilewitz D, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bossa F, Fries W, Maconi G, Terrosu G, Usai P, D'Haens GR, Geary RB, Hill J, Rowbotham DS, Schultz M, Stubbs RS, Wallace D, Walmsley RS, Wyeth J, Malecka-Panas E, Paradowski L, Regula J, Beales IP, Campbell S, Hawthorne AB, Parkes M, Travis SP, Achkar JP, Behm BW, Bickston SJ, Brown KJ, Chiorean M V., Devilliers WJS, Elliott DE, Grunkmeier D, Hamilton JW, Hanson JS, Hardi R, Helper DJ, Herfarth H, Higgins PDR, Holderman WH, Kottoor R, Kreines MD, Leman BI, Li X, Loftus E V., Noar M, Oikonomou I, Onken J, Peterson KA, Phillips RP, Randall CW, Ricci M, Ritter T, Rubin DT, Safdi M, Sauberman L, Scherl E, Schwarz RP, Sedghi S, Shafran I, Sninsky CA, Stein I, Swoger J, Vecchio J, Weinberg DI, Wruble LD, Yajnik V, Younes Z. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease after Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;[DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.072]
10. Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *Lancet* 1980;[PMID: 6102236 DOI: 10.1016/S0140-6736(80)92767-1]
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;[DOI: 10.1136/gut.2005.082909]