



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC DE PREVALENÇA, INCIDÈNCIA, MORTALITAT I  
TRACTAMENT DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL A  
CATALUNYA**

**Tesi doctoral realitzada i presentada per**

**EDUARD BRUNET MAS**

**Per optar al títol de doctor**

**Directors: Xavier Calvet Calvo, Mercedes Vergara Gómez, Albert Villoria Ferrer**

**Tutor: Xavier Calvet Calvo**

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Sabadell 2020



## **AGRAÏMENTS**

Al Dr. Xavier Calvet, tutor i director de la tesi doctoral, per la seva disponibilitat, orientació en el desenvolupament d'aquesta tesi, el seu entusiasme i, sobretot, la seva paciència.

Al Dr. Albert Villoria i a la Dra. Mercedes Vergara, ambdós directors de la tesis. Gràcies pel suport mostrat i per les crítiques sempre constructives realitzades.

Volia agrair a tots els meus companys del servei de Digestiu, que m'han ajudat de forma indescriptible durant tots aquests anys. També a l'Emili Vela, que m'ha ajudat amb la recollida de dades des de CatSalut. Volia fer un especial agraïment al Dr. Valentí Puig Diví i al Dr. Luigi Melcarne, que sempre han estat allà en els moments difícils i als qui dec moltes coses...

Finalment volia agrair als meus pares, Jordi i Maria Teresa, al meu germà Roger, a la meva àvia Maria Teresa i a la meva parella, Marta. Moltes gràcies per aguantar-me i donar-me el vostre suport incondicional.



## **ABREVIATURES:**

- ALE: Alemanya
- AUS: Àustria
- BEL: Bèlgica
- BRU: Brunei
- COR: Corea del Sud
- CRO: Croàcia
- CU: Colitis ulcerosa
- DIN: Dinamarca
- EEUU: Estats Units d'Amèrica
- ESP: Espanya
- FAR: Illes Fèroe
- FIN: Finlàndia
- FRA: França
- GRE: Grècia
- GRO: Groenlàndia
- HOL: Holanda
- IND: Indonèsia
- IRL: Irlanda
- ISL: Islàndia
- ITA: Itàlia
- MAL: Malta
- MC: Malaltia de Crohn
- MII: Malaltia inflammatòria intestinal
- NOR: Noruega
- POR: Portugal
- SUE: Suècia
- TUR: Turquia
- UK: Regne Unit



## ÍNDEX

Resum .....	9
<i>Summary</i> .....	11
1. Introducció .....	13
1.1. Generalitats .....	13
1.1.1. Fisiopatologia .....	14
1.1.2. Resposta immunològica .....	16
1.1.3. Diagnòstic .....	17
1.2. Epidemiologia .....	21
1.2.1. Incidència de la MII .....	21
1.2.2. Prevalença de la MII .....	39
1.3. Maneig farmacològic .....	51
1.3.1. Tractament d'inducció .....	51
1.3.2. Tractament de manteniment .....	54
1.4. Història natural .....	56
2. Hipòtesi .....	61
3. Objectius .....	63
4. Compendi de publicacions .....	65
4.1. 1r Article .....	65
4.2. 2n Article .....	77
5. Resum dels resultats .....	93
6. Discussió .....	97
7. Conclusions .....	107
8. Línies de futur .....	109
9. Bibliografia .....	111



10. Annex .....	147
10.1. Comunicacions a congressos .....	147

## RESUM

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) és una malaltia crònica que afecta a persones de totes les edats, principalment en persones joves.

Els estudis que componen aquesta tesis doctoral pertanyen a una mateixa línia d'investigació, estudiant l'epidemiologia de la MII a Catalunya entre l'any 2010 i l'any 2018.

El número de casos de MII a Catalunya va augmentar de 29.543 al 2011 a 40.614 al 2016, amb una incidència de 36,3 casos nous per 100.000 habitants/any. La prevalença de la colitis ulcerosa (CU) va ser de 268,4 per 100.000 habitants l'any 2011, augmentant fins a 353,9 l'any 2016; i la prevalença de la malaltia de crohn (MC) va ser de 125,5 per 100.000 habitants l'any 2011, augmentant fins a 191,4 l'any 2016. Pel que fa a la incidència de la MII va ser de, 21,6 per 100.000 habitants/any per la CU i de 14.7 per 100.000 habitants/any per la MC.

La mortalitat dels pacients amb MII va ser superior a la mortalitat de la població general, tant per la MC (RR: 1,62; 95% CI: 1,393–1,898) com per la CU (RR: 1,22; 95% CI: 1,106–1,358).

Entre el 2011 i el 2017, s'ha reduït el percentatge de pacients amb MC tractats amb salicilats, (de 28,8% a 17,1%), amb corticoides sistèmics (de 15,8% a 13,7%) i amb immunosupressors no biològics (de 32,9% a 29,6%). El tractament amb fàrmacs biològics, en canvi, va augmentar d'un 15% a un 18,7%, Així doncs, aproximadament el 20% dels pacients amb MC del nostre país reben tractament

amb fàrmacs biològics essent l'adalimumab el fàrmac més utilitzat els últims anys.

Coïncidint amb aquests canvis en el tractament, tot i que no es pot provar la causalitat, la taxa d'ostomies i de reseccions intestinals en pacients amb MC va disminuir de 13,2 per 1.000 pacients/any a 9,8 per 1.000 pacients/any i de 24,1 per 1.000 pacients/any a 18 per 1.000 pacients/any respectivament.

També la taxa d'hospitalitzacions relacionades amb la MC va disminuir de 92,7 per 1.000 pacients/any el 2011 a 72,2 per 1.000 pacients/any el 2017; tot i que la taxa d'hospitalitzacions per malalties infeccioses va augmentar discretament (de 10,9 per 1.000 pacients/any a 16,1 per 1.000 pacients/any).

## **SUMMARY**

The inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease that affects people of all ages, especially young people.

The studies that perform this doctoral thesis belong to the same line of research, studying the epidemiology of IBD in Catalonia between 2010 and 2018.

The number of cases of IBD in Catalonia increased from 29,543 in 2011 to 40,614 in 2016, with an incidence of 36.3 new cases per 100,000 inhabitants/year. The prevalence of ulcerative colitis (UC) was 268.4 per 100,000 inhabitants in 2011, increasing to 353.9 in 2016; and the prevalence of Crohn's disease (CD) was 125.5 per 100,000 inhabitants in 2011, increasing to 191.4 in 2016. The incidence of IBD was, 21.6 per 100,000 inhabitants/year for the UC and 14.7 per 100,000 inhabitants/year for the CD.

The mortality of patients with IBD was higher than the mortality of the general population, both for CD (RR: 1.62; 95% CI: 1,393–1,898) and for UC (RR: 1.22; 95% CI: 1,106–1,358).

Between 2011 and 2017, the percentage of patients with CD treated with salicylates, systemic corticosteroids and with non-biological immunosuppressants decreased (from 28.8% to 17.1%, from 15.8% to 13.7% and from 32.9% to 29.6% respectively). The treatment with biologic drugs, on the other hand, increased from 15% to 18.7%, so approximately 20% of patients with CD in Catalonia receive treatment with biologic drugs. Adalimumab was the most

widely used drug the recent years.

With these changes in the treatment of CD, although causality cannot be proven, the rate of ostomies and intestinal resections decreased from 13.2 per 1,000 patients/year to 9.8 per 1,000 patients/year and from 24.1 per 1,000 patients/year to 18 per 1,000 patients/year respectively.

The rate of CD-related hospitalizations also decreased from 92.7 per 1,000 patients/year in 2011 to 72.2 per 1,000 patients/year in 2017; while the rate of hospitalizations for infectious diseases increased discretely (from 10.9 per 1,000 patients/year to 16.1 per 1,000 patients/year).

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Generalitats

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) és una malaltia crònica que afecta a persones de totes les edats, principalment a persones joves. La malaltia pot comprometre el seu desenvolupament personal, laboral i afectant a la seva qualitat de vida. La MII es caracteritza per una inflamació crònica que afecta a l'aparell gastrointestinal i inclou dues entitats, la malaltia de Crohn (MC) i la colitis ulcerosa (CU) (1).

La CU va ser descrita per primera vegada l'any 1875 per Wilks i Moxon (2,3). Es caracteritza per l'afectació única i exclusiva de la mucosa del colon, que s'inicia a nivell del recte estenent-se proximalment, de forma continua. Es pot diferenciar entre proctitis ulcerosa, colitis esquerra o colitis extensa segons el grau d'afectació. En la majoria dels casos es diagnostica al voltant de la tercera i quarta dècada de la vida, encara que pot aparèixer a qualsevol edat (4). A nivell histològic, destaca l'afectació limitada a la mucosa en forma de criptitis i abscessos de cripta, i absència de granulomes (5,6).

La MC va ser diagnosticada per primera vegada al 1932 per Crohn *et al.* (7). La MC pot afectar a tota la mucosa gastrointestinal, des de la boca i fins l'anus, de forma perxejada. La màxima incidència apareix uns 10 anys abans que en la CU. Així doncs, la majoria dels casos es diagnostiquen al voltant de la segona i tercera dècada de la vida, encara que també pot aparèixer a qualsevol edat (4). A nivell histològic és característica la presència d'inflamació transmural i la presència de granulomes (5).

### 1.1.1. Fisiopatologia

La fisiopatologia de la MII és encara desconeguda. Les teories actuals suggereixen que individus genèticament predisposats presenten una resposta immunològica anormal i exagerada a la microbiota intestinal (8).

La MII afecta a més de 5.000.000 de persones al món, essent més freqüent la CU que la MC. En el moment actual es considera una malaltia global, amb una prevalença i incidència que no deixen d'augmentar. Aquest augment de la prevalença i de la incidència de la MII s'ha produït principalment en els països industrialitzats (9,10). Alguns factors ambientals associats a la MII són el tabaquisme -factor protector en la CU i factor de risc de la MC- (11,12), l'apendicectomia en edat jove -factor protector en la CU i factor de risc per a la MC-, i l'excés de l'antibioteràpia, entre d'altres (13).

S'ha suggerit també que les millors condicions higièniques d'aquests països reduiria la incidència d'infeccions del tracte gastrointestinal neonatals. Això comportaria una maduració i un desenvolupament incomplet del sistema immunològic gastrointestinal amb una resposta immunitària anòmala enfront de posteriors infeccions gastrointestinals que, en pacients genèticament predisposats, podria actuar com a gatell de la MII. Aquesta hipòtesis es coneix com "teoria de la higiene" (14–17).

Es fonamental la predisposició genètica de l'individu. S'ha demostrat un major risc de MII en pacients amb antecedents familiars de primer grau, i s'ha evidenciat una major concordança de la MII entre bessons monozigots (10% en la CU i 37,3% en MC) respecte bessons dizigots (3% i 7%) (18–20).

Fins ara s'han identificat un total de 47 *loci* de susceptibilitat genètica per a la CU (21). El més conegut és l'haplotip del complex major d'histocompatibilitat classe 2 DRB1\*0103, que ocasiona una malaltia extensa i severa i condiona un increment del risc de colectomia en aquest subgrup de pacients (18). Els *loci* CDH 1 i HNF4A, entre altres, també s'associen a un augment de la susceptibilitat a la CU (22).

Pel que fa a la MC s'han identificat més de 170 *loci* de susceptibilitat (21,23,24). Aquesta susceptibilitat genètica explica de *per se* només el 14% dels casos de MC (25). Estudis epigenètics han identificat un canvi en la metilació de diferents gens del genoma en els pacients amb MC, incloent el TNF, MIR21, HLA, NOD2, i la via Th17 (26,27). Una de les alteracions més conegudes és l'alteració de NOD2, un receptor de la immunitat innata contra agents bacterians que reconeix patrons citosòlics i s'expressa a l'epiteli intestinal. La seva alteració està present fins en el 40% dels pacient amb MC de països de l'Oest (28).

La genètica però, només explica el 7,5% dels casos de MII (22), pel que és necessària la interacció de factors ambientals. De fet, està descrit que grups ètnics que emigren a zones geogràfiques amb una major incidència de CU, presenten un augment de la incidència i prevalença d'aquesta malaltia (29,30). Dins dels múltiples factors ambientals hi ha la microbiota. La microbiota s'adquireix en el moment del naixement, es desenvolupa i madura en els primers anys de vida, i es manté estable durant la vida adulta (31,32). El sistema immunitari manté l'equilibri entre la flora comensal i la flora patògena. Es postula,



que en la MII existeix una resposta immunitària anòmala que genera un desequilibri o disbiosi a favor de la flora patògena. La empremta microbiològica dels pacient amb CU mostra una disminució de certs bacteris de la flora comensal (firmicuts i bacteroidets) (33–35) i en la MC mostra una disminució de certs bacteris (firmicuts, com per exemple *F.prausnitzii*) i un augment d'altres (escherichia, com per exemple la *E.coli*) (33–36).

### 1.1.2. Resposta immunològica

Tot i certes diferències en la fisiopatologia de la MC i la CU, la resposta inflamatòria que causa la malaltia és comú per ambdós.

La exposició a antígens luminals activa el sistema immunològic. Aquesta exposició està facilitada per la disfunció de la barrera epitelial mucosa deguda a una alteració de la síntesis d'un subtipus de mucina -mucina 2- i a una alteració de les unions estretes de les cèl·lules epitelials (37,38). Els antígens luminals interaccionen amb les cèl·lules dendrítiques i els macròfags mitjançant el receptors de reconeixement de patró microbià -*Toll like receptors* o TLRs-. Això provoca una resposta del sistema immunitari innat, i causa una resposta inflamatòria mitjançant l'activació de factor nuclear kB (NF-kB) i citoquines proinflamatòries com les interleuquines 12, 23,6, 1β, i el factor de necrosis tumoral α, (TNFα) (39). Aquesta activació del sistema immunitari innat, alhora, activa al sistema immunitari adaptatiu a través de la presentació d'aquests antígens processats a les cèl·lules T i B (40,41). S'ha descrit una resposta atípica Th2 guiada per les cèl·lules T *natural killer* (NK), que produeixen les interleuquines 5 i 13 que indueixen la apoptosi de les cèl·lules epitelials. Això

empitjora l'alteració de les unions estretes (46), facilitant l'exposició a antígens luminals. Aquest fet, junt amb l'efecte estimulador de les interleuquines sobre les cèl·lules NK produeix una amplificació i perpetuació de la resposta immune i del dany sobre la mucosa intestinal (50).

Finalment, la mucosa inflamada i danyada allibera quimiocines proinflamatòries -com CXCL8, CXCL1 i/o CXCL3- que estimulen les molècules d'adhesió de l'endoteli vascular. Aquestes molècules s'uneixen a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  dels leucòcits del torrent sanguini, afavorint la seva migració al tracte gastrointestinal. Això també contribueix a perpetuar la resposta inflamatòria (44,45).

### 1.1.3. Diagnòstic

El diagnòstic de la MII es basa en la sospita clínica confirmada per troballes endoscòpiques i histològiques (46–49).

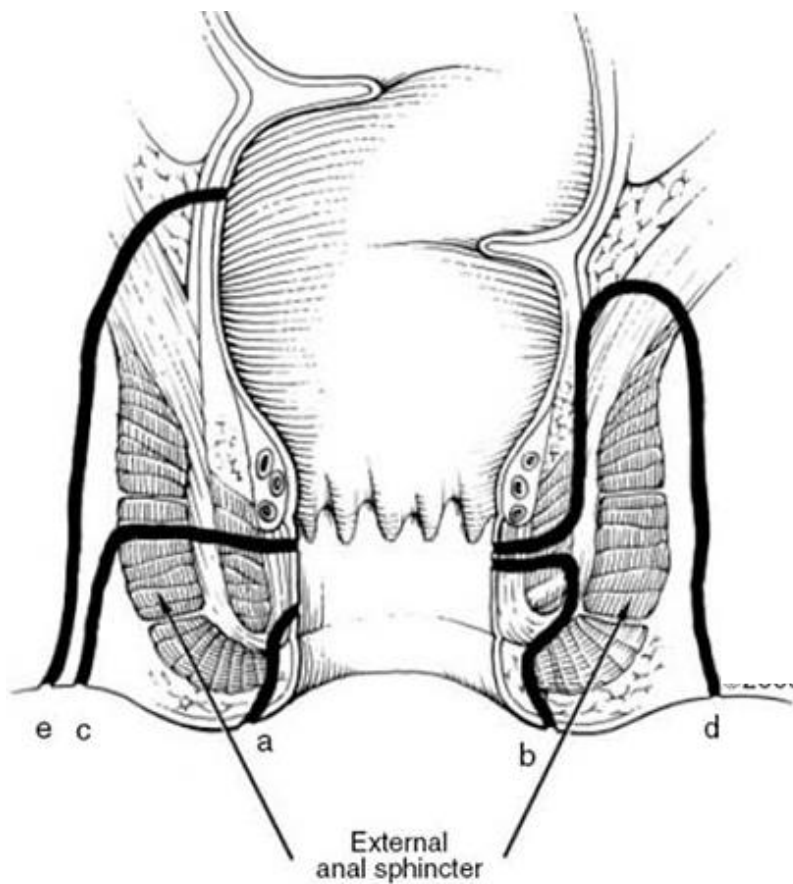
Una bona anamnesis és fonamental. Ha de incloure quins símptomes presenta el pacient, viatges recents, medicació concomitant (antibiòtics i antiinflamatoris), hàbits sexuals –caldrà valorar el diagnòstic d'una patologia infecciosa-, antecedents familiars, història d'infeccions gastrointestinals recents, tabaquisme o apendicectomia (14,50–54). És important realitzar una correcta exploració física general i cal explorar sempre la zona perianal (55). Analíticament es poden detectar signes d'inflamació com anèmia, ferropènia, hipoproteïnèmia i/o proteïna C reactiva elevada (56–58). També pot ser útil determinar la calprotectina fecal (59,60). Un metanàlisis ha demostrat que la combinació d'una proteïna C reactiva normal i una calprotectina baixa té un valor predictiu negatiu

per a MII del 99% (61). També cal realitzar coprocultius i descartar *C.difficile* (62).

L'endoscòpia digestiva baixa amb biòpsies és l'estàndard d'or pel diagnòstic de la MII, a més d'establir l'extensió de la MII (63–65). En la MC també s'ha de valorar la resta del tracte gastrointestinal, per aquest motiu és necessària la realització d'una entero-ressonància magnètica (RMN) o d'una entero-tomografia computeritzada (TC) per valorar i descartar afectació de l'intestí prim (66,67). També es pot realitzar una ecografia abdominal (68). La càpsula endoscòpica es reserva pels casos on les proves prèvies són normals però la sospita clínica de MC és elevada (69–71). Cal anar amb compte davant la possibilitat d'estenosis intestinals, que podrien causar la impactació de la càpsula creant una obstrucció intestinal. Per evitar-ho, abans caldria administrar la *càpsula patency* - biodegradable- (72). A més, en els pacients amb MC i símptomes del tracte digestiu superior, està indicada la realització d'una gastroscòpia (73).

En la MC també s'ha de descartar sempre l'afectació perianal (74). La malaltia perianal es diagnostica mitjançant una ressonància magnètica pèlvica, ecografia endoanal, o amb una exploració quirúrgica sota anestèsia. El diagnòstic sovint és complex, pel que per un diagnòstic acurat es recomana realitzar dos d'aquestes tres exploracions. Les fístules perianals es classificaran segons la classificació de Parks (75) (veure figura 1).

Figura 1. Classificació de Parks de les fistules perianals (75)



- a. Submucosa /  
superficial
- b. Interesfinteriana
- c. Transesfinteriana
- d. Supraesfinteriana
- e. Extraesfinteriana

Una vegada diagnosticada la MII, es pot classificar segons la classificació de Montréal, que inclou diferents paràmetres segons es tracti d'una CU o d'una MC. (veure taules 1 i 2) (76,77).

**Taula 1.** Classificació de Montreal de la MC

Edat al diagnòstic	A1: <16 anys.
	A2: 17-40 anys.
	A3: >40 anys.
Localització	L1: lleal.
	L2: Colònica.
	L3: lleocolònica.
	L4: Afectació del tracte digestiu alt.
Comportament	B1: No penetrant, no estenosat.
	B2: Estenosant.
	B3: Penetrant.
Malaltia perianal	“p”: s’afegeix a les anteriors si ha malaltia perianal.

**Taula 2.** Classificació de Montreal de la CU.

E1	Proctitis. Inflamació limitada al recte
E2	CU esquerra. Inflamació limitada entre el recte i l’angle esplènic
E3	CU extensa. Inflamació que s’estén proximal a l’angle esplènic

## **1.2. Epidemiologia de la MII**

Com s'ha explicat anteriorment, la MII es considera una malaltia global que afecta a més de 5.000.000 de persones al món i la seva prevalença e incidència no ha deixat d'augmentar al llarg dels darrers anys.

La distribució geogràfica d'aquesta malaltia no és homogènia a tot el món. La incidència i la prevalença de la MII és més alta a l'Europa Occidental i a Nord Amèrica (78–82). Les últimes dades suggereixen que aquest creixement s'està estabilitzant en aquestes zones, i en canvi està augmentant en zones on prèviament era una malaltia gairebé inexistent, com a l'Amèrica del Sud, Àsia i Àfrica (82). Aquestes diferències geogràfiques reforcen l'explicació de que la fisiopatologia de la MII està fortament relacionada amb la presència de diferents factors ambiental, malauradament desconeguts.

### **1.2.1. Incidència de la MII**

Des de la seva descripció, nombrosos estudis poblacionals han demostrat repetidament una incidència creixent. Aquest creixement però, no ha estat homogeni a tots el països (taula 3 i figures 2-7).

Els estudis més recents realitzats a Amèrica del nord mostren que a Canadà entre el 1996 i el 2009 la incidència de la MII va ser de 54,7 casos per 100.000 habitants amb una incidència de MC de 23,8 casos i de CU de 23,1 casos per 100.000 habitants (83). Als EEUU (Minnesota) la incidència de la MII entre 2000-2010 va ser menor, de 22,9 casos per 100.000 habitants (84).

A Amèrica del Sud la incidència també es heterogènia segons el territori i els anys analitzats. A Brasil la incidència de la MII entre el 2001 i el 2005 va ser de 9,7 casos per 100.000 habitants (85). En canvi, a Uruguai la incidència de MII va ser de 5 casos per 100.000 habitants entre el 2007 i el 2008 (86) i a Puerto Rico, entre el 1996 i el 2000 va ser de 3,7 casos per 100.000 habitants (87).

Pel que fa a Oceania, a Austràlia i Nova Zelanda es va registrar entre 2011-2014 una incidència de MII de 22,3 i 39,8 casos per 100.000 habitants, respectivament. La incidència de MC va ser de 12,9 i de 26 casos per 100.000 habitants i la de la CU de 9,3 i de 13,4 casos per 100.000 habitants, respectivament (88,89).

A Àsia les xifres de MII són menors, tot i així també són heterogènies. Entre el 2011 i el 2013 es va descriure una incidència de MII a Xina de 2,58 casos per 100.000 habitants, mentre que en el mateix període de temps a Taiwan va ser de 1,33 casos per 100.000 habitants i, a Brunei, Indonèsia, Malàisia, Tailàndia i Filipines d'entre un 0,3 i un 0,7 casos per 100.000 habitants. La incidència més elevada de MII es va registrar a la Índia amb 9,3 casos per 100.000 habitants i a Israel amb 12,8 casos per 100.000 habitants (89).

Només s'ha realitzat un estudi epidemiològic de MII al continent Africà. Hammada *et al.* van descriure a una incidència de MII a Algèria de 9,2 casos per 100.000 habitants entre el 2003-2007, essent de 5,9 casos per 100.000 habitants per la MC i per la CU de 3,3 casos per 100.000 habitants (90).

A Europa, Vegh *et al.* (91) van descriure la incidència de la MII al 2011. La

incidència més alta es va registrar a Hongria l'any 2011 amb 26,5 casos per 100.000 habitants, dades similars a les trobades per Burisch *et al.* al 2010 (92) i Lakatos *et al.* entre el 2002 i el 2006 (93). El segon país amb major incidència de MII va ser Dinamarca amb 21,5 casos per 100.000 habitants, seguit de Espanya (en concret la ciutat de Vigo) amb 21,4 casos per 100.000 habitants, Lituània amb 12,2 casos per 100.000 habitants, Portugal amb 11,8 casos per 100.000 habitants, la República Txeca amb 11,6 casos per 100.000 habitants, Itàlia amb 10,5 casos per 100.000 habitants, Grècia amb 7,2 casos per 100.000 habitants, Romania amb 6,5 casos per 100.000 habitants i Moldàvia amb 4,7 casos per 100.000 habitants (91).

A Catalunya s'han realitzat dos estudis epidemiològics. El primer entre el 1991 i el 1993 dut a terme per Brullet *et al.* (94), concretament a Sabadell, on es va descriure una incidència de 13,5 casos per 100.000 habitants (de 5,5 per la MC i per la CU de 8 casos per 100.000 habitants). El segon estudi, que forma part d'aquesta tesis, va mostrar un notori increment de la incidència de la MII registrant una incidència de 36,7 casos per 100.000 habitants entre els anys 2011-2016 (95).



**Taula 3.** Incidència de la CU i MC segons àrees geogràfiques. Casos per 100.000 habitants/any (adaptat de Ng S *et al.*) (96)

Continent	País	Publicació	Anys	Malaltia		
				inflamatòria intestinal	Malaltia de Crohn	Colitis Ulcerosa
Amèrica del Nord	Canadà	Bernstein <i>et al.</i> (97)	1998-2000	25,2	13,4	11,8
		Green <i>et al.</i> (98)	1990-2001	28,8	14,8	13,5
		Benchimol <i>et al.</i> (99)	1999-2008	21,6	10,1	10,4
		Bitton <i>et al.</i> (100)	2001-2008	27,5	17,4	10,1
		Leddin <i>et al.</i> (83)	1996-2009	54,5	23,8	23,2
	Estats Units d'Amèrica (EEUU)	Loftus <i>et al.</i> (101)	1990-2000	16,7	7,9	8,8
		Herrinton <i>et al.</i> (102)	1996-2002	19,3	6,30	12
		Shapiro <i>et al.</i> (103)	2008-2010	30,3	13,9	15,1
		Shivashankar <i>et al.</i> (84)	2000-2010	22,9	10,7	12,2

Amèrica del Sud	Brasil	Victoria <i>et al.</i> (85)	2001-2005	9,7	3,5	4,5
		Parente <i>et al.</i> (104)	1998-2012	0,3	0,1	0,2
	Puerto Rico	Appleyard <i>et al.</i> (87)	1996-2000	3,7	1,18	2,50
	Uruguai	Buena vida <i>et al.</i> (86)	2007-2008	5	0,74	4,3
Oceania	Nova Zelanda	Su <i>et al.</i> (88)	2014	39,8	26	13,4
	Austràlia	Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	22,28	12,96	9,3
Àsia	Xina	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-2012	3,06	1,31	1,7
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	2,58	1,23	1,3
		Zeng <i>et al.</i> (106)	2011-2012	3,14	1,09	2,1
		Zhao <i>et al.</i> (107)	2010	1,96	0,51	1,5
	Taiwan	Chuang <i>et al.</i> (108)	1998-2010	0,99	0,19	0,8
		Wei <i>et al.</i> (109)	1998-2008	1,18	0,24	0,9
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	1,33	0,16	1,2
		Kuo <i>et al.</i> (110)	200-2010	1,04	0,20	0,8
		Yang <i>et al.</i> (111)	1991-2005	2,04	0,53	1,5

	Corea del Sud (COR)	Kim <i>et al.</i> (112)	2006-2012	7,8	3,2	4,6
	Brunei (BRU)	Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	0,6	0,4	0,2
	Indonesia (IND)	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-212	0,9	0,3	0,6
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	0,7	0,2	0,5
	Malàisia	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-2012	0,9	0,2	0,6
		Hilmi <i>et al.</i> (113)	1990-2013	0,7	0,2	0,5
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	0,8	0,1	0,7
	Filipines	Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	0,3	0,2	0,2
	Singapur	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-2012	1,1	0,4	0,6
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	1	0,4	0,6
	Tailàndia	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-2012	0,6	0,3	0,3
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	0,5	0,3	0,3
	Sri Lanka	Ng <i>et al.</i> (105)	2011-2012	1,6	0,6	0,9
		Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	1,7	0,5	1,2

		Kasturiratne <i>et al.</i> (114)	2011-2012	1,6	0,6	0,9
		Niriella <i>et al.</i> (115)	2007-2008	0,8	0,1	0,7
	Índia	Ng <i>et al.</i> (89)	2011-2013	9,3	3,9	5,4
	Iran	Zahedi <i>et al.</i> (116)	2011-2012	5,8	0,8	4,9
	Israel	Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	11,4	4,9	6,5
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	12,8	8,4	4,4
	Líban	Abdul-baki <i>et al.</i> (117)	2000-2004	5,5	1,4	4,1
	Turquia (TUR)	Tozun <i>et al.</i> (118)	2000-2003	6,6	2,2	4,4
Europa de l'Est	Romania	Gheorghe <i>et al.</i> (119)	2002-2003	1,5	0,5	0,9
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	4,2	1,7	2,5
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	6,5	2,8	3,7
	Hongria	Lakatos <i>et al.</i> (93)	2002-2006	21,4	8,9	11,9
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	24	12	10,7
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	26,5	14,6	11,9

	República Txeca	Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	11,6	5,5	5
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	12,7	5,60	5,8
	Moldàvia	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	3,9	0,40	3,5
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	4,7	0,80	3,9
	Rússia	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	5,3	0,90	4,2
	Estònia	Salupere <i>et al.</i> (120)	1993-1988	3,1	1,4	1,7
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	11,1	5,4	5,7
	Lituània	Kiudelis <i>et al.</i> (121)	2007-2009	8,1	1,21	6,6
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	9,1	2,6	6,5
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	12,2	1,40	10,8
Europa de l'oest	Noruega (NOR)	Bengtson <i>et al.</i> (122)	1990-1993	18,8	6,0	12,8
	Dinamarca (DIN)	Jacobsen <i>et al.</i> (123)	1988-2002	18,8	6,7	12,1
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2012	18,8	8,20	10,6
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	21,5	3,8	11,5
Regne Unit (UK)	Rubin <i>et al.</i> (124)	1990-1994	22,2	8,30	13,9	

		Garcia <i>et al.</i> (125)	1995-1997	10	8	2
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	18,6	8,9	8,3
	Irlanda (IRL)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	12,9	4,3	4,2
	Islàndia (ISL)	Björnsson <i>et al.</i> (126)	1990-1994	22	5,5	16,5
		Björnsson <i>et al.</i> (127)	1995-2009	27,1	6,4	20,4
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	28,5	5,6	17,8
	Suècia (SUE)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	40,0	10,1	16,5
	Finlàndia (FIN)	Manninen <i>et al.</i> (128)	1999	29,2	9,4	19,6
		Jussila <i>et al.</i> (129)	2000-2007	34	9,2	24,8
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	27,7	5	18,0
	Illes Fèroe (FAR)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	83,1	11,1	31,8
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	68,4	10,5	57,9
	Groenlàndia (GRO)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	19,6	0	19,6
	Itàlia (ITA)	Ranzi <i>et al.</i> (130)	1990-1993	10,4	3,4	7

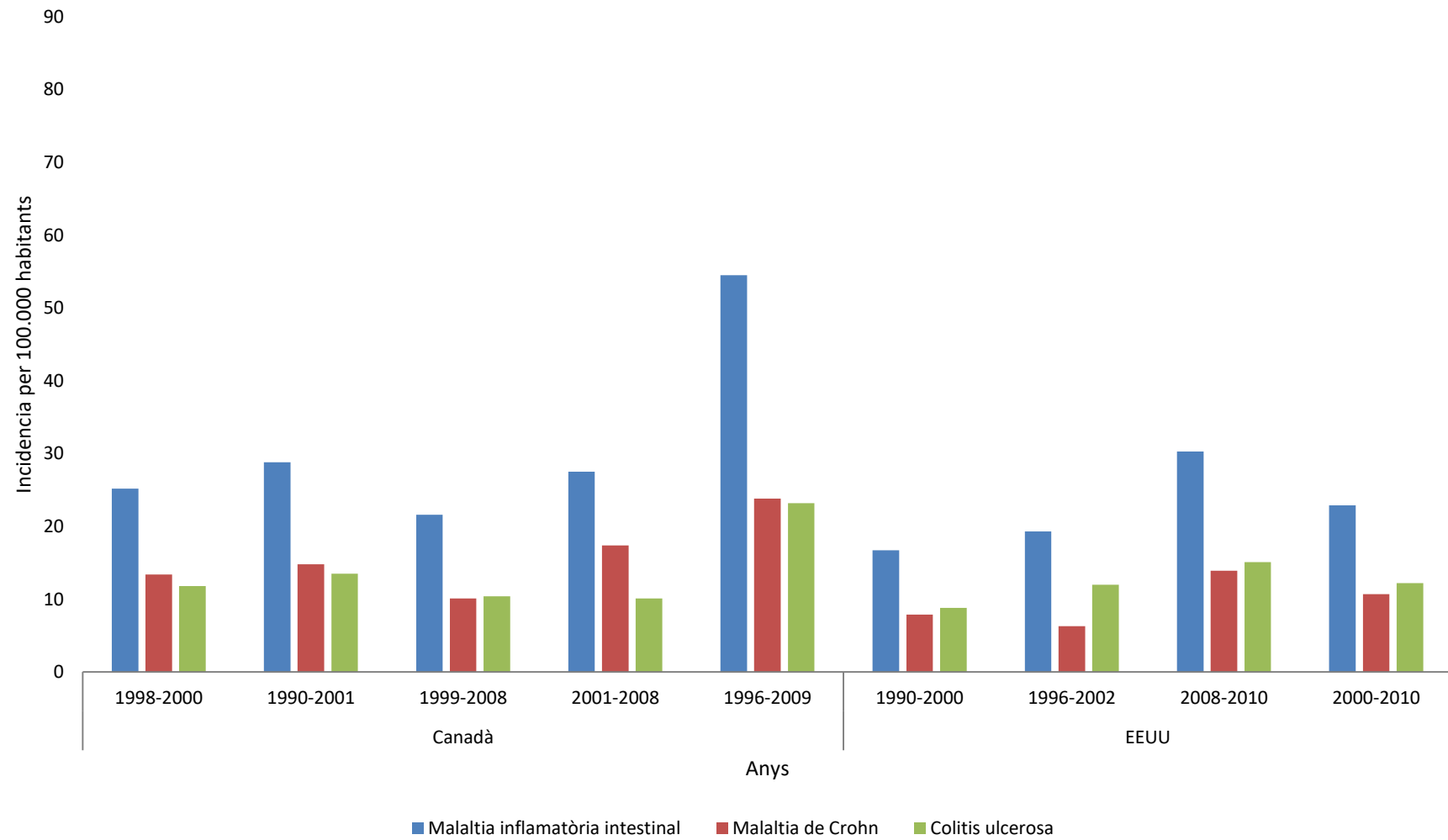
		Tursi <i>et al.</i> (131)	2009-2019	12	5	6
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	10,5	3,3	3,2
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	11,6	4,3	6,4
	Grècia (GRE)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	10,2	3,5	6
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	7,2	3,6	3,6
	Espanya (ESP)	Brullet <i>et al.</i> (94)	1991-1993	13,5	5,50	8
		Lopez <i>et al.</i> (132)	1992-1995	7,3	2,9	4,4
		Monferrer <i>et al.</i> (133)	1992-1996	8,7	1,9	6,8
		Pozzati <i>et al.</i> (134)	1996-200	7,2	2,1	5,1
		Garrido <i>et al.</i> (135)	1996-2003	11,8	6,6	5,2
		Rodrigo <i>et al.</i> (136)	2000-2002	16,6	7,5	9,1
		Arin <i>et al.</i> (137)	2001-2003	15,4	5,8	9,6
		Anton <i>et al.</i> (138)	2000-2009	17,2	5,7	11,5
		Lucendo <i>et al.</i> (139)	2000-2012	14,7	8,9	5,6
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	21,4	10,8	9,4

		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	19,6	6,9	9,9
		Brunet <i>et al.</i> (95)	2011-2016	36,3	14,7	21,6
	Croàcia (CRO)	Sincic <i>et al.</i> (140)	2000-2004	11,1	6,5	4,6
		Klarin <i>et al.</i> (141)	2000-2010	16,6	8,4	8,2
		Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	6,6	3,0	0,1
		Pezerovi <i>et al.</i> (142)	1991-2010	4,5	0,9	3,5
	Malta (MAL)	Cachia <i>et al.</i> (143)	1993-2005	9,2	1,3	7,9
	Portugal (POR)	Burisch <i>et al.</i> (92)	2010	10,8	7	3,8
		Vegh <i>et al.</i> (91)	2011	11,8	5,7	6,1
	Bèlgica (BEL)	Van Gossum <i>et al.</i> (144)	1992-1993	6,7	3,7	3
		Latour <i>et al.</i> (145)	1993-1994	9	5,5	3,5
		Latour <i>et al.</i> (146)	1993-1996	8,1	4,5	3,6
	França (FRA)	Molinie <i>et al.</i> (147)	1991-1999	9,9	6,4	3,5
		Edouard <i>et al.</i> (148)	1997-1999	4,1	4,9	2,2

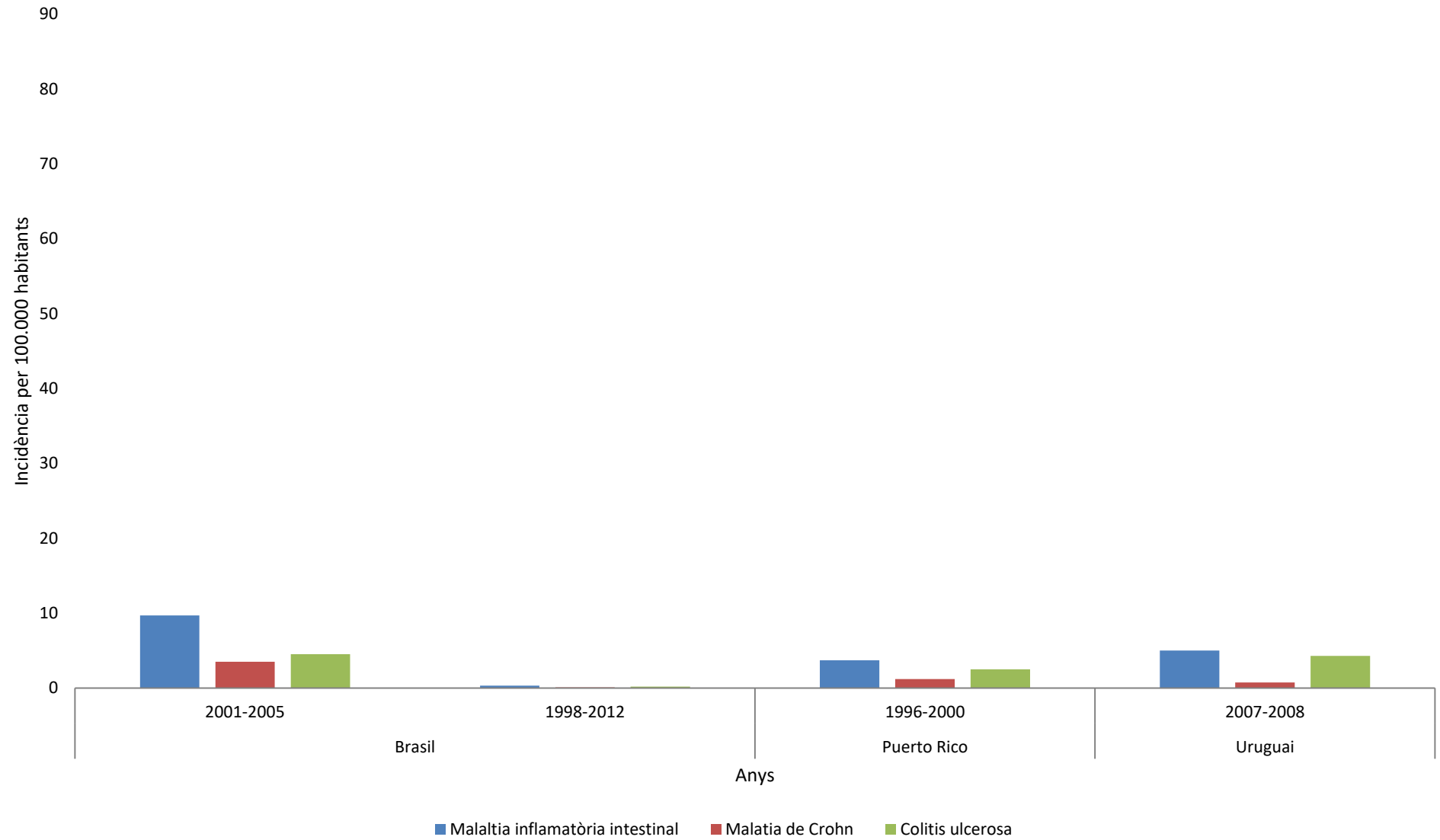


		Nerich <i>et al.</i> (149)	2000-2002	15,4	8,2	7,2
		Abakar-Mahamat <i>et al.</i> (150)	2002-2003	13,6	4,1	9,5
		Gower-Rosseau <i>et al.</i> (151)	2006-2008	12	7,6	4,4
	Alemanya (ALE)	Ott <i>et al.</i> (152)	2004-2006	10,5	6,6	3,9
	Àustria (AUS)	Petritsch <i>et al.</i> (153)	1997-2007	11,3	6,2	5,1
	Holanda (HOL)	Romberg-Camps <i>et al.</i> (154)	1991-2002	13,9	6,2	7,7
		De Groof <i>et al.</i> (155)	2004-2012	29,9	10,5	17,2
Àfrica	Algèria	Hammada <i>et al.</i> (90)	2003-2007	9,2	5,9	3,3

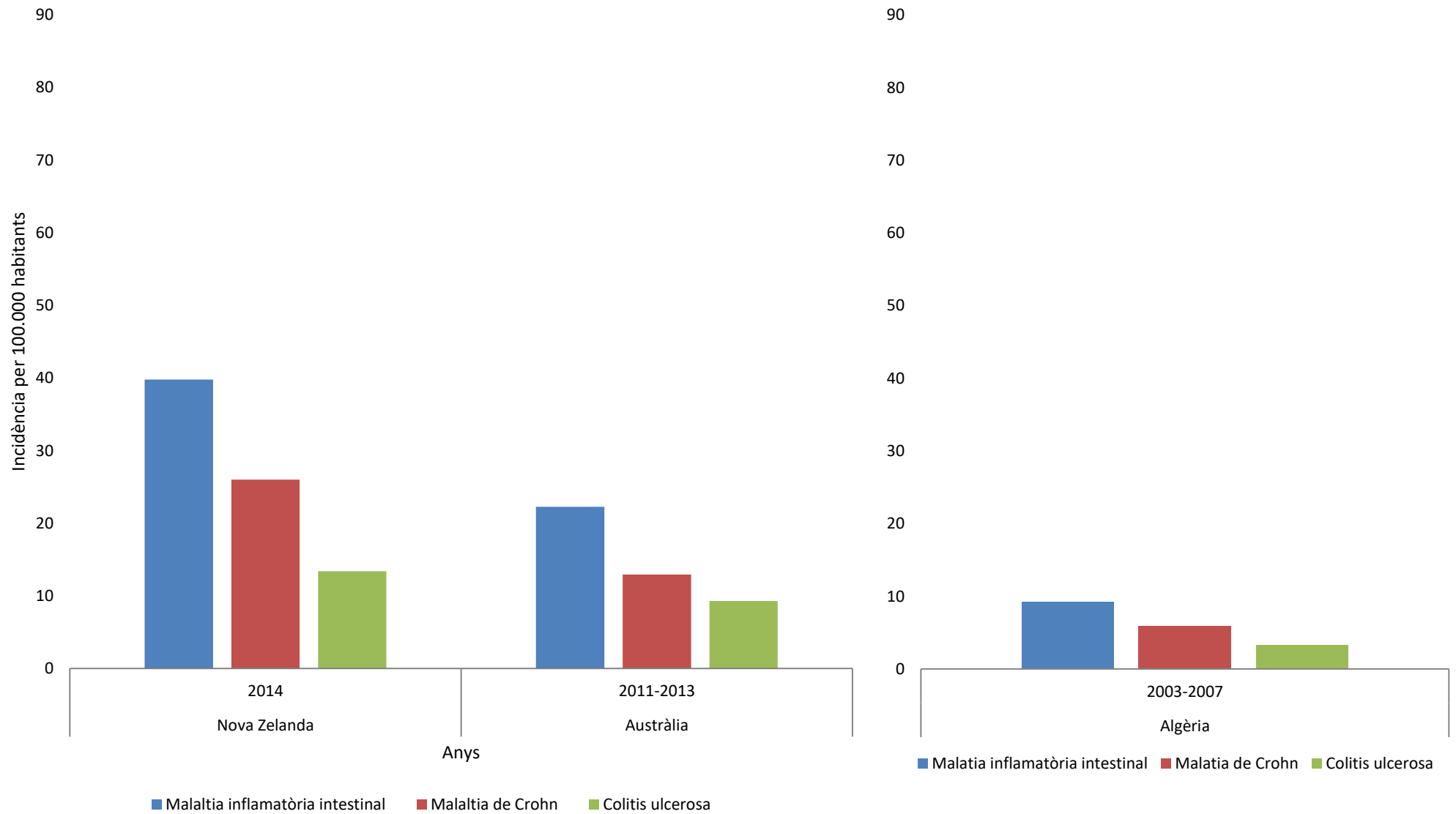
**Figura 2.** Amèrica del Nord. Incidència per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



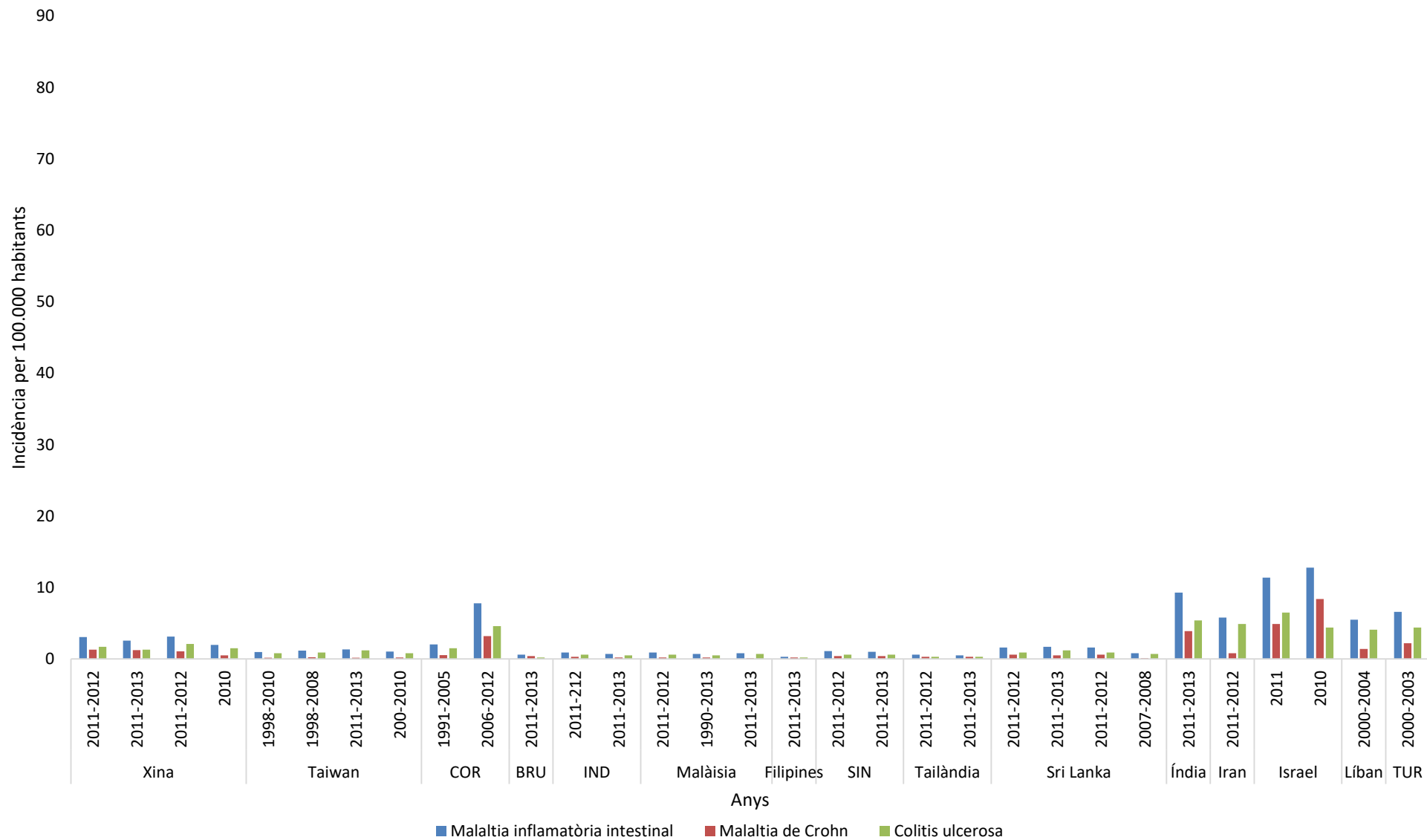
**Figura 3.** Amèrica del Sud. Incidència per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



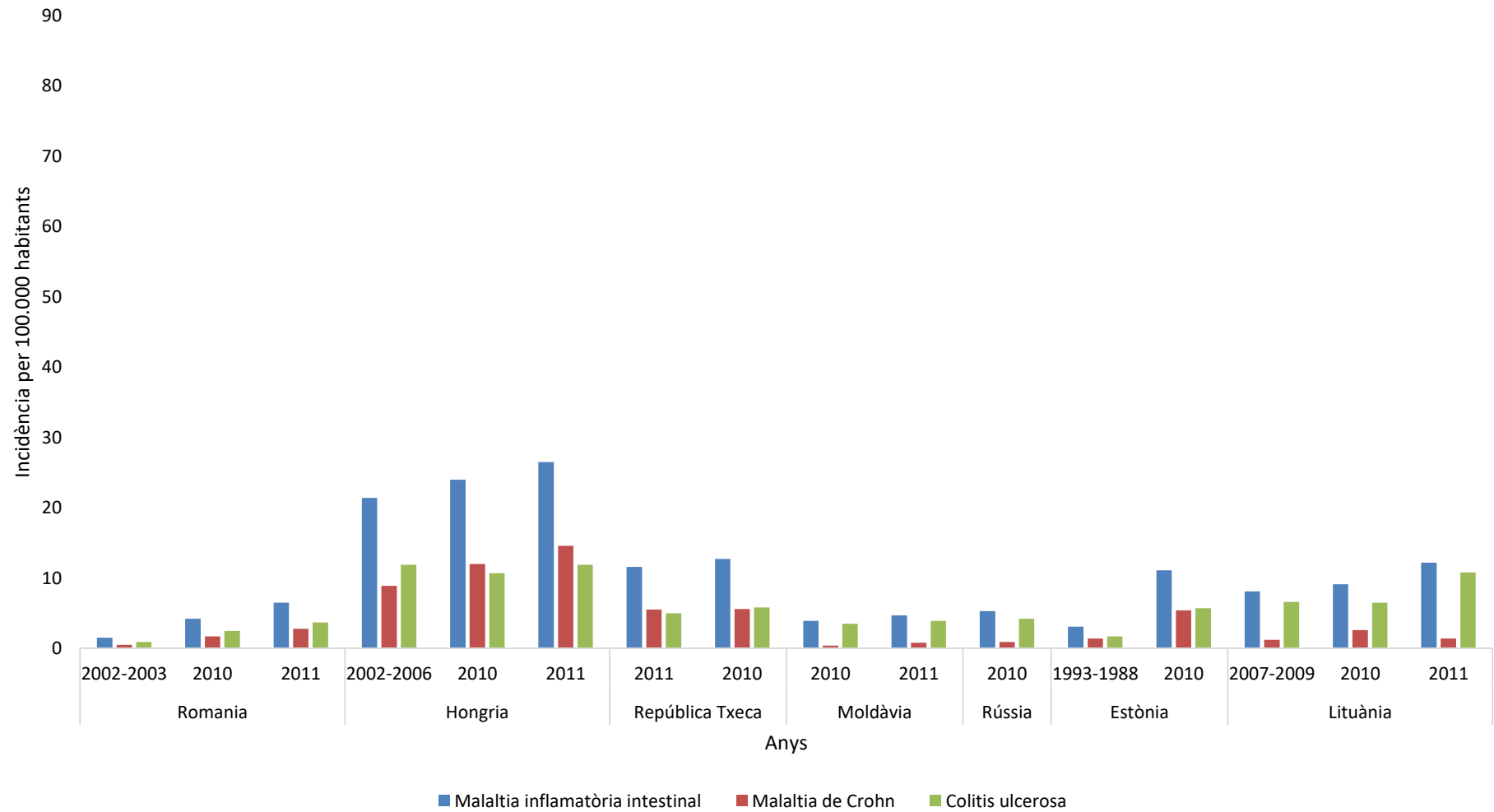
**Figura 4.** Ocèania i Àfrica. Incidència per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



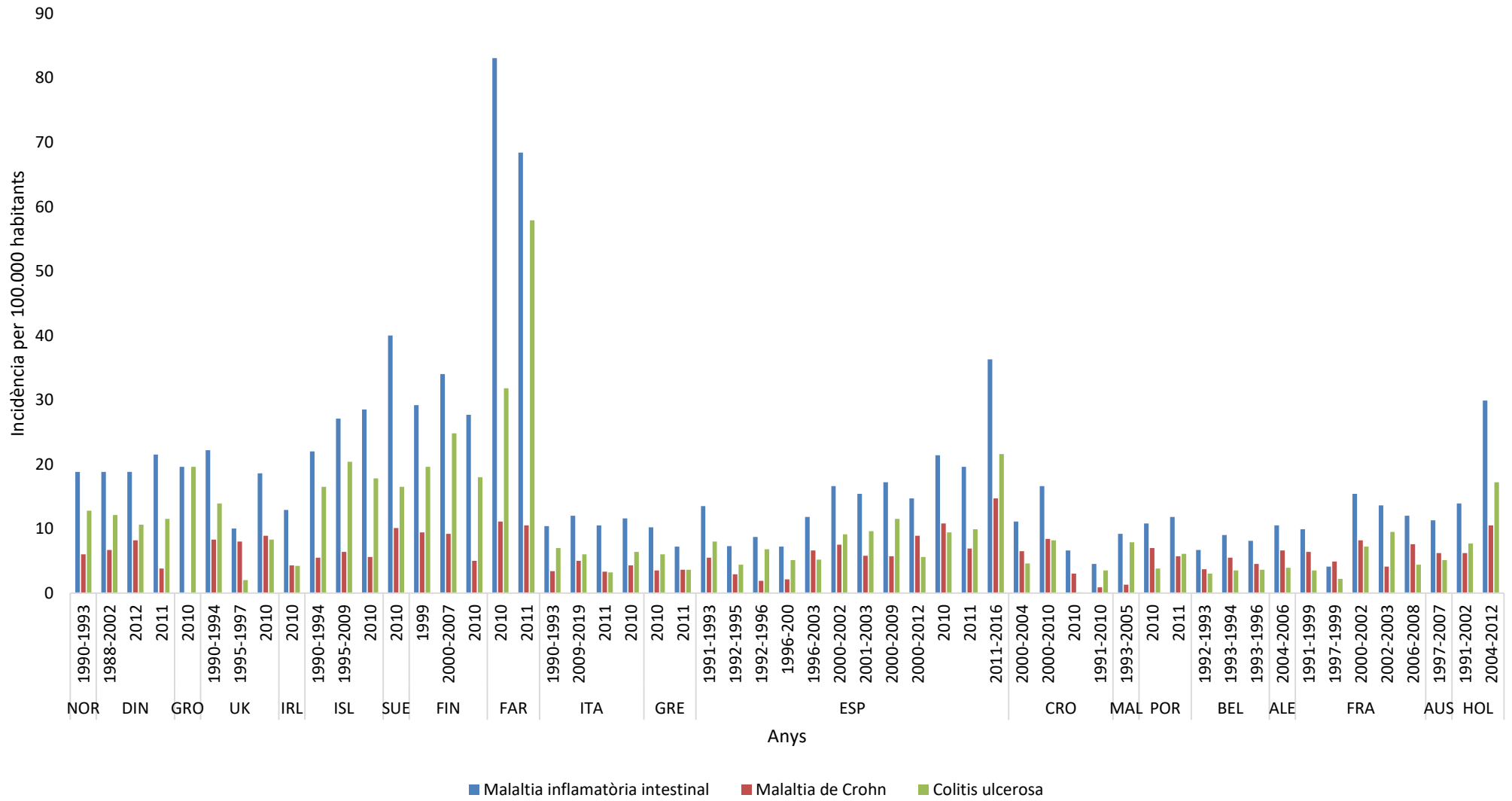
**Figura 5.** Àsia. Incidència per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



**Figura 6.** Europa oriental. Incidència per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



**Figura 7.** Europa occidental. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



### 1.2.2. Prevalença de la MII

Nombrosos estudis han descrit la prevalença de la MII als diferents països (taula 4 i figures 8-13).

A Amèrica del Nord els estudis més recents descriuen una prevalença de MII als EEUU (Minesota) al 2011 de 246,7 casos per 100.000 habitants (84), i de 537,7 casos per 100.000 habitants al Quebec, Canadà al 2008 (99).

A Amèrica del Sud, la prevalença més elevada es va registrar a Brasil entre el 1988 i el 2012, essent de 12,8 casos per 100.000 habitants (104). A Puerto Rico, Vendrell *et al.* va descriure una prevalença de 38,22 casos per 100.000 habitants el 2005 (156).

A Nova Zelanda, el 2004 es va registrar una prevalença de 300,2 casos per 100.000 habitants (157) i a Austràlia es va descriure de 401,8 casos per 100.000 habitants entre el 2010 i 2011 (158).

A Àsia només s'han realitzat dos estudis de prevalença de la MII, Niriella *et al.* (115) va descriure una prevalença de 6,5 casos per 100.000 habitants a Sri Lanka entre el 2007-2008 i Hilmi *et al.* va descriure a Malàisia una prevalença al 2013 de 9,24 (113).

A Africà, Hammada *et al.* van descriure a una prevalença de MII a Algèria de 31,6 casos per 100.000 habitants entre el 2003-2007 (90).



A Europa, els estudis més recents han mostrat una prevalença de MII de 540 casos per 100.000 habitants a Suècia al 2010 i a Hongria el 2013 (159,160), de 244,9 casos per 100.000 habitants a Croàcia al 2010 (141), de 47 casos per 100.000 habitants a Itàlia el 2012 (131), de 744 a Alemanya el 2010 (161), de 432,1 casos per 100.000 habitants a Holanda entre el 2004-2012 (155). A España, Lucendo *et al.* va mostrar una prevalença de MII de 239,76 casos per 100.000 habitants el 2012, essent de 197.41 per la MC i de 87.5 per la CU (139). El nostre grup va demostrar una prevalença de MII a Catalunya entre el 2011-2016 de 436,6 casos per 100.000 habitants amb una prevalença de MC de 155,9 i de CU de 308,3.

**Taula 4.** Prevalença de la CU i MC segons àrees geogràfiques. Casos per 100.000 habitants/any (adaptat de Ng s *et al.* (96))

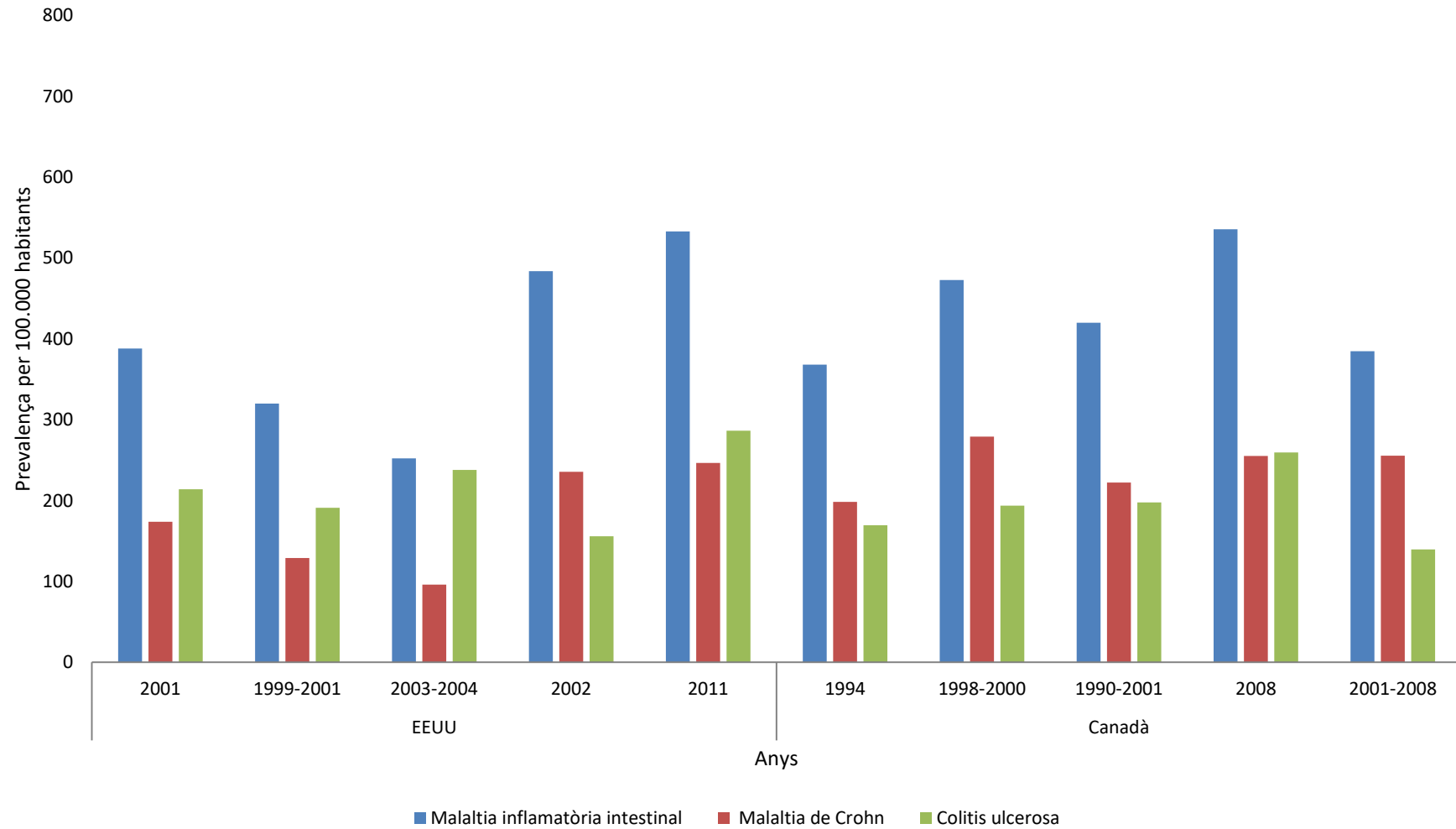
Continent	País	Publicació	Anys	Malaltia		
				inflamatòria intestinal	Malaltia de Crohn	Colitis Ulcerosa
Amèrica del Nord	Estats Units d'Amèrica(EEUU)	Loftus <i>et al.</i> (101)	2001	388	174	214
		Herrinton <i>et al.</i> (162)	1999-2001	320	129	191
		Kappelman <i>et al.</i> (163)	2003-2004	252,1	96,3	238
		Herrinton <i>et al.</i> (102)	2002	483,7	235,6	155,8
		Shivashankar <i>et al.</i> (84)	2011	533	246,7	286,3
	Canadà	Bernstein <i>et al.</i> (164)	1994	368,2	198,5	169,7
		Bernstein <i>et al.</i> (97)	1998-2000	472,9	279,2	193,7
		Green <i>et al.</i> (98)	1990-2001	420,1	222,2	197,9
		Benchimol <i>et al.</i> (99)	2008	535,7	255,2	259,7

		Bitton <i>et al.</i> (100)	2001-2008	384,9	255,6	139,8
Amèrica del Sud	Puerto Rico	Appleyard <i>et al.</i> (87)	1996-2000	53,9	41,4	12,5
		Vendrell <i>et al.</i> (156)	2005	38,2	14,9	23,3
	Barbados	Edwards <i>et al.</i> (165)	2004	61	16,7	44,3
	Brasil	Parente <i>et al.</i> (104)	1988-2012	12,8	5,08	7,72
Oceania	Nova Zelanda	Gearry <i>et al.</i> (157)	2004	300,2	155,2	145
	Austràlia	Studd <i>et al.</i> (158)	2010-2011	401,8	197,3	196
Àsia	Taiwan	Wei <i>et al.</i> (109)	2008	9,4	1,8	7,6
		Chuang <i>et al.</i> (108)	1998-2010	5,6	1,1	4,6
	Japó	Morita <i>et al.</i> (166)	1991	23,9	5,6	18,1
		Asakura <i>et al.</i> (167)	2003-2005	75,9	18,6	57,3
	Corea del Sud (COR)	Yang <i>et al.</i> (111)	2005	42,1	11,2	30,9
	Malàisia	Hilmi <i>et al.</i> (113)	2013	9,2	2,2	6,7
	Sri Lanka	Niriella <i>et al.</i> (115)	2007-2008	6,5	1,2	5,3

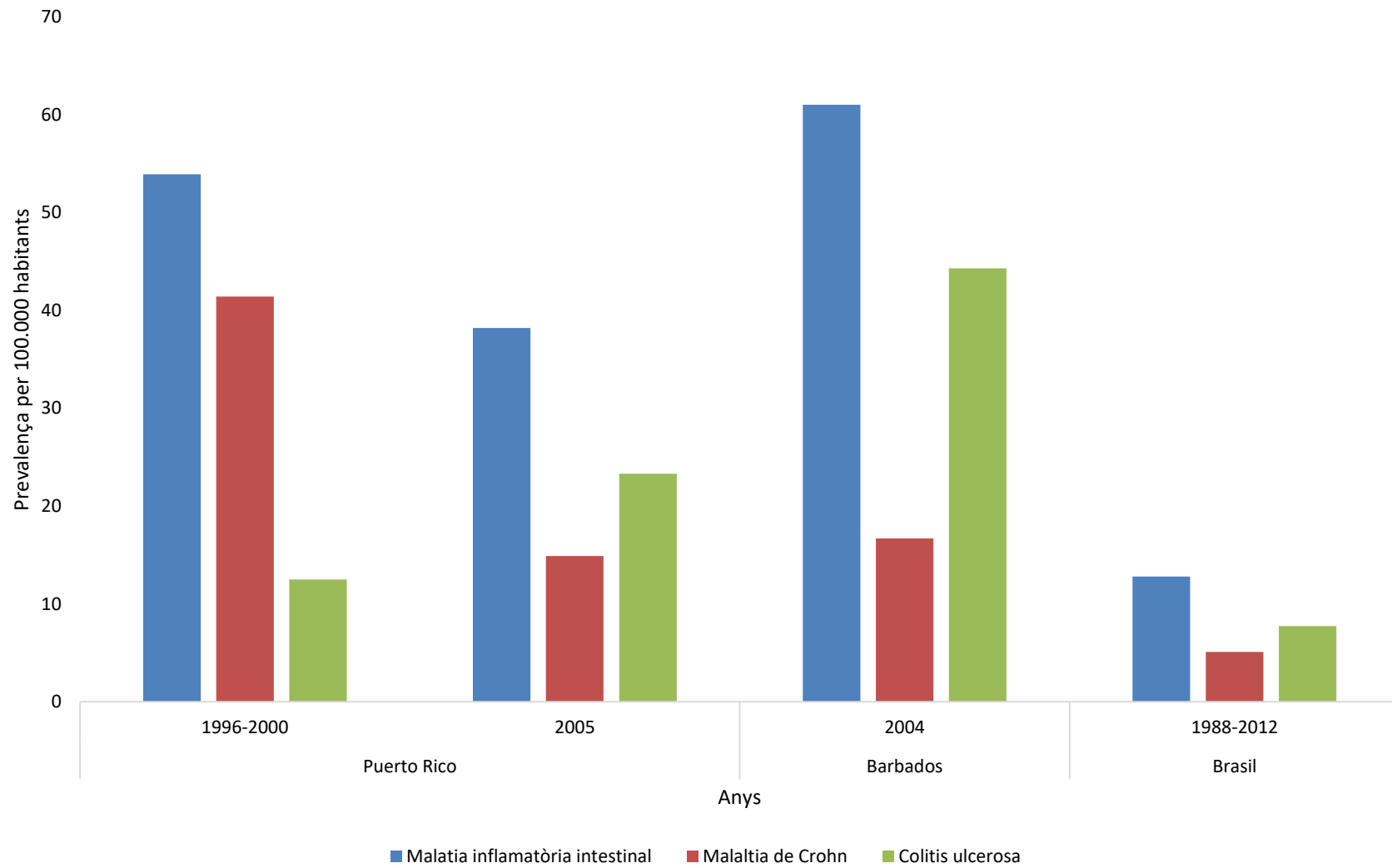
	Líban	Abdul Baki <i>et al.</i> (117)	2000-2004	159,3	53,1	106,2
Europa oriental	Romania	Gheorghe <i>et al.</i> (119)	2002-2003	3,9	1,5	2,4
	Hongria	Lakatos <i>et al.</i> (93)	2006	338,2	115,3	211,1
		Kurti <i>et al.</i> (160)	2013	540	200	340
Europa occidental	Regne Unit (UK)	Lewis <i>et al.</i> (168)	1996	291	114	177
		Rubin <i>et al.</i> (124)	1994	388,2	144,8	243,4
		Stone <i>et al.</i> (169)	2002	373	130	243
	Suècia (SUE)	Busch <i>et al.</i> (159)	2010	540	190	350
	Dinamarca (DIN)	Jacobsen <i>et al.</i> (123)	2002	445	151	294
	Noruega (NOR)	Bengtson <i>et al.</i> (122)	1990-1993	767	262	505
	Finlàndia (FIN)	Manninen <i>et al.</i> (128)	1999	442	124	318
		Jussila <i>et al.</i> (129)	1993	215	38	177
	Itàlia (ITA)	Trallori <i>et al.</i> (170)	1992	161	40	121
		Sardu <i>et al.</i> (171)	2009	139	15	124
		Tursi <i>et al.</i> (131)	2012	47	14	29

	Espanya (ESP)	Saro Gismera C <i>et al.</i> (172)	1997	197,4	87,5	109,9
		Lucendo <i>et al.</i> (139)	2012	239,8	37,2	99,8
		Brunet <i>et al.</i> (95)	2011-2016	436,6	155,9	308,3
	Croàcia (CRO)	Klarin <i>et al.</i> (141)	2010	244,9	111	133,9
		Pezerovi <i>et al.</i> (142)	2001	19	4,5	14,5
	Suïssa (SUI)	Juillerat <i>et al.</i> (173)	2003-2004	205,7	100,7	105
	Portugal (POR)	Azevedo <i>et al.</i> (174)	2003-2007	115	58	57
	Alemanya (ALE)	Hein <i>et al.</i> (161)	2010	744	322	412
	Holanda (HOL)	De Groof <i>et al.</i> (155)	2004-2012	432,1	171,8	225,6
Àfrica	Algèria	Hammada <i>et al.</i> (90)	2007	31,6	19	10,6

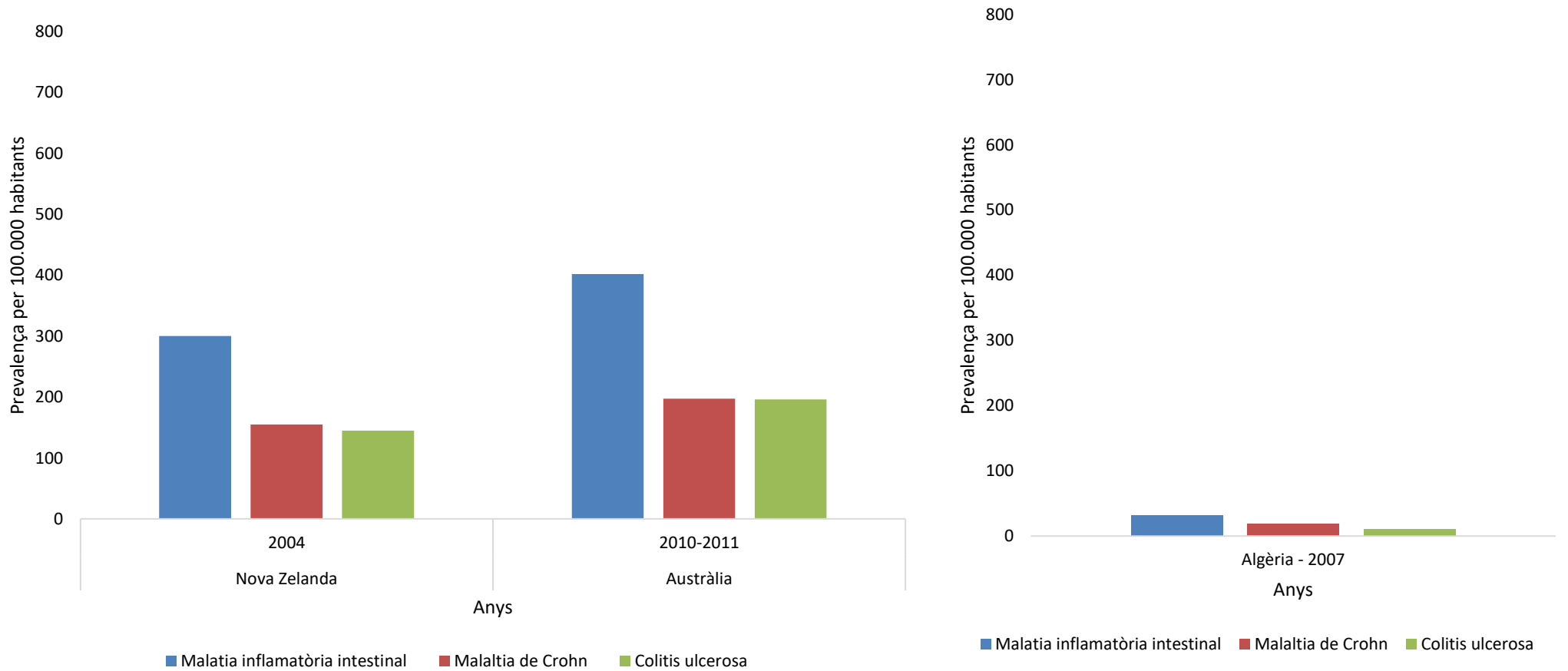
**Figura 8.** Amèrica del Nord. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



**Figura 9.** Amèrica del Sud. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.

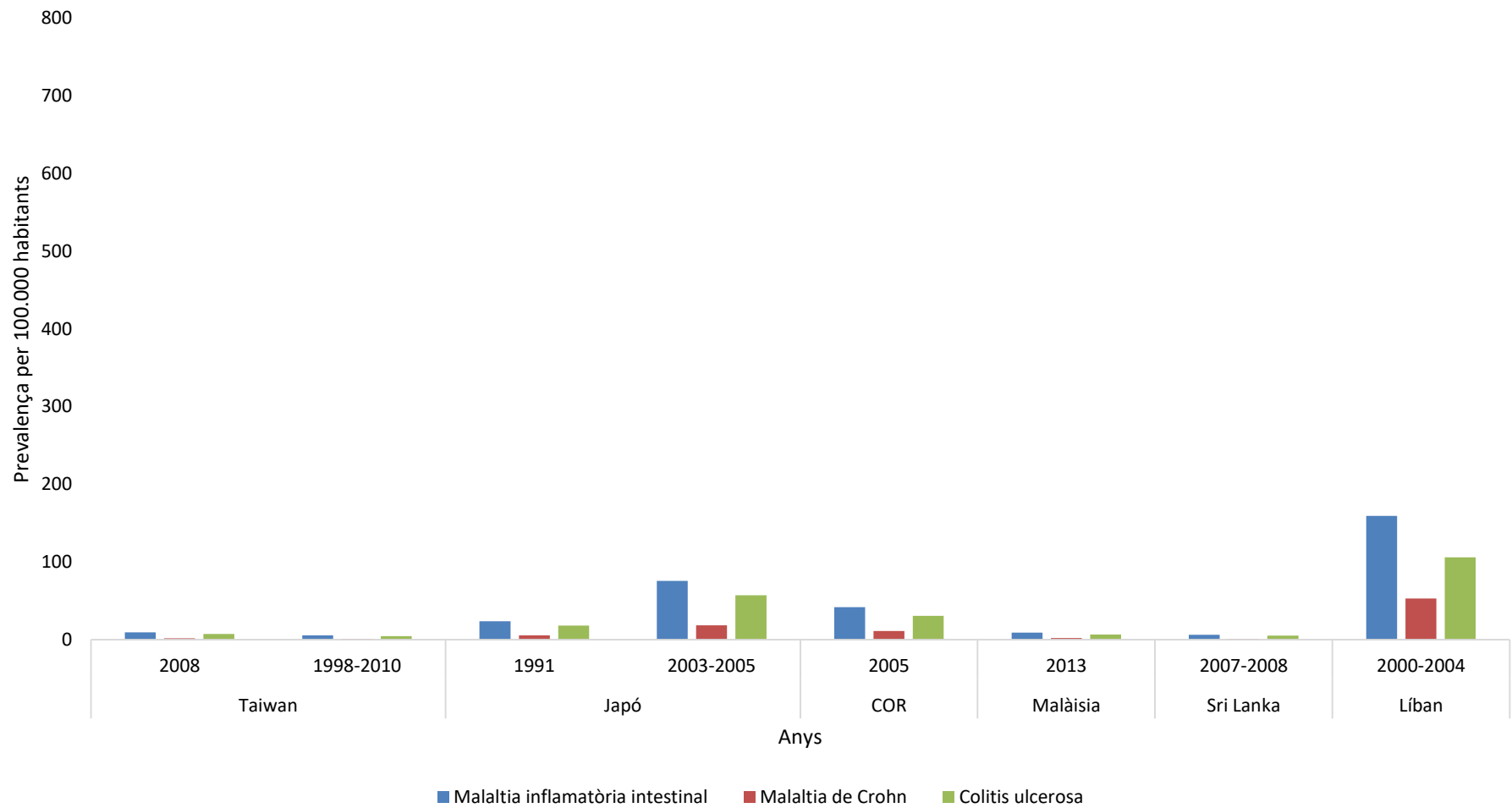


**Figura 10.** Ocèania i Àfrica. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.

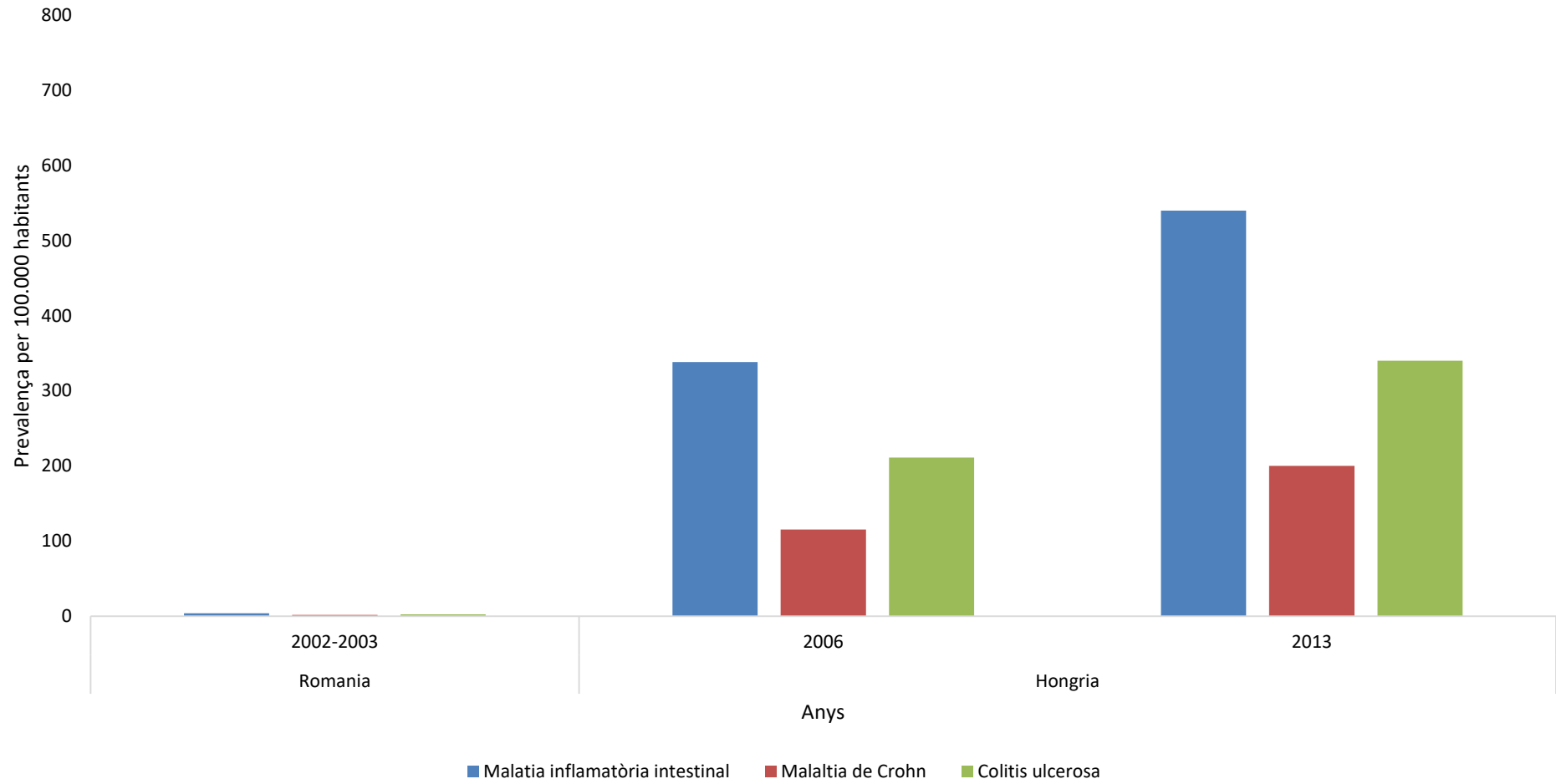




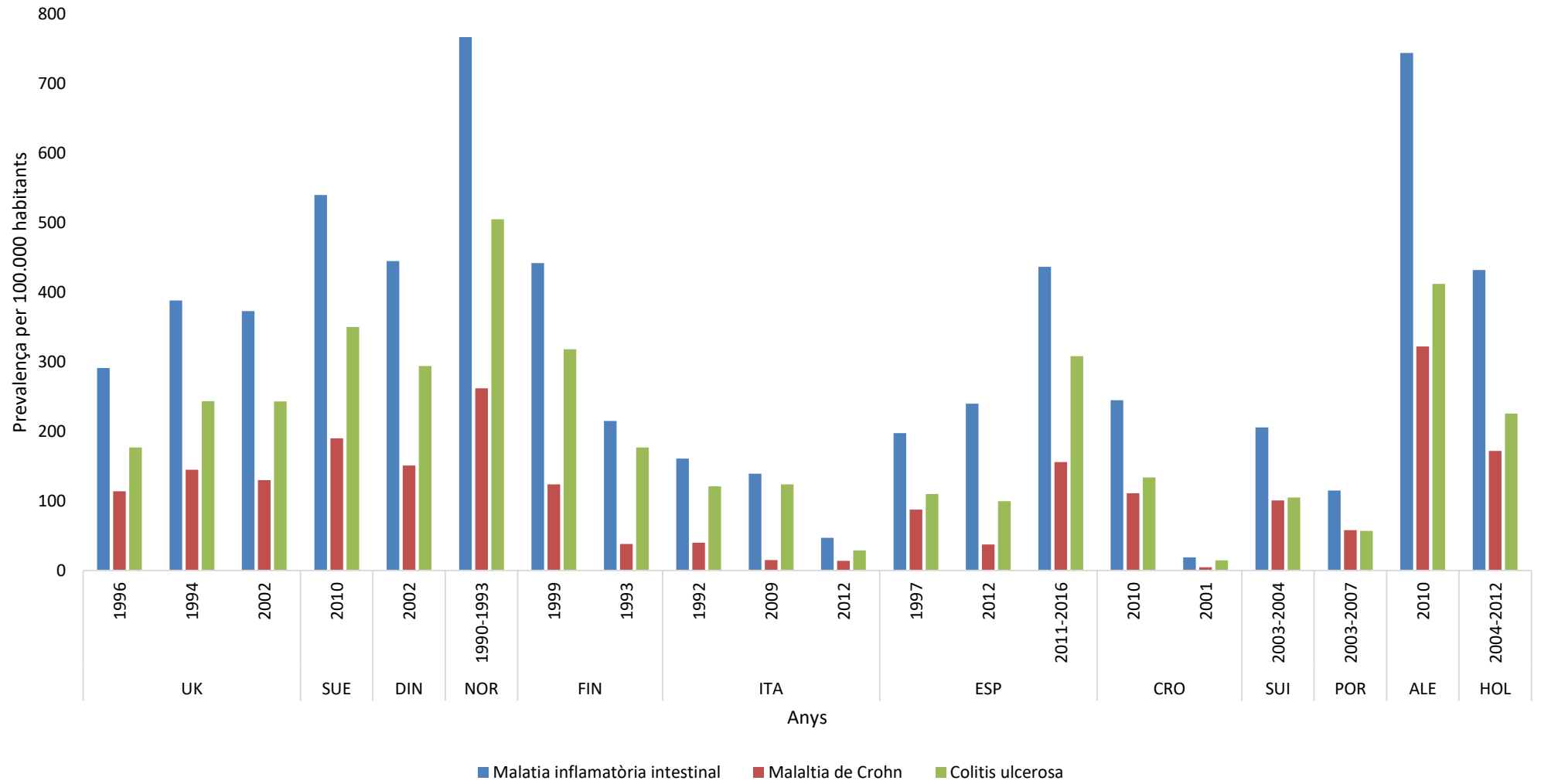
**Figura 11.** Àsia. Prevalença per 100.000 Prevalença de MII, MC i CU.



**Figura 12.** Europa Oriental. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



**Figura 13.** Europa occidental. Prevalença per 100.000 habitants de MII, MC i CU.



### 1.3. Maneig farmacològic

El tractament mèdic de la MII implica l'ús i la combinació de diferents fàrmacs en funció de la situació clínica. Els fàrmacs més utilitzats són:

- Salicilats: mesalazina oral i/o tòpica.
- Esteroides: d'acció tòpica (budesonida i beclometasona) i sistèmics (corticoides orals o endovenosos).
- Fàrmacs immunosupressors: tiopurines (azatioprina i mercaptopurina) i metotrexate.
- Fàrmacs biològics: es distingeixen els anticossos monoclonals anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab i golimumab), anticossos monoclonals anti-integrines (vedolizumab), i anticossos monoclonals anti-IL 12 i anti-IL-23 (ustekinumab) (175–181).
- Noves molècules orals: (inhibidors de la Janus Kinasas (tofacitinib).

A continuació explicarem més detalladament en el maneig farmacològic específic de la MC. El segon article de la tesis tracta sobre l'evolució recent del tractament de la MC a Catalunya.

#### 1.3.1. Tractament d'inducció

En la MC ileocecal el tractament de primera línia és la budesonida, que aconsegueix la remissió clínica en aproximadament el 50-60% dels casos (182,183). En cas de malaltia extensa o greu, necessitarem utilitzar de primera línia corticoides sistèmics -orals i/o endovenosos) que presenten una taxa de resposta de fins el 65% (184–186)- .

En cas de bona resposta clínica, avaluarem la necessitat de tractament de

manteniment amb un immunosupressor segons els factors de risc descrits anteriorment.

Després del tractament inicial, fins un 16% dels pacients desenvolupa corticodependència –pacients en els quals el tractament amb esteroides no pot reduir-se per sota dels 10 mg/dia de prednisona o els 3 mg/dia de budesonida en els 3 primers mesos de tractament, o aquells en què l'activitat de la malaltia reapareix abans dels 3 mesos de suspendre els corticoides– (187). En aquests pacients haurem d'iniciar un fàrmac immunosupressor (tiopurines o metorexate) donat que els corticoides no estan indicats com a tractament de manteniment. Cal mencionar que el metrotexate per via intramuscular es pot utilitzar com a tractament d'inducció amb una moderada efectivitat (39% de resposta .vs. 22% de resposta amb placebo, amb un NNT de 5 (188)).

En cas de corticorefractarietat –pacients que mantenen l'activitat de la MII tot i el tractament amb dosis plenes de corticoides–, el segon esglaió és el tractament biològic amb anti-TNF (influximab o adalimumab), vedolizumab o ustekinumab (179,180,189).

L'influximab presenta una taxa de resposta clínica i de remissió endoscòpia del 58% i del 29% a las 10 setmanes (190). L'adalimumab del 47% i del 27% a les 12 setmanes (175,191). El vedolizumab del 39% i del 17,9% a las 52 setmanes, (178,192). L'ustekinumab del 55% i del 25% a les 44 setmanes (176,193).

En la MC localitzada al colon, en canvi, el tractament amb budesonida no està

indicat. Els salicilats no han demostrat eficàcia, tot i així, en ocasions es poden utilitzar en un petit subgrup de pacients amb MC amb afectació exclusiva i lleu del còlon (189). El primer esglaó del tractament d'inducció són els corticoides sistèmics, seguits dels tractaments biològics en cas de corticoresistència (175–180,189).

En la MC localitzada a l'intestí prim el maneig dependrà de quin segment està afectat. En cas d'afectació ileal el maneig inicial serà igual que el de la MC ileocecal. En cas d'afectació de jejú o duodè l'algoritme de tractament d'inducció serà el mateix que la MC de colon (179,180,189).

L'algoritme que acabem de descriure és l'anomenat "step-up", que consisteix en anar augmentant el tractament de forma progressiva en funció de la resposta clínica del pacient. No obstant, recentment, ha aparegut el concepte "top-down" que promou iniciar el tractament per l'últim esglaó, és a dir un fàrmac biològic, i reduir el tractament un cop s'ha aconseguit la remissió clínica (194–197). Sembla que aquesta opció obté la remissió de forma precoç i pot canviar la història natural de la malaltia a llarg termini, però fan falta més estudis per a confirmar-ho.

El tractament de la malaltia perianal mereix una menció apart. En cas d'una fístula simple, estaria indicat el tractament amb antibiòtics durant 6-8 setmanes - metronizadol i ciprofloxací-. En cas de no presentar resposta, està indicat l'ús de tiopurines i/o anti-TNF (198). En les fístules complexes, el primer que cal fer es descartar un procés sèptic associat. En cas de detectar-se, s'ha d'iniciar

antibioteràpia junt amb drenatge quirúrgic deixant-hi col·locat un setó (199). Un cop descartat i/o controlat el procés infecciós el tractament amb anti-TNF és la primera línia de tractament amb una taxa de resposta del 36% a les 54 setmanes (200,201). El tractament combinat amb anti-TNF i tiopurines ha demostrat una major eficàcia que el tractament quirúrgic aïllat segons dades recents de l'estudi PISA (202).

### 1.3.2. Tractament de manteniment

L'objectiu del tractament no es limita a la remissió clínica. És fonamental evitar complicacions a llarg termini i la necessitat de cirurgies i/o hospitalitzacions; per aquest motiu l'objectiu del tractament serà el d'evitar nous brots de la malaltia. Un altre aspecte fonamental és millor la qualitat de vida dels pacients. Això implica no solament dissenyar un correcte tractament, sinó també tenir en compte les seves preferències i els objectius vitals.

El pilar fonamental del tractament de manteniment de la MC són els fàrmacs immunosupressors. Les tiopurines mantenen la remissió amb una d'eficàcia del 70-80% en monoteràpia (177,203,204). Malgrat això, s'ha demostrat que l'ús precoç d'azatioprina pot reduir la necessitat de cirurgia (205). El metotrexat per via intramuscular també pot està indicat com a teràpia de manteniment. L'experiència clínica amb aquest fàrmac és limitada, però els estudis mostren una eficàcia del 66% a les 40 setmanes (206), amb una taxa de curació mucosa del 30-35% a les 12 setmanes. (203,207).

L'ús de fàrmacs biològics com a tractament de manteniment ha millorat les taxes de remissió clínica i endoscòpica, reduint així la necessitat de cirurgia de la MC als assaigs clínics (208). El subanàlisi de l'estudi SONIC suggereix que l'ús de l'infliximab associat a azatioprina es correlaciona amb una menor taxa de complicacions de la MC que l'ús d'infliximab en monoteràpia (177). L'estudi ACCENT I demostra una reducció de les cirurgies a les 54 setmanes en els pacients en tractament amb infliximab respecte placebo (3% vs 7.5%,  $p=0.001$ ) (190). L'estudi CHARM va mostrar una reducció de les cirurgies en el grup tractat amb adalimumab vs placebo (0.6 vs 3.8,  $p=0.001$ ) (175). Dulai *et al.* també va observar una reducció de les cirurgies als 5 anys amb Vedolizumab (OR, 0.61; 95% CI, 0.36–0.99) (209). Finalment, Sandborn *et al.* va demostrar que el tractament amb Ustekinumab va reduir les cirurgies als dos anys un 30-50% en comparació a placebo (210).

No obstant, tot i aquests resultats, les dades de l'impacte dels biològics a la pràctica clínica són escasses i controvertides. A més, l'ús dels diferents biològics és força heterogeni entre els diferents països. De fet, és heterogeni inclús en diferents zones geogràfiques del mateix país (211–217).

En situacions refractàries a tractament pot estar indicada la cirurgia (198,218). La indicació més habitual de cirurgia en la MC són les estenosis refractàries al tractament mèdic (218). Si s'indica la cirurgia per una estenosis a l'intestí prim, la tècnica quirúrgica dependrà de l'extensió d'aquesta estenosis. En cas d'estenosis curtes (<10cm) la tècnica quirúrgica d'elecció serà l'estricturoplasta, i en cas d'estenosis llargues la tècnica d'elecció és la resecció del segment



afectat amb anastomosis termino-terminal (219–221). Si l'estenosis està localitzada al colon es pot realitzar una dilatació endoscòpica (222,223) i, en cas de fracàs, cirurgia amb resecció del segment de colon afectat amb anastomosi termino-terminal (224,225).

#### **1.4. Història natural de la MC**

La MC es localitza a nivell ileocecal en el 35-45% dels casos. En el 30% està limitada a l'intestí prim – en concret a nivell de l'ili terminal-. En el 20% limitada al colon, i en menys del 5% la MC es localitza únicament al tracte digestiu superior (129). En el moment del diagnòstic, entre el 56-81% presentaran un patró inflamatori (o no estenosant ni penetrant), el 5-24% un patró estenosant i el 4-23% un patró penetrant (227–229).

La MC presenta un curs variable, amb alternança de períodes de remissió i brots d'activitat. La localització de la malaltia es manté generalment estable al llarg del temps, a diferència de la CU -on la malaltia pot progressar d'una proctitis a una proctosigmoiditis i/o a una pancolitis- (230). No sempre hi ha una bona correlació entre la presència de símptomes i l'activitat inflamatòria a la mucosa intestinal (226), podent existir inflamació subclínica durant els períodes de remissió. Aquest fenomen és l'origen de nous brots de la malaltia i de les complicacions de la MC -estenosis, fístules i/o abscessos- (231).

Els factors de risc que s'associen a una major gravetat són la afectació ileal o ileocòlica, afectació extensa d'intestí prim o tracte digestiu alt, malaltia perianal, presència d'estenosis o malaltia penetrant, edat jove (<40 anys), i tabaquisme

actiu (aquest, és el factor de risc més important en la recurrència postquirúrgica).

La gravetat de la malaltia es pot avaluar amb la Classificació de CDAI (232), que combina diferents paràmetres clínics i analítica (taula 13)

**Taula 13.** Índex de CDAI (232). Una puntuació < 150 indica remissió clínica, 151-230 malaltia lleu, 231-450 malaltia moderada i > 450 una malaltia severa

Variable	Descripció	Puntuació	Multiplicador
Número de deposicions líquides	Últims 7 dies		x2
Dolor abdominal	Últims 7 dies	0= cap 1= lleu 2= moderat 3= greu	x5
Estat general	Últims 7 dies	0= generalment bé 1= Una mica malament 2= malament 3= molt malament 4= terrible	x7
Complicacions extraintestinals	Número de complicacions	Artritis o artàlgia; iritis o uveïtis; eritema nodós; pioderma gangrenós; aftes; fissura anal, fístula	x20

		perianal, abscess, febre > 37.8°C	
Fàrmacs antidiarreics	Últims 7 dies	0= no 1= si	x30
Massa abdominal		0= no 2 = possible 5 = segura	x10
Hematòcrit	Esperat – observat	Home: 47 – observat Dona: 42 - observat	x6
Pes	Ideal/observat	[1-(ideal/observat)] x 100	x1

Estudis recents mostren dades contradictòries respecte la tendència de l'hospitalització i la tendència de la cirurgia al llarg dels anys, i més des de la introducció dels fàrmacs biològics (233–237). La taxa anual d'hospitalització descrita per la MC pot arribar a ser del 20% i fins un 50% dels pacients pot requerir tractament quirúrgic als 10 anys del diagnòstic segons dades d'estudis poblacionals publicades per Baumgart *et al.* al 2012 i per Golovics *et al.* al 2014 (238,239).

El tractament quirúrgic no és curatiu. Un de cada dos pacients presenten recurrència clínica postquirúrgica i quatre de cada cinc presenta recurrència endoscòpica després de la cirurgia (240). Així doncs, un de cada tres pacients pot requerir múltiples cirurgies. Fins a 14 de cada 100 pacients amb MC greu pot requerir un estoma permanent (241). Aquest alt risc quirúrgic pot arribar a

causar un síndrome d'intestí curt com a complicació, podent requerir de nutrició parenteral domiciliaria (242).



## **2. HIPÒTESIS**

Les hipòtesis de les quals vam partir per a la realització de la present tesi doctoral van ser les següents:

1. Hi ha pocs estudis que descriguin la prevalença, la incidència i la mortalitat poblacional de la MII a Catalunya i són discordants entre ells.
2. Les dades sobre la historia natural i l'evolució de la MC descrites a la literatura presenten una elevada variabilitat que sembla dependre de la població i l'àrea geogràfica estudiada.
3. Les dades epidemiològiques recollides poden ser útils per conèixer l'estat actual de la malaltia a Catalunya i predir la seva evolució. Aquestes dades seran fonamentals per establir una planificació sanitària adequada.



### **3. OBJECTIUS**

L'objectiu general dels dos estudis que conformen aquesta tesi va ser estudiar l'estat epidemiològic de la MII a Catalunya.

En el primer estudi, l'objectiu va ser estudiar la prevalença, la incidència i la mortalitat de la CU i de la MC a Catalunya entre el 2011 i el 2016.

El segon estudi, en canvi, es va centrar únicament la MC. L'objectiu va ser descriure l'evolució dels diferents tractaments utilitzats per la malaltia de Crohn a Catalunya entre els anys 2011 i 2017.

Com a objectiu secundari, es va avaluar la necessitat de cirurgia i la necessitat d'hospitalització dels pacients amb MC. També es va estudiar si existia correlació entre la tendència evolutiva dels tractaments i la necessitat de cirurgia o hospitalització.

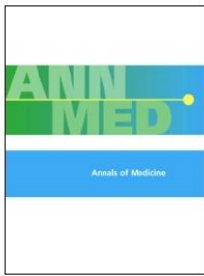




## 4. COMPENDI DE PUBLICACIONS

### 4.1. 1r article:

- Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, Villoria A, Calvet X. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med*. 2018 Nov;50(7):613-619. doi: 10.1080/07853890.2018.1523550. Epub 2018 Nov 19.




## Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis


Eduard Brunet, Cristina Roig-Ramos, Emili Vela, Montserrat Clèries, Luigi Melcarne, Albert Villòria, Caridad Pontes & Xavier Calvet

To cite this article: Eduard Brunet, Cristina Roig-Ramos, Emili Vela, Montserrat Clèries, Luigi Melcarne, Albert Villòria, Caridad Pontes & Xavier Calvet (2018): Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis, *Annals of Medicine*, DOI: [10.1080/07853890.2018.1523550](https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1523550)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1523550>

 View supplementary material [↗](#)

 Accepted author version posted online: 24 Sep 2018.  
Published online: 19 Nov 2018.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 18

 View Crossmark data [↗](#)

 Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

## Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis

Eduard Brunet<sup>a\*</sup> , Cristina Roig-Ramos<sup>a\*</sup>, Emili Vela<sup>b</sup>, Montserrat Clèries<sup>b</sup>, Luigi Melcarne<sup>a</sup> , Albert Villòria<sup>a,c,d</sup> , Caridad Pontes<sup>e,f</sup> and Xavier Calvet<sup>a,c,d</sup> 

<sup>a</sup>Servei Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Spain; <sup>b</sup>Unitat d'Informació i Coneixement. Servei Català de la Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; <sup>d</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; <sup>e</sup>Àrea del Medicament. Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain; <sup>f</sup>Departament de Farmacologia, de terapèutica i de Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

### ABSTRACT

**Introduction:** Few recent data on the epidemiology of inflammatory bowel disease (IBD) are available, especially in Southern Europe.

**Aim:** To evaluate the prevalence, incidence and mortality of IBD in Catalonia during the period 2011–2016.

**Material and methods:** Data on the prevalence, incidence and mortality of IBD were obtained from the Catalan Health Surveillance System (CHSS). Crude incidence and prevalence rates were calculated for all the Catalan population. Trends in age-sex-adjusted rates were also estimated, and logistic regression was used to calculate the adjusted mortality odds ratio (OR). Data for Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) were analyzed separately.

**Results:** The prevalence per 100,000 inhabitants in 2016 was 353.9 for UC and 191.4 for CD. The total number of IBD patients rose from 29543 in 2011 to 40614 in 2016. IBD was associated with significantly elevated adjusted mortality ratios: 1.28 (95% CI: 1.6–1.4) for UC and 1.85 (95% CI: 1.62–2.12) for CD.

**Conclusions:** IBD prevalence is very high and is increasing rapidly in Catalonia. Both CD and UC are associated with significantly higher mortality rates.

### ARTICLE HISTORY

Received 13 May 2018  
Revised 29 August 2018  
Accepted 6 September 2018

### KEYWORDS

Epidemiology; incidence; prevalence; mortality; inflammatory bowel diseases

### KEY MESSAGE



- Crohn disease and ulcerative colitis present a small but significant increase in mortality compared to non-inflammatory bowel disease.
- The prevalence of inflammatory bowel disease is increasing rapidly in Catalonia.
- Data on prevalence and incidence suggest that the number of patients may double in approximately 10 years.

## Introduction


Inflammatory bowel disease (IBD) includes two chronic intestinal disorders causing inflammation of the gastrointestinal tract: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [1]. IBD affects more than five million people worldwide and is considered a global disease with progressively increasing incidence and prevalence. The distribution of the disease is not homogeneous: the highest incidence and prevalence are found in Western Europe and North America, and these rates are rising all over the world [2–8]. The most recent reports suggest that the incidence seems

to be stabilizing in Westernized countries [9]. However, data on the epidemiology of the disease are limited in many geographical areas, among them southern Europe.

UC patients are mostly diagnosed between the third and fourth decades of life, and those with CD some 5–10 years before, although both diseases may appear at any time during the lifespan [3]. IBD thus mainly affects young patients, impairing their personal and work development, and representing a high burden on the health system and on society. A thorough knowledge of the epidemiology of IBD is essential for

**CONTACT** Xavier Calvet  xcalvet@tauli.cat  Servei de Malalties Digestives, Hospital de Sabadell, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd - Instituto de Salud Carlos III, Parc Taulí, 1. 08208 Sabadell (Barcelona), Spain

\*Both authors contributed equally to this work.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

managing and planning the distribution of health system resources [4].

Few recent epidemiological data on IBD are available. Furthermore, most of the studies performed provide data only the incidence of the disease, and so information on its prevalence is scarce [3–5]. Recently, the Catalan Health Service (CatSalut) created the Catalan Health Surveillance System (CHSS) database, a population-based health register with data on more than seven million people. The CHSS offers an excellent opportunity to gain insights into the epidemiology of IBD.

The aim of the present study is to describe the incidence, prevalence and mortality of IBD in Catalonia during the period 2011–2016.

### Material and methods

The creation of the CHSS database by CatSalut represents an excellent opportunity for compiling high-quality data. CatSalut provides universal public health coverage to all residents in Catalonia. Since 2011, the CHSS has compiled detailed information on the healthcare assistance provided to the population of Catalonia (7,553,650 inhabitants in 2012) [10]. This population register records information on the care provided at all public health centers in Catalonia including hospitalization, primary care, specialized nursing centers and mental health care. It contains diagnostic information according to a Minimum Basic Data Set, based on the ICD-9-CM classification. The register also provides information on pharmacy prescriptions, outpatient visits, ambulatory rehabilitation, and many other patient services. It includes an automated validation system, and regular external audits are carried out.

So the CHSS provides carefully monitored population-based health data on the morbidity and mortality of more than 7.5 million people in southern Europe. We used ICD-9-CM classification codes for UC and CD to detect IBD (the list of ICD-9-CM codes used is displayed in [supplementary table S1](#)). We applied this system because it was the one used by all the Health Care Systems until 2017 when it was substituted by ICD-10. The suffix “CM” in the ICD-9 classification means “clinical modification”, and this is the system used to record patient morbidity in the hospital discharge report; by contrast, ICD-9 without the suffix “CM” is the system used to report mortality. The study used retrospective de-identified data from an administrative database.

### Statistical analysis

Numbers of new and prevalent cases were obtained from the CHSS, while the reference population for the calculation of incidence and prevalence rates was the population of Catalonia provided by the IDESCAT [11] and expressed per 100,000 inhabitants.

New cases of IBD were defined as patients residing in Catalonia who were diagnosed with IBD for the first time during the year in question, and whose diagnosis was reported to the CHSS (by hospitals, primary care medical centers, emergency centers, etc.). Prevalent cases were defined as the total number of patients with IBD, residing in Catalonia and alive on December 31 of each year, and also in relation to the total Catalan population.

The crude mortality rates are expressed per 1000 patients and are calculated both by age groups and overall. Causes of death are not explicitly recorded in the database and so could not be determined in this study.

Finally, for the year 2016, the probability of dying in the three populations (CD, UC and No IBD) adjusted for age, sex and level of income was calculated by logistic regression. This analysis excluded patients aged under 15. Age was introduced as a categorical variable (15–44, 45–64, 65–74, 75–84 and >84 years) and the level of income was obtained individually based on the level of pharmaceutical co-payment in the Social Security System [12].

### Ethical issues

The study used retrospective de-identified data from the CatSalut administrative database. As no personal data were available to the investigators, it was not necessary to obtain informed consent from the patients. According to Spanish legislation ethics committee approval is not required for retrospective anonymized big-data studies. However, as requested by the journal, the study was revised and approved by the local ethics committee of the Hospital Universitari Parc Taulí in Sabadell (CEIC 2018/518) on 13 February 2018. The study only reviewed anonymized epidemiological data. As no medical intervention was performed, it complies with ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

The study was performed in accordance with the STROBE statement for reporting observational studies in Epidemiology [13].



## Results

### Patients' characteristics

Male/female and age distributions of patients are shown in Figure 1. Mean age at the moment of the analysis was 43.5 years for CD and 51.2 years for UC in 2011; it then increased slowly and steadily until 2016 (Figure 2).

### Prevalence and incidence

The number of IBD cases rose from 29,543 in 2011 to 40,614 in 2016 (Table 1). Of these, approximately two-thirds were UC and the remainder CD. Global UC prevalence in Catalonia was 268.4 per 100,000 inhabitants in 2011, increasing to 353.9 in 2016. The corresponding figures for CD were 125.5 in 2011 and 191.4 in 2016 (Table 1).

The total number of IBD patients increased notably over the 2011–2016 period. Specifically, there were 6229 more UC patients, a rise of 37% in six years. In CD there was an increase of 4842 cases between 2011 and 2016, a rise of 51.5% (Table 1). Between 2011 and 2016, 16,264 additional IBD cases were recorded. The average incidence over this six-year period was 36.3 new cases of IBD per 100,000 inhabitants per year: 21.6 UC and 14.7 CD.

### Mortality

Figure 3 and supplementary table S2 show the 2016 mortality rates detailed by age. The table shows that mortality increased at all ages, although mortality below the fourth decade of life was very low. The age- and sex-adjusted odds ratio (OR) of death due to IBD was significantly higher both for patients with CD

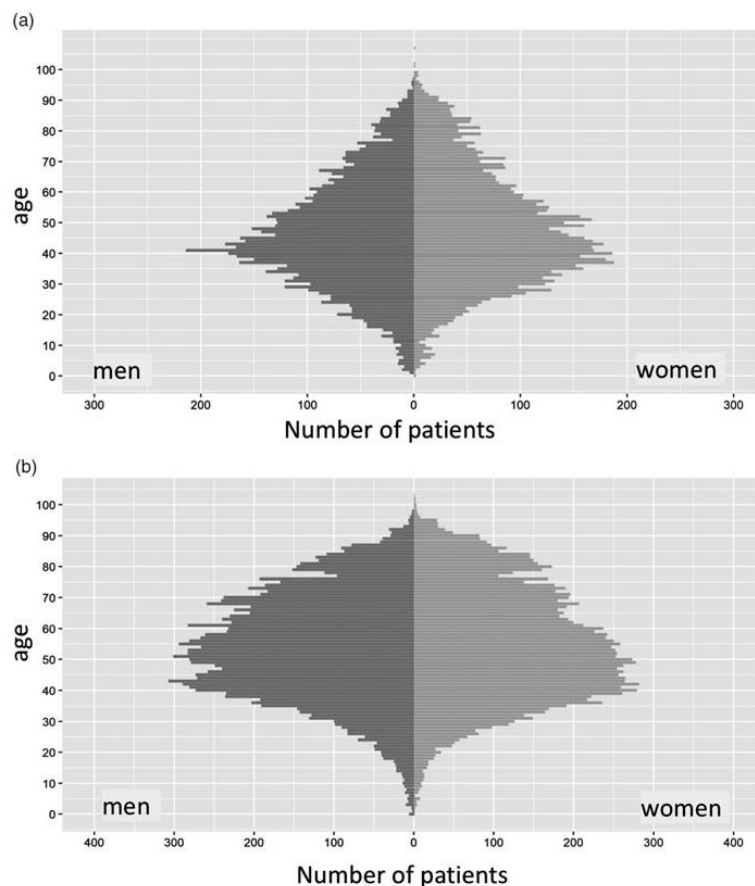


Figure 1. Age and sex distribution of IBD in Catalonia 2016. (a) Crohn's disease. (b) Ulcerative colitis.

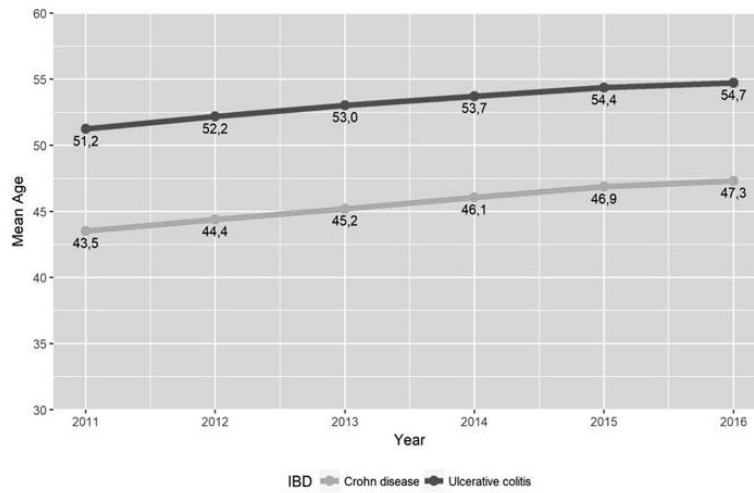


Figure 2. Mean age of IBD patients from 2011 to 2016.

Table 1. Incidence, prevalence and mortality for UC, CD and IBD. Incidence and prevalence are expressed per 100,000 inhabitants and mortality per 1,000 patients.

	2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	n	Rate	n	Rate	n	Rate	N	Rate	n	Rate	n	Rate
<b>UC</b>												
Incidence	1340	17.9	1160	15.4	1432	19.2	1973	26.5	1908	25.7	1881	25.3
Prevalence	20,132	268.4	20,966	279	22,020	294.4	23,577	317.2	24,992	336.6	26,361	354
Mortality	317	15.7	326	15.5	379	17.2	415	17.6	493	19.7	512	19.4
<b>CD</b>												
Incidence	803	10.7	683	9.1	1022	13.7	1317	17.7	1375	18.5	1370	18.4
Prevalence	9,411	125.4	9,960	132.5	10,842	145.0	11,976	161.1	13,127	176.8	14,253	191.4
Mortality	118	12.5	134	13.4	140	12.9	183	15.3	225	17.1	243	17.0
<b>IBD</b>												
Incidence	2143	28.6	1843	24.5	2454	32.8	3290	44.3	3283	44.2	3251	43.6
Prevalence	29,543	393.8	30,926	411.5	32,862	439.4	35,553	478.3	38,119	513.4	40,614	545.3
Mortality	435	14.7	460	14.9	519	15.8	598	16.8	718	18.8	755	18.6
Population of Catalonia	7,501,833		7,515,398		7,478,968		7,433,894		7,424,754		7,448,332	

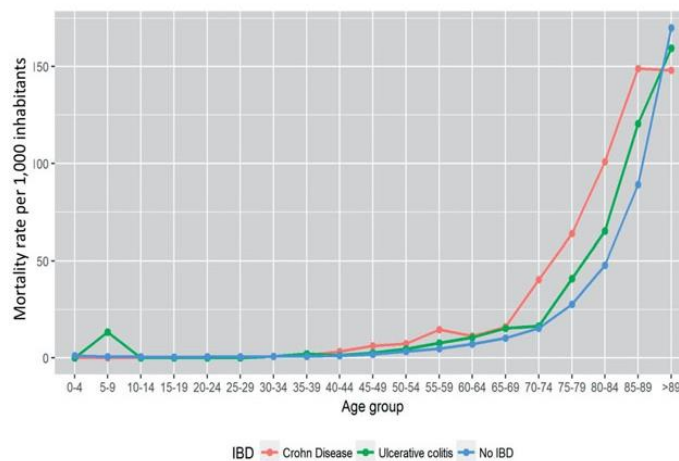


Figure 3. Mortality in UC, CD and non-IBD individuals according to the age group.

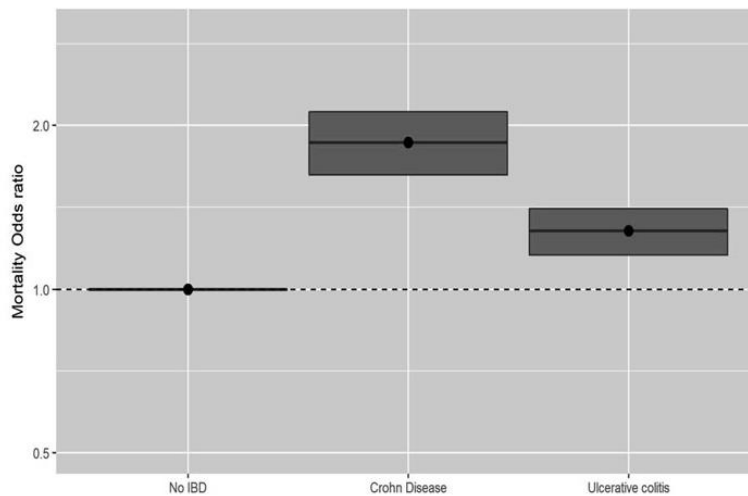


Figure 4. Standardized mortality rates for CD and UC (reference, non-IBD).

(RR: 1.62; 95% CI: 1.393–1.898) and for patients with UC (RR: 1.22; 95%CI: 1.106–1.358) (Figure 4).

## Discussion

The results of the present study suggest that the prevalence of IBD may be increasing rapidly in Catalonia. The prevalence rates for UC are among the highest in Europe, which range between 4.9 and 505 per 100,000 inhabitants. In fact, the prevalence observed in Catalonia in 2016 (353.9 per 100,000 inhabitants) is higher than the maximum figures observed in the US (248.6) and are comparable to those in northern European countries and the UK [4,11,12]. The prevalence of CD (191.4) is also similar to that reported in northern Europe, being slightly lower than the maximum observed in North America (318) [8,14,15]. Comparing the current data with previous Spanish studies [7,14,16–21], the prevalence of both UC and CD in Catalonia is considerably higher; indeed, a 37% increase was observed in only six years. As IBD mortality is low and the disease is generally diagnosed in young patients, our data suggest that the number of IBD patients may double in ten years.

A second notable finding is the confirmation that both CD and UC increase the risk of death slightly with respect to the general population. Although it is widely accepted that CD may increase mortality, the data on UC are controversial; some reviews report a significant increase [22] whereas others find no differences in mortality with regard to the general population [3,7,23]. Interestingly, the relative risk observed

(OR:1.22) was very similar to the figures presented in the recent meta-analysis by Bewtra et al. [22], which provided the first report of a slight but significant increase in the risk of death in UC patients. This increase in mortality in IBD – and especially in UC – needs to be confirmed in future studies.

A major strength of the study is that the information analyzed was obtained from a population-based register including the entire population of Catalonia, which amounts to more than 7.5 million people. Though the quality of diagnostic labeling is a concern in any database, the data provided in the register are of very high quality because diagnoses are used for administrative as well as for clinical purposes. Hospital CMBD diagnoses are checked at every discharge since hospital reimbursement is in part related to diagnostic complexity. Furthermore, the diagnoses recorded are also periodically monitored by the CatSalut. An additional strength of our study is that, unlike most previous Spanish epidemiological studies of IBD which have focused predominantly on the incidence of the disease, we also report prevalence and mortality data.

The study also has several limitations. First, the database only includes patients who enter the public health system; so, it is possible that patients with milder disease did not contact the public system and therefore were not counted. However, as IBD is a chronic disease and both pharmacological and non-pharmacological treatments are relatively expensive, most patients require financial support from the public system at some stage of the disease. As a result, a significant proportion of patients diagnosed at private



practices would have contacted the public system for drug reimbursement at some point. It is true, however, that we may have underestimated the prevalence of mild IBD cases; if so, the incidence and prevalence of IBD in Catalonia may be even higher than reported in our study. A further limitation that should be emphasized is that incidence has only been approximated indirectly by estimating the new cases recorded every year, as the database does not have a specific label for marking new or incident cases. The rise in incident cases observed over the period could, therefore, be related, in part, to improvements in screening and diagnosis, to better compliance with coding and recording patient information, or to an increase in the number of patients using the public national health system because of the subsidies provided for the relatively expensive IBD treatments. However, although these biases cannot be totally ruled out, incidence and prevalence data seem to be consistent and no large variations in incidence rates were found from one year to another. Thus, our data reliably indicate an increase in the disease burden and in fact, a prospective Spanish study is currently underway to see whether these very high incidence rates are confirmed.

As stated, our data predict a marked increase in the number of IBD patients in the near future. As the increase in the prevalence of IBD will be accompanied by the aging of the current IBD patients, care providers will need to adapt the current organization to meet their likely future needs.

In conclusion, our study shows that the prevalence of IBD is increasing rapidly in Catalonia. Data on prevalence and incidence suggest that the number of patients may double in approximately 10 years. The study also shows that both CD and UC present a small but significant increase in mortality compared to the non-IBD population.

### Acknowledgements

We thank Michael Maudsley for his help with the English.

### Disclosure statement

Xavier Calvet has received grants for research from Abott, MSD, Vifor fees for advisory boards from Abott, MSD, Takeda and Vifor and has given lectures for Abott, MSD, Takeda, Shire and Allergan.

Albert Villoria has served as a speaker and consultant from MSD and Abbvie. Eduard Brunet, Cristina Roig, Emili Vela, Montserrat Clèries, Luigi Melcarne and Caridad Pontes have not conflicts of interest.

### Funding

This was partially funded by Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (SGR01500) and CIBERehd.

### ORCID

Eduard Brunet  <http://orcid.org/0000-0001-8661-0608>  
Luigi Melcarne  <http://orcid.org/0000-0002-9718-9692>  
Albert Villoria  <http://orcid.org/0000-0002-1201-0500>  
Xavier Calvet  <http://orcid.org/0000-0002-6278-9663>

### References

- [1] Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066–2078.
- [2] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-315568
- [3] Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:942–951.
- [4] Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322–337.
- [5] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol*. 2012;142:46–54.e42.
- [6] Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1266–1280.
- [7] Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol*. 2017;152:313–321.e2.
- [8] Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:9–20.
- [9] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390:2769–2778.
- [10] Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1132–1140.
- [11] Population on 1 January. Provinces. IDESCAT: Web de la estadística oficial de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Institut de Estadística de Catalunya. 2016. Available from: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=es>
- [12] Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Desigualtats Socioeconòmiques en la Salut i la Utilització de Serveis Sanitaris Públics en la Població de Catalunya. Observatori Sobre Els Efectes de la Crisi en la Salut de la Població. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

- [13] Von Elm E, Altman DG, Egger M, STROBE Initiative, et al. The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4:e296–e297.
- [14] Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:228–235.
- [15] Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo a, et al. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica: estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). España. *An Med Interna (Madrid).* 2003; 20:3–9.
- [16] Fernández A, Hernández, Martínez-Ares D, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:534–540.
- [17] Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63:588–597.
- [18] Garrido a, Martínez MJ, Ortega J. a, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:687–691.
- [19] Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Jesús Burusco Paternain M, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:111–116.
- [20] López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:768–772.
- [21] Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1399–1407.
- [22] Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, et al. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:599–613.
- [23] Jess T, Gomborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:609–617.

## Supplementary files.

### Supplementary table S1. ICD-9- Diagnoses

<b>555</b>	<b>CD</b>
5550	Small bowel regional enteritis. Crohn's disease of duodenum, ileum, jejunum; ileitis: regional, segmental, terminal
5551	Large bowel regional enteritis. Crohn's disease of colon, large bowel, rectum; granulomatous, regional or transmural colitis: granulomatous, regional, transmural
5552	Small and large bowel regional enteritis. Ileo-colitis regional
5559	Regional enteritis unspecified. Crohn's disease NOS, regional enteritis NOS
<b>556</b>	<b>Ulcerative colitis</b>
5560	Ulcerative enterocolitis (chronic)
5561	Ulcerative ileo-colitis (chronic)
5562	Ulcerative proctitis (chronic)
5563	Ulcerative proctosigmoiditis (chronic)
5564	Colonic pseudopolyposis
5565	Ulcerative colitis (chronic) left-sided
5566	Ulcerative colitis (chronic) generalized. Pancolitis
5568	Other ulcerative colitis
5569	Ulcerative colitis + unspecified. Ulcerative enteritis NOS

**Supplementary Table S2. Mortality rates according to age group.**

Age group	Population			Deaths			Mortality rates x 1,000 population		
	CD	UC	No IBD	CD	UC	No IBD	CD	UC	No IBD
0-4	61	39	360979	0	0	446	0.0	0.0	1.2
5-9	139	75	422805	0	1	275	0.0	13.3	0.7
10-14	168	119	404940	0	0	283	0.0	0.0	0.7
15-19	372	194	362949	0	0	162	0.0	0.0	0.4
20-24	606	363	354245	0	0	221	0.0	0.0	0.6
25-29	961	695	399173	0	0	273	0.0	0.0	0.7
30-34	1223	1154	493321	1	1	398	0.8	0.9	0.8
35-39	1564	1879	635111	2	4	536	1.3	2.1	0.8
40-44	1764	2394	672979	6	3	825	3.4	1.3	1.2
45-49	1457	2291	602514	9	6	1154	6.2	2.6	1.9
50-54	1361	2396	546651	10	11	1780	7.3	4.6	3.3
55-59	1095	2336	484631	16	18	2279	14.6	7.7	4.7
60-64	878	2073	417899	10	22	3000	11.4	10.6	7.2
65-69	751	1961	381369	12	30	3899	16.0	15.3	10.2
70-74	668	1824	326015	27	30	4984	40.4	16.4	15.3
75-79	469	1371	241655	30	56	6672	64.0	40.8	27.6
80-84	476	1413	235323	48	92	11244	100.8	65.1	47.8
85-89	322	880	159402	48	106	14213	149.1	120.5	89.2
>89	162	470	98139	24	75	16693	148.1	159.6	170.1



#### 4.2.2n Article

- Brunet E, Vela E, Melcarne L, Clèries M, Pontes C, Llovet LP, García-Iglesias P, Gallach M, Villoria A, Vergara M, Calvet X. Time trends of crohn's disease in catalonia from 2011 to 2017. increasing use of biologics correlates with a reduced need for surgery. J Clin Med. 2020 Sep 8;9(9):E2896. doi: 10.3390/jcm9092896.

Article

# Time Trends of Crohn's Disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing Use of Biologics Correlates with a Reduced Need for Surgery

Eduard Brunet <sup>1,2,†</sup> , Emili Vela <sup>3,†</sup>, Luigi Melcarne <sup>1</sup> , Montserrat Clèries <sup>3</sup>, Caridad Pontes <sup>4,5</sup>, Laura Patricia Llovet <sup>1</sup>, Pilar García-Iglesias <sup>1,6</sup>, Marta Gallach <sup>1</sup>, Albert Villòria <sup>1,2,6</sup>, Mercedes Vergara <sup>1,2,6</sup> and Xavier Calvet <sup>1,2,6,\*</sup> 

<sup>1</sup> Servei Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, 08208 Sabadell, Spain; eduardbrunet91@gmail.com (E.B.); lmelcarne@tauli.cat (L.M.); lplovet@tauli.cat (L.P.L.); Pgarciat@tauli.cat (P.G.-I.); martagmgm@gmail.com (M.G.); avilloria@tauli.cat (A.V.); mvergara@tauli.cat (M.V.)

<sup>2</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

<sup>3</sup> Unitat d'Informació i Coneixement, Servei Català de la Salut, Generalitat de Catalunya, 08002 Barcelona, Spain; evela@catsalut.cat (E.V.); mcleries@catsalut.cat (M.C.)

<sup>4</sup> Àrea del Medicament, Servei Català de la Salut, 08002 Barcelona, Spain; caridad.pontes@uab.cat

<sup>5</sup> Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

<sup>6</sup> CIBERehd Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

\* Correspondence: xcalvet@tauli.cat; Tel.: +34-(937)-231-010; Fax: +34-(937)-160-646

† Both authors contributed equally to this study.

Received: 28 July 2020; Accepted: 3 September 2020; Published: 8 September 2020



**Abstract:** Background and Aims: Data from clinical trials suggest that biological drugs may improve the outcomes in Crohn's disease (CD) by reducing the need for surgery or hospitalization. The aim of this study is to evaluate the time-trends of the use of biological drugs and other treatments for CD, and its relationship with outcomes in Catalonia. Materials and Methods: All patients with CD included in the Catalan Health Surveillance System (containing data on a population of more than 7.5 million) from 2011 to 2017 were identified. The exposures to different treatments for inflammatory bowel disease were retrieved from electronic invoicing records. Results: Between 2011 and 2017, the use of salicylates, corticosteroids and immunosuppressive treatment fell from 28.8% to 17.1%, 15.8% to 13.7%, and 32.9% to 29.6%, respectively ( $p < 0.001$ ). Biological treatment use rose from 15.0% to 18.7% ( $p < 0.001$ ). Ostomy rates per 1000 patients/year fell from 13.2 in 2011 to 9.8 in 2017 ( $p = 0.003$ ), and surgical resection rates from 24.1 to 18.0 ( $p < 0.001$ ). The rate of CD-related hospitalizations per 1000 patients/year also fell, from 92.7 to 72.2 ( $p < 0.001$ ). Conclusions: Biological drug use rose from 15.0% to 18.7% between 2011 and 2017. During this period, we observed an improvement in the outcomes of CD patients.

**Keywords:** epidemiology; inflammatory bowel disease; Crohn's disease

## 1. Introduction

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) that causes gastrointestinal tract inflammation [1]. Its prevalence and incidence are increasing: currently, its prevalence ranges between 28 and 322 per 100,000 inhabitants in Western Europe. The incidence and prevalence are especially high in Western Europe and North America [2–4].

CD has a variable clinical course, with the alternation of periods of remission and flares of active disease. The annual hospitalization rate approaches 20%; furthermore, about 50% of patients require



surgery within 10 years of diagnosis [5]. Biological treatment (anti-tumor necrosis factor, anti-integrin and anti-interleukin 12/23) has changed the management of IBD, improving clinical and endoscopic remission rates [6] and reducing the need for surgery in clinical trials. The subanalysis of the SONIC trial suggested that the use of infliximab plus azathioprine correlated with fewer disease complications and fewer surgical procedures [7]. The ACCENT I trial and the CHARM trial showed a reduction in surgical procedures in the groups treated with infliximab and with adalimumab when compared to the groups receiving placebo [8,9]. Finally, Sandborn et al. recently showed that treatment with ustekinumab reduced surgery rates at two years by 30%–50% compared to placebo [10]. However, the data on the effects of biological drugs on outcomes in clinical practice are limited and controversial [11–15].

The primary aim of the present study was to trace the time-trends of the use of different CD treatments (and especially biologics) in Catalonia from 2011 to 2017 and to evaluate its correlation with disease outcomes such as surgery and hospitalization.

## 2. Material and Methods

All patients with CD included in the Catalan Health Surveillance System (CHSS) [16] between 2011 and 2017 were identified, according to their ICD-9-CM codes (the list of ICD-9 codes used is appended as Supplementary Table S1). The CHSS is a population-based healthcare register including data on more than 7.5 million individuals. The CHSS database has a unique personal identification number. The database and the baseline patients' data have been described in detail in previous articles [17].

The exposures to different IBD treatments were retrieved from the electronic invoicing records for the same period. IBD treatments included biological drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab), immunosuppressive agents (azathioprine, 6-mercaptopurine and methotrexate), corticosteroids and salicylates. A patient was considered to have received a particular biological drug during a specific year if at least one prescription of the biologic was dispensed during this period. The list of active principles of the treatments studied is appended as Supplementary Table S2.

Data on the number of surgical procedures and the hospitalization rate of CD patients (scheduled and unscheduled) were also obtained from the CHSS and expressed both per 1000 patients/year and per 100,000 inhabitants. All-cause hospitalization was analyzed. Hospitalization related to CD, infections or neoplasms was also evaluated. ICD-9-CM codes for the different surgical procedures are detailed in Supplementary Table S3.

### 2.1. Statistical Methods

To calculate the annual rate per patient/year for surgical procedures and for the drugs used, we estimated the time at risk for each patient in each of the periods. Exposure periods were initiated on January 1st (or at the date of diagnosis for incident patients) and ended on December 31st of each year (or with the death of the patient). The sum of the drugs invoiced in the period was used as a numerator. The denominator was the number of patients/year. The statistical significance of the global variation of rates during this time period was calculated using generalized linear models. Pearson correlation coefficients were calculated between the rates of performing surgical procedures and the percentages of patients treated with each group of drugs. A *p* value of 0.05 or lower was considered as significant. The statistical analysis was carried out using the statistical package R, version 3.4.3. The study was performed and reported according to the STROBE Statement [18].

### 2.2. Ethical Issues

The research used retrospective anonymized data from the CHSS. No personal data were used, and all the patients data were encrypted, so that no personal identification would be retrievable or traceable to the original source from the working database.

The study complied with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki. The study was revised and approved by the local ethics committee of the Hospital Universitari Parc Taulí in Sabadell



(CEIC 2018/625 on date 15 October 2018). Given the retrospective nature of the study, the fact that no personal data were available, and the impossibility of obtaining informed consent for the whole study population, the ethics committee waived the need for informed consent.

### 3. Results

Baseline characteristics of the patients have been described in detail in a previous article [17].

#### 3.1. Treatment Time Trends in the Use of Drugs

The percentage of patients treated with salicylates decreased markedly and continuously from 28.8% in 2011 to 17.1% in 2017 ( $p < 0.001$ ). Systemic corticosteroid treatment has also fallen steadily from 15.8% in 2011 to 13.7% in 2017 ( $p < 0.001$ ). The non-biological immunosuppressive treatments showed a smaller reduction, from 32.9% in 2011 to 29.6% in 2017 ( $p < 0.001$ ). Biological treatments increased from 15.0% in 2011 to 18.7% in 2017 ( $p < 0.001$ ) (Figure 1 and Supplementary Table S4).

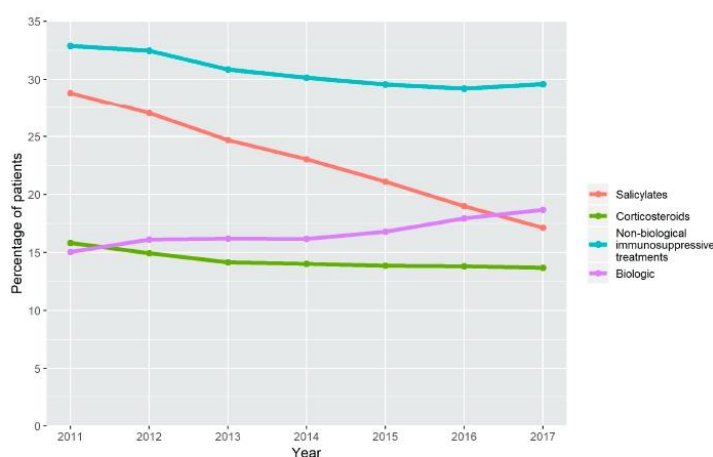


Figure 1. Treatment time trend. Percentage of the treatments used for CD from 2011 to 2017.

With regard to the different biological treatments (Figure 2 and Supplementary Table S5); infliximab was the most used drug in 2011 with 754 patients (8.2% of all CD patients) rising to 1,358 patients in 2017, although the percentage remained stable (8.2%), Adalimumab use increased from 674 patients in 2011 (7.3%) to 1604 patients in 2017 (9.7%). Few patients were treated with golimumab (a maximum of 29 patients in 2016, 0.2%). Ustekinumab was used off-label from 2011 to 2016 with a maximum of 56 patients (0.4%); its use rose to 127 patients (0.8%) in 2017, when it was licensed for CD treatment. Vedolizumab was used first in 2015, when it was administered to 25 patients (0.2%), and its use augmented to 174 patients (1.1%) in 2017.

#### 3.2. Surgical Procedures

The absolute number of ostomies and resections increased slightly from 2011 to 2017, from 113 to 152 and from 206 to 279, respectively (Supplementary Table S6). However, as the prevalence of CD in this period of time increased markedly, the rate per 1000 patients/year decreased significantly for ostomies (from 13.2 in 2011 to 9.8 in 2017 ( $p = 0.003$ )), and resections (from 24.1 in 2011 to 18.0 in 2017 ( $p < 0.001$ )) (Figure 3).

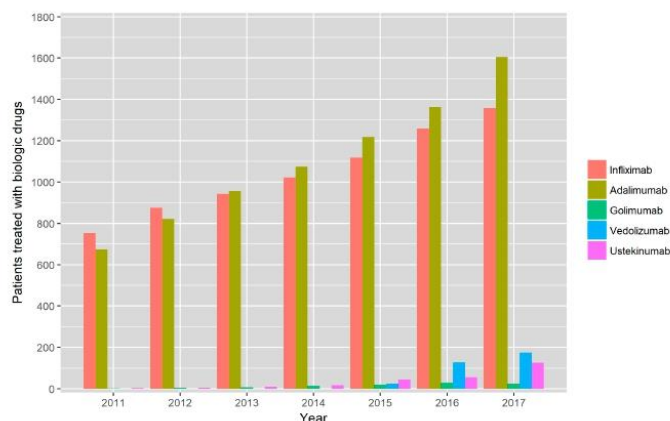


Figure 2. Absolute number of patients treated with biologic drugs from 2011 to 2017.

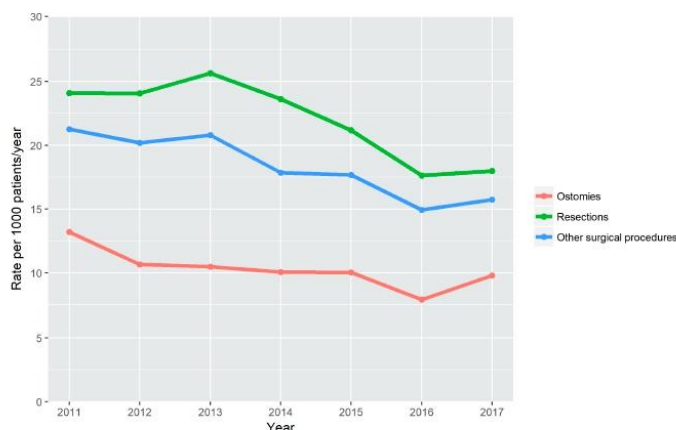


Figure 3. Surgical procedures. Rate per 1000 patients/year from 2011 to 2017.

The other surgical procedures showed a similar trend. The absolute number increased from 182 in 2011 to 244 in 2017; the rate per 1000 patients/year, however, declined from 21.3 in 2011 to 15.7 in 2017 ( $p < 0.001$ ) (Figure 3).

There was a positive correlation between the use of salicylates, systemic corticosteroids and non-biological immunosuppressive treatments and surgical procedures. By contrast; biological agents were negatively correlated with surgical procedures. All correlations (except those between corticosteroids and bowel resection) reached statistical significance with a  $p$  value lower than 0.05 (Supplementary Table S7).

### 3.3. Hospital Admissions

The number of CD patients requiring hospitalization due to any cause rose from 2334 in 2011 to 4520 in 2017. Unscheduled hospitalization due to any cause increased from 1316 cases in 2011 to 2560 cases in 2017. Corresponding rates per 1000 patients/year also increased slightly from 272.8 in 2011 to 291.6 in 2017 ( $p < 0.001$ ) and from 153.8 in 2011 to 165.1 in 2017 ( $p < 0.001$ ), respectively (Supplementary Table S8 and Supplementary Figure S1).

Regarding specific causes of this hospitalization; CD-related hospitalization decreased from 92.7 per 1000 patients/year in 2011 to 72.2 per 1000 patients/year in 2017 ( $p < 0.001$ ). The rate of

infection-related hospitalization rose from 10.9 to 16.1 ( $p < 0.001$ ). Finally, the rate of hospitalization due to cancer remained relatively stable, with slight variations over the period from 17.8 to 19.0, and a maximum value of 22 in 2016 ( $p = 0.02$  for the trend) (Supplementary Table S8 and Figure S2).

Rates of CD-related hospitalization with respect to the general Catalan population increased from 10.56 per 100,000 inhabitants/year in 2011 to 14.8 per 100,000 inhabitants/year in 2017 ( $p < 0.001$ ) (Supplementary Table S9).

With regard to the correlation with different treatments; there was a positive correlation between CD-related hospitalization and use of salicylates, corticosteroids and non-biological immunosuppressive treatments. The use of biological treatment showed a negative correlation (Supplementary Table S7).

#### 4. Discussion

The present study shows that the use of biological drugs increased steadily between 2011 and 2017 in CD patients in Catalonia. Despite this increase, however, only 18.7% of patients were receiving these drugs in 2017. By contrast, the use of salicylates decreased markedly, and treatment with corticosteroids and non-biological immunosuppressive treatments also fell slightly. These changes in drug use correlated with a progressive decrease in the rate of surgeries. Rates of hospitalization due to CD complications also decreased. Therefore, our study suggests that the increase in the use of biological drugs was associated to a reduction in the need for surgery and hospitalization due to complications, although causality cannot be concluded. These data from a large population-based health register of clinical practice, along with the data recently published by Rahman A, et al. [19] in a population-based study from Ontario between 2003 and 2014 (Canada), corroborate previous data obtained in the clinical trials reported above [7–10].

The observed prevalence of the use of biological drugs (18.7%) is lower than those reported in other western countries. Yu et al. observed a far greater increase in the use of biologic treatment in CD (from 21.8% to 43.8%) in a recent study performed in the United States (US) between 2007 and 2015 [20]. Regarding western European studies, a population-based study in Denmark showed that 23.5% of CD patients were receiving biological treatment in 2012 [11]; in Norway, the use of anti-TNF in CD patients ranged from 20.9% to 31.4% in 2012 [21]; and a French study in 2014 reported rates of anti-TNF use of 33.8% in monotherapy, and 18.3% in combination with a non-biological immunosuppressive treatment [22]. Eastern European figures were much lower; for example, a Hungarian population-based study between 2011 and 2013 reported that only 8.5% of CD patients were receiving biological treatment [23]. These variable rates are probably related to differences in healthcare policies between countries, and highlight the fact that the optimal rates of biological prescription remain unclear. In a prospective population-based study, Vegh et al. showed that surgery and hospitalization rates were much higher in eastern European countries than in western Europe in 2011 [24]. According to our data, it could be hypothesized that this fact might be due, at least in part, to the differences in the use of biological drugs.

Nevertheless, the trends of surgical requirements after the introduction of biological treatment are still unclear. In our study, the rates of surgery procedures fell steadily. Both the ostomy rate and the rate of intestinal resections decreased by 25% between 2011 and 2017: from 13.2 to 9.8 per 1000 patients/year and from 24.1 to 18 per 1000 patients/year, respectively. These rates are similar to those reported by other studies, suggesting that surgical rates in IBD have decreased since the introduction of biological treatment [11,12,25–28]. In 2013, a meta-analysis of population-based studies demonstrated a reduction of around 25% in surgery rates for CD over the last six decades, from 16.3% and 33.3% at the 1st and 5th years after diagnosis in 1995 to 12.4% and 24.5% in 2000 [29]. More recent retrospective population-based studies have also revealed falls in surgery rates, with reductions of 27% in Poland between 2012 and 2014 [13], and 30% in Québec between 1996 and 2007 [30]. However, the data are heterogeneous and other studies reported that the rate of surgeries remained unchanged or even increased despite biological treatment [31]; in a retrospective study in the US, Lazarev et al. reported



that the annual rate of small bowel resection did not change (1.6% between 1995 and 1998 vs. 1.9% between 1999 and 2001 vs. 1.6% between 2002 and 2004 vs. 1.9% between 2004 and 2007) [32]. In a recent retrospective study in Québec, Verdon et al. demonstrated that surgery in CD had risen from 8% in 2010 to 15% in 2015 [14]. Finally, some studies suggest that, although overall surgery rates were decreasing, this was not the case of all types of surgery; Malarcher et al., for instance, showed a reduction in small bowel resection (from 4.9% in 2003 to 3.9% in 2013) whereas colorectal resection and fistula surgery remained stable [33].

Although the rate of CD-related hospitalizations decreased from 92.7 per 1000 patients/year in 2011 to 72.2 in 2017, the total hospitalization rates showed a slight increase. In addition, annual rates per 100,000 inhabitants of CD-related hospitalization rose from 10.6 in 2011 to 14.08 per 100,000 inhabitants/year in 2017, mainly due to the near doubling of the prevalence of the disease [17]. These figures are lower than those presented by King et al. in a worldwide study using the OECD database (Organization for Economic Co-operation and Development), which reported an increase for CD-related hospitalization in Spain with an average annual rate of 23.8 per 100,000 inhabitants/year in the years 2010 to 2015 [34]. Possible explanations for the discrepancy include interregional differences, or differences in the ways hospitalization is reported in Spain's regional health systems.

Variability in the reported trends and rates of hospitalization in CD occur also in other settings, with significant geographical variations. In a European study based on the European Crohn's and Colitis Organization EpiCom cohort, Burish et al. demonstrated that 20% of CD patients required CD-related hospitalization in western Europe and 16% in eastern Europe in 2010 [35]. Recently, Murthy et al. showed in a Canadian population-based study between 1995 and 2012 that the use of infliximab did not reduce hospitalization rates (OR 1.06, 95% CI 0.811 to 1.39); they explain that this results from a misguided use of this drug in CD patients [36]. Other studies have recorded an increase in hospitalization rates. In a prospective population-based cohort from Hungary between 2000 and 2010, Golovics et al. observed high rates of CD-related hospitalization, especially during the first-year after the diagnosis, with a probability of 13.6% at one-year follow-up, 23.9% at three years, and 29.8% at five years [37]. Additionally, Sonnenberg et al. found an increase in the hospitalization trend between 1970 and 2004, and attributed this increase to the progressive population aging, with an increase in hospitalization of CD patients in the over-65 age group [15].

Regarding the causes of hospitalization, we observed a 48% increase in the rates of hospitalization due to infectious disease from 2011 to 2017. It is probable that the overall increase in hospitalization is attributable to the rise in infections. This increase might be explained by the use of non-biological immunosuppressive treatments and biological treatments, especially in the elderly population [38]. Shen et al. reported a 4-year infection rate of 43% in elderly vs. 31.6% in young patients receiving biological treatment. Furthermore, the rate of hospitalization due to anti-TNF side effects was 25% in the elderly, compared to 0% in younger patients [39]. We have not analyzed the effect of age on each of the individual causes of hospital admission.

The study has some limitations. First, the CHSS database includes only patients who use the public health system; conceivably, some patients with mild disease might not have been recorded. However, the public system is used by over 80% of the population of Catalonia. The rate of use is therefore much higher, as the 20% of non-users also includes healthy individuals. Furthermore, as CD is a chronic disease and pharmacological (and especially biological) treatments are relatively expensive, most patients request financial support from the public system, which offers universal coverage: in very expensive treatments such as biologics, public prescription approaches 100%.

The data provided by this study and by previous research provides insight into epidemiology and health outcomes of CD that will be useful for future care organization. In addition, the results suggest that biologic treatments may improve outcomes at population levels. As stated, the rate of biological drug use in this study is lower than in other western European countries. The outcomes, however, do not seem to be worse. Although the data of this study showed a low (and decreasing) rate of negative outcomes despite moderate use of biological treatment, the ideal prescription rate for these

drugs, in relation to the best achievable outcomes, remains unknown. Future studies should address the heterogeneity in the indication of these drugs and its effect on outcomes.

In conclusion, our study shows that around 20% of CD patients in our country currently receive biological drugs and that this proportion is increasing at a rate of approximately 1% per year. Although causality cannot be proven, this change correlates with a significant decrease in the rates of surgery and CD-related hospitalizations.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2896/s1>, Table S1: List of ICD-9 diagnoses for CD, Table S2: List of drugs used in CD and ATC codes, Table S3: ICD-9 codes for surgical procedures, Table S4: Use of drugs in CD from 2011 to 2017. Absolute number and percentage of CD patients treated, Table S5: Biologic treatment. Percentages are calculated by dividing the number of patients receiving the drug by the total number of patients with CD, Table S6: Surgical and diagnostic procedures in CD from 2011 to 2017. Absolute number and rate per 1000 patients/year, Table S7: Pearson correlation coefficient (p value) between pharmacological treatment and surgical procedures and CD-related hospitalization, Table S8: Hospitalization. Absolute number and rate per 1000 patients/year, Table S9: Hospitalization. Absolute number and rate per 100,000 inhabitants/year, Figure S1: Total CD patients hospitalized due to any cause either for scheduled and for emergency admissions. Rate per 1000 inhabitants/year, Figure S2: CD patients hospitalized for CD cause, infections and neoplasm.

**Author Contributions:** E.B., E.V. and X.C. designed the study, analyzed data and wrote the manuscript. X.C., E.B., E.V., L.M., M.C., C.P., L.P.L., M.G., P.G.-I., A.V. and M.V. critically reviewed the text and provided important intellectual content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Acknowledgments:** We thank Michael Maudsley for his help with the English.

**Conflicts of Interest:** Albert Villoria has served as a speaker and consultant for MSD and Abbvie. Luigi Melcarne has received fees from Sandoz. Mercedes Vergara has given lectures for MSD, Abbott, Gilead, and Intercept, and has received fees from Intercept for advisory services. Xavier Calvet has received grants for research from Abbott, MSD, and Vifor, and fees for advisory services from Abbott, MSD, Takeda and Vifor. He has also given lectures for Abbott, MSD, Takeda, Shire and Allergan. Eduard Brunet, Emili Vela, Montserrat Clèries, Caridad Pontes, Laura Patricia Llovet and Marta Gallach and Pilar Garcia have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Abraham, C.; Cho, J.H. Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 2066–2078. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Burisch, J.; Kiudelis, G.; Kupcinskas, L.; Kievit, H.A.L.; Andersen, K.W.; Andersen, V.; Salupere, R.; Pedersen, N.; Kjeldsen, J.; D'Incà, R.; et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *Gut* **2019**, *68*, 423–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Pajares, J.M.; Gisbert, J.P.; Pajares, J.M.; Gisbert, J.P. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2001**, *93*, 9–20. [[PubMed](#)]
4. Ng, S.C.; Shi, H.Y.; Hamidi, N.; Underwood, F.E.; Tang, W.; Benchimol, E.I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Wu, J.C.; Chan, F.K.; et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet* **2017**, *390*, 2769–2778. [[CrossRef](#)]
5. Golovics, P.A.; Mandel, M.D.; Lovasz, B.D.; Lakatos, P.L. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 3198–3207. [[CrossRef](#)]
6. Rutgeerts, P.; Van Assche, G.; Sandborn, W.J.; Douglas, W.C.; Geboes, K.; Colombel, J.F.; Reinisch, W.; Kumar, A.; Lazar, A.; Camez, A.; et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1102–1111. [[CrossRef](#)]
7. Colombel, J.F.; Reinisch, W.; Mantzaris, G.J.; Kornbluth, A.; Rutgeerts, P.; Tang, K.L.; Oortwijn, A.; Bevelander, G.S.; Cornillie, F.J.; Sandborn, W.J. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease—A SONIC post hoc analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 734–746. [[CrossRef](#)]
8. Hanauer, S.B.; Feagan, B.G.; Lichtenstein, G.R.; Mayer, L.F.; Schreiber, S.; Colombel, J.F.; Rachmilewitz, D.; Wolf, D.C.; Olson, A.; Bao, A.; et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* **2002**, *359*, 1541–1549. [[CrossRef](#)]



25. Annese, V.; Duricova, D.; Gower-Rousseau, C.; Jess, T.; Langholz, E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: A Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J. Crohn's Colitis* **2016**, *10*, 216–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Papamichael, K.; Chachu, K.A.; Vajravelu, R.K.; Vaughn, B.P.; Ni, J.; Osterman, M.T.; Cheifetz, A.S. Improved Long-term Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared with Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *15*, 1580–1588.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bernstein, C.N.; Loftus, E.V.; Ng, S.C.; Lakatos, P.L.; Moum, B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* **2012**, *61*, 622–629. [[CrossRef](#)]
28. Mao, E.J.; Hazlewood, G.S.; Kaplan, G.G.; Peyrin-Biroulet, L.; Ananthakrishnan, A.N. Systematic review with meta-analysis: Comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2017**, *45*, 3–13. [[CrossRef](#)]
29. Frolkis, A.D.; Dykeman, J.; Negrón, M.E.; Debruyn, J.; Jette, N.; Fiest, K.M.; Frolkis, T.; Barkema, H.W.; Rioux, K.P.; Panaccione, R.; et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* **2013**, *145*, 996–1006. [[CrossRef](#)]
30. Leombruno, J.P.; Nguyen, G.C.; Grootendorst, P.; Juurlink, D.; Einarson, T. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: A matched analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2011**, *20*, 838–848. [[CrossRef](#)]
31. Sokol, H.; Seksik, P.; Cosnes, J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2014**, *30*, 378–384. [[CrossRef](#)]
32. Lazarev, M.; Saul, M.; Kip, K.E.; Regueiro, M.; Schraut, W.H.; Ullman, T. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: Experience from a large tertiary care center. *Inflamm. Bowel Dis.* **2009**, *16*, 830–835. [[CrossRef](#)]
33. Malarcher, C.A.; Wheaton, A.G.; Liu, Y.; Greenlund, S.F.; Greenlund, S.J.; Lu, H.; Croft, J.B. Hospitalizations for Crohn's Disease—United States, 2003–2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2017**, *66*, 377–381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. King, J.A.; Underwood, F.E.; Panaccione, N.; Quan, J.; Windsor, W.; Kotze, P.G.; Ng, S.C.; Ghosh, S.; Lakatos, P.L.; Jess, T.; et al. Trends in hospitalisation rates for inflammatory bowel disease in western versus newly industrialised countries: A population-based study of countries in the Organisation for Economic Co-operation and Development. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *4*, 287–295. [[CrossRef](#)]
35. Burisch, J.; Pedersen, N.; Cukovic-Cavka, S.; Turk, N.; Kaimakliotis, I.; Duricova, D.; Shonová, O.; Vind, I.; Avnstrom, S.; Thorsgaard, N.; et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: The ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 36–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Murthy, S.K.; Begum, J.; Benchimol, E.L.; Bernstein, C.N.; Kaplan, G.G.; McCurdy, J.D.; Singh, H.; Targownik, L.; Taljaard, M. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: A population-based interrupted time series study. *Gut* **2020**, *69*, 274–282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Golovics, P.A.; Lakatos, L.; Mandel, M.D.; Lovasz, B.D.; Vegh, Z.; Kurti, Z.; Szita, I.; Kiss, L.S.; Pandur, T.; Lakatos, P.L. Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000–2012. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *21*, 7272–7280. [[CrossRef](#)]
38. Lakatos, P.L.; David, G.; Pandur, T.; Erdelyi, Z.; Mester, G.; Balogh, M.; Szipocs, I.; Molnar, C.; Komaromi, E.; Kiss, L.S.; et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J. Crohn's Colitis* **2011**, *5*, 5–13. [[CrossRef](#)]
39. Shen, H.; Lipka, S.; Katz, S. Increased hospitalizations in elderly with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy but not increased infections: A community practice experience. *J. Crohn's Colitis* **2014**, *8*, 898–899. [[CrossRef](#)]



## Supplementary Files

**Supplementary Table S1.** List of ICD-9 diagnoses for CD.

555	<b>Crohn's Disease</b>
5550	Small bowel regional enteritis. Crohn's disease of duodenum, ileum, jejunum; ileitis: regional, segmental, terminal
5551	Large bowel regional enteritis. Crohn's disease of colon, large bowel, rectum; granulomatous, regional or transmural colitis: granulomatous, regional, transmural
5552	Small and large bowel regional enteritis. Ileo-colitis regional
5559	Regional enteritis unspecified. Crohn's disease NOS, regional enteritis NOS

**Supplementary Table S2.** List of drugs used in CD and ATC codes.

<b>Non-Biological Immunosuppressive Treatment</b>	
L04AX01	Azathioprine
L01BB02	Mercaptopurine
L04AX03	Methotrexate
L04AD01	Cyclosporine
<b>Salicylates</b>	
A07EC02	Mesalazine
A07EC01	Sulfasalazine
<b>Biological Treatments</b>	
L04AB02	Infliximab, Infliximab biosimilar
L04AB04	Adalimumab
L04AB06	Golimumab
L04AA33	Vedolizumab
L04AC05	Ustekinumab
<b>Systemic Corticosteroids</b>	
H02AB07	Prednisone
H02AB06	Prednisolone
H02AB04	Methylprednisolone
H02AB09	Hydrocortisone
H02AB13	Deflazacort
H02AB08	Triamcinolone
H02AB02	Dexamethasone
H02AB08	Triamcinolone
H02AB01	Betamethasone
<b>Topical Corticosteroids</b>	
A07EA07	Beclomethasone dipropionate
A07EA06	Budesonide
C05AA12	Triamcinolone diacetate

**Supplementary Table S3.** ICD-9 codes for surgical procedures.

<b>Code</b>	<b>Description</b>
<b>Ostomies</b>	
46.1	Colostomy
46.10	Colostomy, non specified
46.11	Temporal colostomy
46.13	Permanent colostomy
46.14	Delayed colostomy overage
46.2	Ileostomy

46.20	Ileostomy, non-specified
46.21	Temporal ileostomy
46.22	Continent ileostomy
46.23	Other permanent ileostomy
46.24	Delayed ileostomy overage
46.3	Other enterostomies
46.31	Other delayed enterostomies overage
46.4	Intestinal stoma review
46.40	Intestinal stoma review, non specified
46.41	Small bowel intestinal stoma review
46.42	Hernia repair pericostomy
46.43	Other colonic stoma review
46.5	Bowel stoma closure
46.50	Bowel stoma closure, non specified
46.51	Small bowel stoma closure
46.52	Colostomy or cecostomy closure
<b>Bowel Resection</b>	
45.6	Other small bowel resection
45.61	Segmentary small bowel resection / traumatic lesions
45.62	Other partial resections of the small intestine
45.63	Total resection of the small bowel
17.3	Laparoscopic partial excision of colon
17.31	Multiple laparoscopic segmental resection of the colon
17.32	Laparoscopic cecectomy
17.33	Laparoscopic right hemicolectomy
17.34	Laparoscopic resection of the transversal colon
17.35	Laparoscopic left hemicolectomy
17.36	Laparoscopic sigmoidectomy
17.39	Others laparoscopic segmental resection of the colon
45.7	Total colon resection
45.71	Multiple laparotomy segmental resection of the colon
45.72	Laparotomy cecostomy
45.73	Laparotomy right hemicolectomy
45.74	Laparotomy resection of the transversal colon
45.75	Laparotomy left hemicolectomy
45.76	Laparotomy sigmoidectomy
45.79	Others laparotomy resection of the colon
45.8	Total colectomy
45.81	Total laparoscopic colectomy
45.82	Total laparotomy colectomy
45.83	Other non-specified colectomy
48.4	Rectal resection
48.40	Rectal resection non specified
48.41	Submucosal rectal resection (Soave)
48.42	Laparoscopic rectal resection
48.43	Laparotomy rectal resection
48.49	Other rectal resections / Swenson proctectomy
48.5	Rectal abdominoperineal resection
48.50	Rectal abdominoperineal resection, non-specified
48.51	Laparoscopic rectal abdominoperineal resection
48.52	Laparotomy rectal abdominoperineal resection
48.59	Other rectal abdominoperineal resection



48.6	Other rectal resections
48.61	Rectosigmoidectomy trans sacrum
48.62	Anterior rectal resection with simultaneous colostomy
48.63	Other anterior rectal resection
48.64	Posterior rectal resection
48.65	Duhamel rectal resection
48.69	Other rectal resections; partial proctectomy, non-specified resection
<b>Other Therapeutic Procedures</b>	
45.52	Colon segment isolation; interposition
45.9	Intestinal anastomosis
45.90	Intestinal anastomosis, non-specified
45.91	Small bowel to small bowel anastomosis
45.92	Small bowel to rectal sleeve anastomosis (Hampton)
45.93	Small bowel to colon anastomosis
45.94	Colon to colon anastomosis
45.95	Small bowel to anus anastomosis
46.0	Intestinal externalization
46.01	Small bowel externalization, ileostomy
46.02	Resection of externalized small bowel
46.03	Colon externalization (first step Mikulicz procedure)
46.04	Resection of externalized colon (second step Mikulicz procedure)
49.01	Perianal abscess incision
49.02	Other perianal abscess incision
49.04	Other perianal tissue excision
49.1	Anal fistula incision or excision
49.11	Anal fistulotomy
49.12	Anal fistulectomy
49.3	Local excision / destruction of anal tissue
49.39	Other excision / destruction of anal tissue

Supplementary Table S4. Use of drugs in CD from 2011 to 2017. Absolute number and percentage of CD patients treated.

	General Population	CD Patients	Salicylates		Corticosteroids		Non-Biological Immunosuppressive Treatments		Biological Treatments	
			Number	Percentage	Number	Percentage	Number	Percentage	Number	Percentage
2011	7,515,398	9187	2647	28.8%	1455	15.8%	3022	32.9%	1381	15.0%
2012	7,478,968	10,211	2762	27.0%	1526	14.9%	3315	32.5%	1645	16.1%
2013	7,433,894	11,439	2825	24.7%	1620	14.2%	3529	30.9%	1852	16.2%
2014	7,424,754	12,602	2905	23.1%	1767	14.0%	3800	30.2%	2038	16.2%
2015	7,448,332	13,768	2905	21.1%	1909	13.9%	4073	29.6%	2311	16.8%
2016	7,496,276	14,902	2828	19.0%	2057	13.8%	4353	29.2%	2674	17.9%
2017	7,543,825	16,528	2831	17.1%	2264	13.7%	4893	29.6%	3087	18.7%

Supplementary Table S5. Biologic treatment. Percentage are calculated by dividing the number of patients receiving the drug by the total number of patients with CD.

CD Patients	Infliximab		Adalimumab		Biologic Treatment Golimumab		Vedolizumab		Ustekinumab		
	Number	Percentage	Number	Percentage	Number	Percentage	Number	Percentage	Number	Percentage	
2011	9187	754	8.2%	674	7.3%	1	0.0%	0	0.0%	4	0.0%
2012	10,211	876	8.6%	821	8.0%	4	0.0%	0	0.0%	6	0.1%
2013	11,439	942	8.2%	956	8.4%	7	0.1%	0	0.0%	9	0.1%
2014	12,602	1022	8.1%	1075	8.5%	14	0.1%	0	0.0%	18	0.1%
2015	13,768	1119	8.1%	1218	8.8%	21	0.2%	25	0.2%	45	0.3%
2016	14,902	1258	8.4%	1364	9.2%	29	0.2%	127	0.9%	56	0.4%
2017	16,528	1358	8.2%	1604	9.7%	24	0.1%	174	1.1%	127	0.8%

**Supplementary Table S6.** Surgical and diagnostic procedures in CD from 2011 to 2017. Absolute number and rate per 1000 patients/year.

	General Population	CD Patients	Ostomies		Resections		Other Surgical Procedures	
			Number	Rate Per 1000 Patients/Year	Number	Rate Per 1000 Patients/Year	Number	Rate Per 1000 Patients/Year
2011	7,515,398	9187	113	13.2	206	24.1	182	21.3
2012	7,478,968	10,211	102	10.7	230	24.1	193	20.2
2013	7,433,894	11,439	112	10.5	274	25.7	222	20.8
2014	7,424,754	12,602	119	10.1	279	23.6	211	17.9
2015	7,448,332	13,768	130	10.0	274	21.2	229	17.7
2016	7,496,276	14,902	111	7.9	248	17.6	210	14.9
2017	7,543,825	16,528	152	9.8	279	18.0	244	15.7

**Supplementary Table S7.** Pearson correlation coefficient (*p* value) between pharmacological treatment and surgical procedures and CD-related hospitalization.

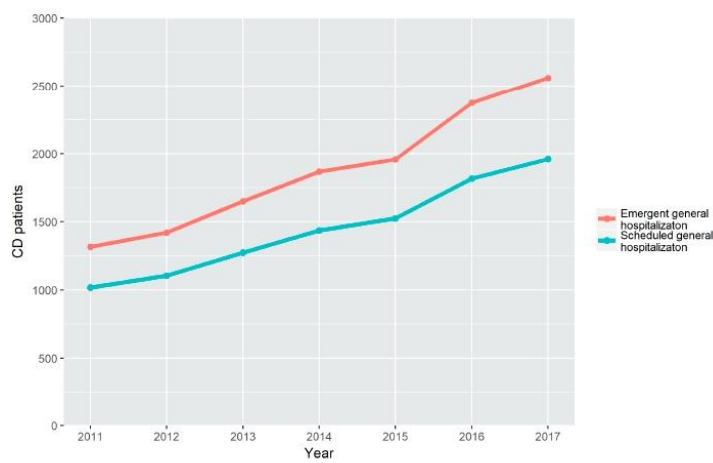
	Ostomies	Resections	Other Surgical Procedures	CD-Related Hospitalization
Salicylates	0.798 (0.031)	0.863 (0.012)	0.934 (0.002)	0.924 (0.003)
Systemic Corticosteroids	0.863 (0.012)	0.572 (0.179)	0.776 (0.040)	0.875 (0.010)
Non-Biological Immunosuppressive Treatments	0.840 (0.018)	0.706 (0.076)	0.868 (0.011)	0.934 (0.002)
Biological Agents	-0.778 (0.039)	-0.887 (0.008)	-0.892 (0.007)	-0.793 (0.033)

**Supplementary Table S8.** Hospitalization. Absolute number and rate per 1000 patients/year.

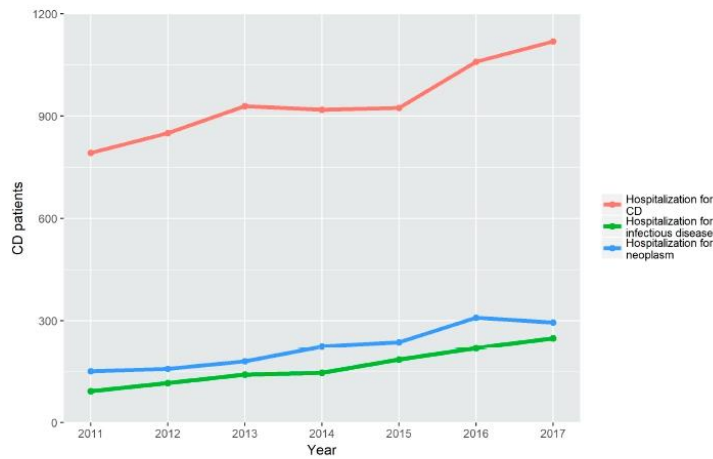
	CD Patients	Hospitalization Due to Any Cause		Unscheduled Hospitalization Due to Any Cause		Hospitalization for CD		Hospitalization for Infectious Disease		Hospitalization for Neoplasm	
		Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
2011	9187	2334	272.8	1316	153.8	793	92.7	93	10.9	152	17.8
2012	10,211	2525	264.2	1420	148.6	850	88.9	117	12.2	159	16.6
2013	11,439	2923	273.7	1650	154.5	930	87.1	142	13.3	181	16.9
2014	12,602	3305	279.7	1868	158.1	919	77.8	147	12.4	225	19.0
2015	13,768	3484	269.1	1958	151.2	924	71.4	186	14.4	237	18.3
2016	14,902	4190	298.1	2373	168.8	1060	75.4	220	15.7	309	22.0
2017	16,528	4520	291.6	2560	165.1	1119	72.2	249	16.1	295	19.0

Supplementary Table S9. Hospitalization. Absolute number and rate per 100,000 inhabitants/year.

	General Population	Hospitalization Due to Any Cause		CD-Related Hospitalization	
		Number	Rate	Number	Rate
2011	7,515,398	2334	31.1	793	10.6
2012	7,478,968	2525	33.8	850	11.4
2013	7,433,894	2923	39.3	930	12.5
2014	7,424,754	3305	44.5	919	12.4
2015	7,448,332	3484	46.8	924	12.4
2016	7,496,276	4190	55.9	1060	14.1
2017	7,543,825	4520	59.9	1119	14.8



Supplementary Figure S1. Total CD patients hospitalized due to any cause either for scheduled and for emergency admissions. Rate per 1000 inhabitants/year.



Supplementary Figure S2. CD patients hospitalized for CD cause, infections and neoplasm.



## 5. RESUM DELS RESULTATS

Respecte la primera hipòtesis formulada, el primer article que conforma aquesta tesis va permetre estudiar l'epidemiologia de la MII a Catalunya entre el 2011 i el 2016. Es va objectivar que l'edat mitja en el moment del diagnòstic de la CU era de 43,5 anys i de 51 anys en la MC, amb una distribució homogènia entre sexes.

La prevalença de la MII va augmentar de 29.543 casos al 2011 a 40.614 casos al 2016. La prevalença de la CU a Catalunya va ser de 268,4 per 100.000 habitants l'any 2011, augmentant fins a 353,9 per 100.000 habitants l'any 2016. La prevalença de la MC, en canvi, va ser de 125,5 per 100.000 habitants l'any 2011, augmentant fins a 191,4 per 100.000 habitants l'any 2016.

La incidència la MII també va augmentar, entre 2011 i 2016 es van registrar 16.264 casos nous de MII, 6.229 casos nous de CU i 4.842 casos nous de MC (el que suposa una incidència de MII de 36,3 casos nous per 100.000 habitants/any, de 21,6 per la CU i de 14,7 per la MC).

Aquest estudi també va mostrar que la mortalitat dels pacients amb MII ajustada per edat i sexe és lleugerament superior a la de la població general, tant per la MC (RR: 1,62; 95% CI: 1,393–1,898) com per la CU (RR: 1,22; 95%CI: 1,106–1,358).

Pel que fa a la segona hipòtesis de la tesis, el segon article que la conforma va permetre contestar alguns dubtes sobre la historia natural, l'ús de fàrmacs i l'evolució de la MC a Catalunya. Es va descriure que el percentatge de pacients

en tractament amb salicilats, corticoides sistèmics i immunosupressors no biològics va descendir de 28,8%, 15,8% i 32,9% al 2011 al 17,1%, 13,7% i 29,6% al 2017 respectivament ( $p < 0,001$ ). El tractament amb fàrmacs immunosupressors biològics, en canvi, va augmentar d'un 15% al 2011 a un 18,7% al 2017 ( $p < 0,001$ ).

D'aquests tractaments immunosupressors biològics, l'infliximab va ser el més utilitzat l'any 2011 amb 754 pacients (8,2% dels pacients amb MC). Tot i que el seu ús va augmentar al llarg dels anys, utilitzant-se en 1.358 pacients al 2017 (8,2%), no va ser el fàrmac biològic més utilitzat aquest darrer any. L'any 2017 el fàrmac més utilitzat va ser l'adalimumab, que va passar d'utilitzar-se en 674 pacients al 2011 (7,3%) a 1.604 pacients al 2017 (9,7% dels pacients amb MC).

El vedolizumab es va utilitzar per primera vegada a l'any 2015 en 25 pacients (0,2%) i va augmentar fins a 174 pacients el 2017 (1,1%). L'ustekinumab es va utilitzar en 56 pacients fora de fitxa tècnica entre el 2011 i 2016 (0,4%) i el seu ús va augmentar el 2017 quan va rebre la indicació per a MC fins a 127 pacients (0,8%).

En quant al tractament quirúrgic de la MC, tot i que el número absolut d'ostomies va augmentar de 113 pacients al 2011 a 152 pacients al 2017, la seva taxa per 1.000 pacients/any va disminuir de 13,2 a 9,8 ( $p = 0,003$ ). El mateix va succeir amb les reseccions intestinals, va augmentar en números absoluts de 206 a 279 però seva taxa per 1.000 pacients/any va reduir-se, de 24,1 a 18 ( $p < 0,001$ ).

Es va estudiar la relació entre el tractament utilitzat a la MC i el requeriment de tractament quirúrgic. Es va apreciar una correlació positiva entre l'ús de salicilats, corticoides sistèmics i immunosupressors no biològics en la MC i els procediments quirúrgics. Pel contrari, es va detectar una correlació negativa entre el tractament biològic i els procediments quirúrgics.

Pel que fa a la necessitat d'hospitalització dels pacients amb MC, el nombre de pacients amb MC que van requerir hospitalització per qualsevol causa va augmentar de 2.334 al 2011 a 4.520 al 2017. També van augmentar les hospitalitzacions urgents per qualsevol motiu de 1.316 a 2.560. Les corresponents taxes per 1.000 pacients/any també van augmentar, de 272,8 al 2011 a 291,6 al 2017 ( $p < 0,001$ ) i de 153,8 el 2011 a 165,1 al 2017 ( $p < 0,001$ ) respectivament. També es va objectivar un increment en la taxa d'hospitalitzacions dels pacient amb MC per malalties infeccioses de 10,9 per 1.000 pacients/any el 2011 a 16,1 per 1.000 pacients/any el 2017 ( $p < 0,001$ ). La taxa d'hospitalitzacions per malaltia neoplàsica es va mantenir estable, amb discretes variacions entre 17,8 i 19,0 per 1.000 pacients/any, amb un valor màxim de 22 per 1.000 pacients/any el 2016 ( $p = 0,02$ ). Tanmateix, la taxa d'hospitalitzacions relacionades amb la MC va disminuir de 92,7 per 1.000 pacients/any el 2011 a 72,2 per 1.000 pacients/any el 2017 ( $p < 0,001$ ).

També es va estudiar la relació entre el tractament utilitzat a la MC i la necessitat d'hospitalització. Es va detectar una correlació positiva entre l'ús de salicilats, corticosteroides i immunosupressors no biològics i la necessitat hospitalització per causes relacionades amb la MC. En canvi, existeix una correlació negativa



entre el tractament biològic i la necessitat d'hospitalització per causes relacionades amb la MC

Finalment, referent a la tercera hipòtesis, les dades actuals suggereixen que la prevalença de la MII a Catalunya es pot arribar duplicar en els propers 10 anys, de tal forma que sembla necessari augmentar els recursos destinats a aquesta malaltia per tal d'adaptar l'estructura i organització de les unitats de MII per tal de poder oferir una assistència de qualitat a aquests pacients.

## 6. DISCUSSIÓ

Els resultats dels estudis inclosos en aquesta tesi suggereixen que la prevalença de la MII està augmentant de forma significativa a Catalunya. La taxa de prevalença de la CU a Catalunya es troba entre les més altes d'Europa, on oscil·la entre els 4,9 i els 505 per 100.000 habitants. De fet, la prevalença de CU observada a Catalunya el 2016 va ser de 353,9 per 100.000 habitants, xifres superiors a la prevalença màxima observada als EEUU l'any 2011 (84) i comparable a la prevalença dels països del nord d'Europa (78).

La prevalença de la MC a Catalunya al 2016 va ser de 191,4 per 100.000 habitants, xifres també similars a les reportades al nord d'Europa i lleugerament inferior a la prevalença màxima observada a Amèrica del Nord (172,243,244).

Comparant les dades actuals amb els anteriors estudis publicats a l'estat Espanyol (92,135,137,139,244–246), tant les dades referents a CU com les de MC són considerablement més elevades a Catalunya, on la seva prevalença s'ha incrementat un 37% entre el 2011 i el 2016, és a dir, en només sis anys.

Centrant-nos a la MC, l'ús de fàrmacs biològics va augmentar anualment entre 2011 i 2017 a Catalunya, quan el 18,7% dels pacients amb MC van rebre fàrmacs biològics. L'adalimumab va ser el fàrmac biològic més utilitzat, probablement per la seva aplicació subcutània i perquè no és estrictament necessari associar-lo a tractament immunosupressor, donada la seva menor immunogenicitat, tal com va demostrar l'estudi DIAMOND (247). Per contra, l'ús de salicilats va disminuir notablement. El tractament amb corticosteroides i tractaments

immunosupressors no biològics també va caure lleugerament. Aquests canvis en el tractament es correlacionen amb una disminució progressiva de la taxa de cirurgies i les taxes d'hospitalització per complicacions de la MC, tot i que no es pot concloure una relació de causa efecte.

Aquestes dades procedents d'un gran registre poblacional de salut, juntament amb les dades publicades recentment per Rahman A, *et al.* (233) en un estudi basat en població d'Ontario (Canadà), corroboren en pràctica clínica les dades de reducció de les hospitalitzacions i cirurgies observades i descrites en els assajos clínics que van avaluar els diferents tractaments biològics (177,190,210,248).

La prevalença observada d'ús de fàrmacs biològics a Catalunya (18,7%) és inferior a la reportada en altres països occidentals. Yu *et al.* va observar en un estudi recent un augment molt més gran en l'ús dels fàrmacs biològics en la MC als EEUU passant d'un 21,8% al 2007 a un 43.8% al 2015 (249). Pel que fa als estudis d'Europa occidental, un estudi basat en la població a Dinamarca va demostrar que el 2012 el 23,5% dels pacients amb MC va rebre tractament amb fàrmacs biològics (211). A Noruega, l'ús de fàrmacs anti-TNF va oscil·lar entre el 20,9% i el 31,4% el 2012 (212,213). Les xifres d'Europa de l'Est, en canvi, mostren dades d'utilització de fàrmacs biològics molt inferiors. En un estudi poblacional hongarès de l'any 2013 només el 8,5% dels pacients amb MC havien rebut tractament biològic (160).

Aquestes taxes d'ús de fàrmacs biològics tant variables entre països probablement poden estar relacionades amb les diferències en les polítiques sanitàries de cada país i posa de manifest que les taxes òptimes de prescripció de fàrmacs biològics encara no estan ben definides. En aquesta línia, en un estudi poblacional prospectiu entre 2011 i 2012 Vegh *et al.* va descriure que les taxes de cirurgia i hospitalització semblen molt més elevades als països de l'Europa oriental que als països de l'Europa occidental (250), i segons les nostres dades, això podria ser degut, almenys en part, a les diferències en l'ús de fàrmacs biològics.

Al nostre estudi, la taxa de procediments quirúrgics va veure's reduïda cada any, tant la taxa d'ostomies, com la taxa de reseccions intestinals van disminuir un 25% entre el 2011 i el 2017 -de 13,2 a 9,8 per 1.000 pacients/any i de 24,1 a 18 per cada 1.000 pacients/any respectivament-. Aquestes taxes són similars a les reportades per altres estudis, cosa que suggereix que la taxa d'intervenció quirúrgica a la MC ha disminuït des de la introducció del tractament biològic (211,214,251–254). Estudis retrospectius poblacionals han demostrat una disminució de la taxa de cirurgies, amb reduccions del 27% a Polònia al 2014 (215) i del 30% a Quebec el 2007 (255). El 2013 una metaanàlisi d'estudis poblacionals va demostrar una reducció en la taxa de cirurgies a la MC d'aproximadament el 25% en les últimes sis dècades (256).

Altres estudis, en canvi, han descrit que la taxa de cirurgies s'ha mantingut sense canvis o que, fins i tot, ha augmentat tot i els tractaments biològics (257). En un estudi retrospectiu dels EEUU, Lazarev *et al.* va descriure que la taxa de resecció

intestinal no havia presentat variacions entre el 1995 i el 2007 (1,6% entre 1995-1998, 1,9% entre 1999-2001, 1,6% entre 2002-2004 i 1,9% entre 2004-2007) (258). En un estudi retrospectiu recent realitzat a Quebec, Verdon *et al.* va demostrar que la cirurgia a la MC va passar d'un 8% l'any 2010 a un 15% l'any 2015 (216).

Altres autors suggereixen que, tot i que la taxa de cirurgia en la MC esta disminuint de forma global, hi ha alguns tipus de cirurgia que no segueixen aquesta tendència. Malarcher *et al.* va mostrar una reducció de les reseccions intestinal (del 4,9% el 2003 al 3,9% el 2013), però en canvi, en aquest mateix període de temps, les reseccions colorrectals i el tractament quirúrgic de les fístules es van mantenir estables (259).

Respecte de les hospitalitzacions, en el nostre estudi, la taxa d'hospitalització global dels pacients amb MC va mostrar un lleuger augment –d'un 272,8 per 1.000 pacients/any el 2011 a un 291,6 el 2017– la taxa d'hospitalitzacions relacionades amb la MC va disminuir notòriament; d'un 92,7 per 1.000 pacients/any el 2011 fins un 72,2 el 2017. Tot i aquesta disminució, si mirem la població general de Catalunya, les taxes anuals d'hospitalitzacions relacionades amb la MC per cada 100.000 habitants/any van augmentar d'un 10,6 per 100.000 habitants/any el 2011 a un 14,08 el 2017. Aquest augment pot ser degut, en part, a l'augment de la prevalença de la MC a Catalunya en aquest període de temps (de 9.411 a 17.253 pacients).

Les xifres d'hospitalització del nostre estudi són inferiors a les presentades per King *et al.* en un estudi d'escala mundial realitzat mitjançant la base de dades de l'OCDE (Organització per a la Cooperació i el Desenvolupament Econòmic), on va descriure un augment de l'hospitalització relacionada amb la MC a Espanya amb una taxa anual mitja de 23,8 per 100.000 habitants/any entre l'any 2010 i el 2015 (235). Entre les possibles explicacions d'aquesta discrepància s'inclouen les diferències interregionals o les diferències en la manera d'informar, registrar i codificar les hospitalitzacions i les seves causes, als diferents sistemes de salut regionals espanyols.

Les taxes d'hospitalitzacions relacionades amb la MC i la seva tendència al llarg dels anys també presenten una important variabilitat a Europa, amb notòries diferències geogràfiques. En un estudi europeu basat en la cohort EpiCom (cohort de la Organització Europea de Crohn i Colitis), Burish *et al.* va descriure que un 20% dels pacients amb MC requereixen ser hospitalitzats anualment a l'Europa occidental i, en canvi, només un 16% a Europa de l'est (236). Recentment, Murthy *et al.* va demostrar en un estudi poblacional canadenc que l'ús de infliximab no havia reduït les taxes d'hospitalització entre el 1995 i el 2012 (OR 1.06, IC del 95% 0.811 a 1.39); els autors expliquen aquests resultats com a conseqüència d'un ús inadequat de l'infliximab (234). Altres estudis han registrat un augment de les taxes d'hospitalització, Golovics *et al.* va descriure en un estudi poblacional hongarès elevades taxes d'hospitalització, amb una probabilitat d'hospitalització relacionada amb la MC del 13,6% a l'any del diagnòstic, del 23,9% als tres anys i del 29,8% als cinc anys (237). Sonnenberg *et al.* va publicar un augment de l'hospitalització dels pacients amb MC a

expenses del subgrup amb edat superior a 65 anys (217). Així doncs, l'envelliment de la població podria explicar, parcialment, aquest increment de les hospitalitzacions.

Pel que fa a altres causes de l'hospitalització no relacionades pròpiament amb la MC, cal destacar que a la nostra cohort es va observar un augment de fins el 48% entre el 2011 i el 2017 de les taxes d'hospitalització per patologia infecciosa. Aquest augment podria ser explicat per la tendència d'ús de tractaments immunosupressors no biològics i de fàrmacs biològics, especialment en la gent d'edat avançada (260). Shen *et al.* va descriure una taxa d'infecció del 43% en pacients d'edat avançada per un 31,6% en pacients joves que van rebre tractament biològic durant 4 anys. A més, en aquest estudi, la taxa d'hospitalització per efectes secundaris als anti-TNF va ser del 25% en pacients d'edat avançada, per un 0% en pacients més joves (261). En el nostre estudi no es va analitzar l'efecte de l'edat en l'hospitalització en la població catalana.

A la nostra cohort, tant la MC com la CU augmenten lleugerament la mortalitat respecte a la població general. A la literatura es descriu que la MC es relaciona amb un lleu augment de la mortalitat global. Les dades sobre la CU, no obstant, són extremadament controvertides, i la majoria d'articles descriuen que no hi ha diferències respecte a la població general (220). Per contra, el nostre estudi observa un augment del risc relatiu de mortalitat en la CU (RR: 1,22; IC 95%: 1,106–1,358). Curiosament, aquestes dades són molt similars a les presentades per Bewtra *et al.* al 2013 en un metaanàlisi que va incloure 35 articles i 18.952 pacients amb CU (RR: 1,16; IC 95%: 1,04–1,29) (264). Aquest metanàlisi va

descriure per primera vegada un lleuger però significatiu augment del risc de mort en pacients amb CU.

Els estudis inclosos en aquesta tesis presenten certes limitacions. Els dos estudis han estat realitzats a partir de la informació proporcionada per CatSalut, el que significa que la informació analitzada es va obtenir a partir d'un registre poblacional de Catalunya, incloent-hi més de 7,5 milions de persones.

La qualitat de l'etiquetatge del diagnòstic (segons ICD-9-CM) és una preocupació a qualsevol base de dades. En tot cas, aquesta base, inclou dades de molt alta qualitat, ja que s'utilitzen diagnòstics tant administratius com clínics. Els diagnòstics hospitalaris del ICD-9-CM es revisen curosament i es codifiquen a cada ingrés hospitalari, ja que el reemborsament hospitalari està relacionat amb el diagnòstic i amb la complexitat dels pacients. A més, els diagnòstics també son controlats periòdicament pel CatSalut.

La base de dades només inclou pacients que entren al públic sistema sanitari. Per tant, és possible que hi hagi pacients –generalment amb malaltia lleu– que hagin contactat amb el sistema privat i no amb el sistema públic i que per tant, no s'hagin inclòs en aquest registre. Tanmateix, el sistema públic l'utilitza més del 80% de la població de Catalunya. A més, en el 20% dels no usuaris s'inclouen també persones sense cap malaltia. Per altre banda, com que la MII és una malaltia crònica i els tractaments farmacològics (i especialment biològics) són relativament cars, la majoria dels pacients sol·liciten suport del sistema públic, que ofereix una cobertura universal. Així doncs, en tractaments molt cars com



els biològics, la prescripció pública s'acosta al 100%. Es cert que s'ha pogut infraestimar la prevalença de la MII a expenses de casos lleus, però en cas de ser així, la incidència i prevalença de la MII a Catalunya pot ser fins i tot superior a la descrita.

Una altre limitació, és que les xifres d'incidència són aproximades, la base de dades no té cap marcador ni etiqueta específica per establir casos nous o d'incidents. Així doncs s'estimen el casos incidents a través dels casos nous registrats anualment al sistema de salut. Així doncs, aquest augment d'incidència es podria explicar per les millores del cribratge i del diagnòstic, però també per a una millor codificació dels codis ICD-9-CM, per un millor registre de la informació del pacient, i/o per un augment del nombre de pacients que utilitzen la xarxa de salut pública degut als costos dels tractament de la MII.

Tot i que aquests biaixos no es poden descartar, les dades d'incidència i de prevalença semblen consistents i no s'han detectat grans variacions d'un any a l'altre. Així, les nostres dades indiquen de forma fiable un augment de la MII.

Aquesta tesis proporciona una visió detallada dels resultats de la epidemiologia i del tractament del la MII; visió que pot ser útil per a una futura organització assistencial. Així doncs, donat que la MII és una malaltia que es diagnostica en gent jove i amb una baixa mortalitat, extrapolant les dades epidemiològiques actuals sobre incidència i prevalença, el nombre de pacients afectes de MII a Catalunya podria duplicar-se en deu anys. Encara que l'augment de l'ús de fàrmacs biològics pot estar associat a una reducció de la necessitat de cirurgia i

hospitalització per complicacions de la MC, aquest augment de la MII, junt amb un envelliment de la població amb MII, obligarà a adaptar l'organització actual del sistema de salut per a satisfer les necessitats requerides.



## 7. CONCLUSIONS

1. Els estudis que formen aquesta tesi denoten que la prevalença i la incidència de la MII augmenta ràpidament a Catalunya.
2. Aproximadament el 20% dels pacients amb MC del nostre país reben tractament amb fàrmacs biològics. Aquesta proporció augmenta a un ritme d'aproximadament un 1% anual.
3. L'augment en l'ús de fàrmacs biològics es correlaciona amb una disminució significativa de les taxes de cirurgia i amb una disminució de les hospitalitzacions relacionades amb la MC, tot i que no es pot provar la causalitat.
4. Tant la MC com la CU presenten un petit, però significatiu augment de la mortalitat respecte a la població general.



## **8. LÍNIES DE FUTUR**

Amb els resultats de la present tesis doctoral, les futures línies d'investigació es podrien centrar en els següents escenaris:

- Valorar l'heterogeneïtat del tractament de la malaltia inflamatòria intestinal dins de les àrees geogràfiques de Catalunya.
  
- Estudiar la prevalença, incidència i mortalitat de la MII a nivell estatal.
  
- Estudiar la tendència i l'evolució dels tractaments de la MC a nivell estatal, així com la seva correlació amb la necessitat de cirurgia i d'hospitalització.
  
- Realitzar més estudis sobre la mortalitat de la MII per tal de confirmar les dades del primer estudi, que mostra un augment de la mortalitat, i analitzar quines en són les causes principals.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066–78.
2. Wilks, S. & Moxon W. *Lectures on Pathological Anatomy*. 2nd ed. (Longmans, 1875). Longmans. 1875.
3. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Med Gaz* 2. 1859;264–265.
4. Burisch J, Munkholm P. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:942–51.
5. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J MC. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991;32:1514–20.
6. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):955–60.
7. Crohn, B. B., Ginzburg, L. & Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1999;1323–1329.
8. Adams SM, College T, Bornemann TPH, Army T, Medicine F, Program R. Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician*. 2013;87:669–705.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
10. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.



11. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
12. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462–71.
13. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171–6.
14. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993–1002.
15. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda De Miguel D, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish casecontrol study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(12):1464–71.
16. Koloski NA, Bret L, Radford-smith G, Koloski NA, Bret L, Radford-smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease : A critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):165–73.
17. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis : current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther*. 2015;4:143–57.
18. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease : cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627–40.
19. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and

- Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990–6.
20. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996;312:95–6.
  21. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;25(5):1032–57.
  22. UK IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci , including the HNF4A region. *Nat Genet*. 2009;41(12):1330–4.
  23. Boyapati R, Satasangi J, Ho GT. The pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7(44).
  24. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;(January):251–63.
  25. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24.
  26. Adams AT, Kennedy NA, Hansen R, Ventham NT, O'Leary KR, et al. Two-stage genome-wide methylation profiling in childhood-onset Crohn's disease implicates epigenetic alterations at the VMP1/MIR21 and HLA loci. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1784–93.

27. Nimmo ER, Stevens C, Phillips AM, Smith A, Drummond HE, et al. TLE1 modifies the effects of NOD2 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):972-981.e2.
28. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867-74.
29. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, et al. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2011;5(6):566-9.
30. Shitrit ABG, Koslowsky B, Kori M, Paz K, Adar T, et al. Inflammatory bowel disease: An emergent disease among ethiopian jews migrating to Israel. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):631-5.
31. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):565-76.
32. Guérin-Danan C, Andrieux C PF. Patter of metabolism and composition of the fecal microflora in infants 10-18 month old from day care centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(3):281-9
33. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-5.
34. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813-22.

35. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity . World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(3):213.
36. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in Inflamm Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(1):1–12.
37. Van Klinken BJW, Van Der Wal JWG, Einerhand A, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. Gut. 1999;44(3):387–93.
38. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology. 2005;129(2):550–64.
39. Zhang FX, Kirschning CJ, Mancinelli R, Xu XP, Jin Y, et al. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor- $\kappa$ B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. J Biol Chem. 1999;274(12):7611–4.
40. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. Nat Rev Immunol. 2010;10(2):131–43.
41. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. Science. 2005;307(5707):254–8.
42. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis Ulcerative Colitis. J R Soc Med. 2016;2:86–8.

43. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity*. 2002;17(5):629–38.
44. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97–110.
45. Panés J GN. Leukocyte-Endothelial Cell Interactions: Molecular Mechanisms and Implications in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterology*. 2004;126(1):A27.
46. Cheifetz AS, Israel B, Medical D. Management of Active Crohn Disease. *J Am Med Assoc*. 2013;309(20):2150–8.
47. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):965–90.
48. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastro- enterol*. 1989;24:2–6.
49. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
50. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40–6.

51. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588–94.
52. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350–9.
53. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196–202.
54. Hoentjen F, Rubin DT. Infectious proctitis: When to suspect it is not inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):269–73.
55. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn’s Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(3):1–34.
56. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn’s Colitis*. 2015;9(3):211–22.
57. D’Inca R, Pont E, Leo V, Ferronato A, Fries W, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(4):429–37.
58. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, et al. A new, highly

- sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(4):409–12.
59. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:514–29.
60. Ayling RM, Klaarte K. Faecal calprotectin. *Adv Clin Chemistry.* 2018;87:161–90.
61. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444–54.
62. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(6):443–68.
63. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic Evaluation of Patients with Inflammatory Bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1287–97.
64. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(12).
65. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, et al.

- The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1984;30(3):167–72.
66. Israeli E, Ying S, Henderson B, Mottola J, Strome T, et al. The impact of abdominal computed tomography in a tertiary referral centre emergency department on the management of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):513–21.
  67. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247(1):64–79.
  68. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):917–32.
  69. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1240–8.
  70. Kopylov U, Koulaouzidis A, Klang E, Carter D, Ben-Horin S, et al. Monitoring of small bowel Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(11):1047–58.
  71. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Vijayan S, Har-Noy O, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(8):854–63.
  72. Goran L, Negreanu AM, Stemate A, Negreanu L. Capsule endoscopy: Current status and role in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc.*



- 2018;10(9):184–92.
73. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's Disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1618–23.
  74. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease : pathogenesis , diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepato.* 2017;14(11):652-664..
  75. Parks AG, Gordon PH HJ. A classification of fistula-in-ano. *Br J surgery.* 1976;63:1–12.
  76. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, 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 Suppl A.
  77. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53.
  78. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(4):322–37.
  79. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review. Vol. 27, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2012;27(8):1266-80.
  80. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: A comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis.*

- 2010;11(3):134–47.
81. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
  82. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
  83. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in Eastern Canada: A population database study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):1–8.
  84. Shivashankar R; Tremaine WJ; Scott H. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County , Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):857–63.
  85. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20–5.
  86. Buenavida G, Casanas A, Vasquez C et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41(4) 281-7. 2011;41(4):20.
  87. Appleyard CB, Hernández G, Ríos-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):106–11.
  88. Su HY, Gupta V, Day AS, Geary RB. Rising Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2238–44.

89. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM et al.. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease from 13 countries in Asia-pacific. Results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study 2011-2013. *Gastroenterology*. 2013;(1):4SUPPL.1.
90. Hammada T, Lemdaoui MC, Boutra F, Zoughailech D AH. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in an Algerian population. *J African d'Hepato-Gastroenterologie*. 2011;5(4):293–302.
91. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1506–15.
92. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* . 2014 Apr 1;63(4):588 LP – 597.
93. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558–65.
94. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G et al. [Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease]. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(17):651–6.
95. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A

- population-based analysis. *Ann Med.* 2018;50(7):613–9.
96. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–78.
  97. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559–68.
  98. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: Searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol.* 2006;164(7):615–23.
  99. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, et al. 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.
  100. Bitton A, Vutcovici M, Patenaude V, Sewitch M, Suissa S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec: Recent trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(10):1770–6.
  101. Loftus CG, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. 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.
  102. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California Managed Care Organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol.*

- 2008;103(8):1998–2006.
103. Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, et al. Incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Rhode Island: report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1456–61.
  104. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1197–206.
  105. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158-165.e2.
  106. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: A prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(7):1148–53.
  107. Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: The emergence of “western” disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(9):1839–45.
  108. Chuang CH, Lin SH, Chen CY, Sheu BS, Kao AW, et al. Increasing incidence and lifetime risk of inflammatory bowel disease in Taiwan: A nationwide study in a low-endemic area 1998-2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(13):2815–9.
  109. Wei SC, Lin MH, Tung CC, Weng MT, Kuo JS, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998

- and 2008 in Taiwan. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1):0–5.
110. Kuo CJ, Yu KH, See LC, Chiu CT, Su MY, et al. The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(8):2454–62.
  111. Yang SK, Yun S, Kim JH, Joon YP, Hak YK, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(4):542–9.
  112. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, Kim KH, Ahn IM, et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: A nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):623–30.
  113. Hilmi I, Jaya F, Chua A, Heng WC, Singh H, et al. A first study on the incidence and prevalence of IBD in Malaysia--results from the Kinta Valley IBD Epidemiology Study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(5):404–9.
  114. Kasturiratne A, Mufeen MN, Mettananda KC, Fernandopulle N, Rajindrajith S, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Gampaha district: details of the Sri Lankan component of the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Ceylon Med J.* 2014;59(1):16–8.
  115. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AHGK, Ariyasinghe MHADP, Navarathne MMN, Peiris RSK, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: A hospital based survey. *BMC Gastroenterol.* 2010;10,32.
  116. Zahedi MJ, Moghadam SD, Abbasi MH, Dehghani M, Pour SS, et al. The incidence rate of inflammatory bowel disease in an urban area of Iran: a developing country. *Middle East J Dig Dis.* 2014;6(1):32–326.
  117. Abdul-Baki H, ElHajj I, El-Zahabi LMN, Azar C, Aoun E, et al. Clinical

- epidemiology of inflammatory bowel disease in Lebanon. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):475–80.
118. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):51–7.
  119. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: A multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(11):1153–9.
  120. Salupere R. Inflammatory bowel disease in Estonia: A prospective epidemiologic study 1993-1998. *World J Gastroenterol.* 2001;7(3):387–8.
  121. Kiudelis G, Jonaitis L, Adamonis K, Žvirblienė A, Tamelis A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in kaunas region, lithuania. *Med.* 2012;48(8):431–5.
  122. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohn's Colitis.* 2009;3(2):92–9.
  123. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: A population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(6):601–6.
  124. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: Epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1553–9.

125. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(4):309–15.
126. Björnsson S JJ. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(1):31–8.
127. Björnsson S, Tryggvason FP, Jónasson JG et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Iceland 1995–2009. A nationwide population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(11):1368–75.
128. Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Collin P. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(9):1063–7.
129. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, et al. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):555–61.
130. Ranzi T, Bodini P, Zambelli A, Politi P, Lupinacci G, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996. 1996;8(7):657–61.
131. Tursi A, Elisei W, Picchio M. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting. *Eur J Intern Med.* 2013;24(8):852–6.
132. Lopez-Miguel C, Sicilia B, Sierra E, Lopez-Zaborras J, Arribas F. [Incidence of inflammatory bowel disease in Aragon: outcome of a prospective



- population-based study]. *Gastroenterología y hepatología* 1999. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;22(7):323–8.
133. Monferrer-Guardiola R, Martín-Jiménez JA, Pedraza-Sanz RG, Moreno-Sánchez I, Soler-Bahilo E. Incidence of inflammatory bowel disease in the 02 health area of Castellón (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91(1):33–46.
  134. Pozzati L CA. [Hospital study of the incidence of inflammatory bowel disease in the health district of Mérida (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25(9):541–4.
  135. Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2004;96(10):687–94.
  136. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahía V, Tojo R, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(985):296–304.
  137. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(3):111–6.
  138. Anton Martínez J, Ortega Gómez A, Arranz Carrero A et al. [Incidence of inflammatory bowel disease in the health area of Navalmoral de la Mata (Caceres, Spain) between 2000 and 2009]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(10):694–9.
  139. Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a

- central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1399–1407.
140. Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):437–44.
141. Klarin I, Majnaric L, Jovanovic Z, Nakic D, Vcev I VA. Epidemiology and clinical presentation of inflammatory bowel disease in Zadar County, Croatia. *Coll Antropol*. 2013;37(4):550–3.
142. Pezerovi D, Klarin I, Zulj M, Majnaric L, Khaznadar E VA. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 1991-2000 and 2001-2010: A population-based study. *Antropol Coll*. 2014;38(1):115–23.
143. Cachia E, Calleja N, Aakeroy R, Degaetano J, Vassallo M. Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: A retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):550–3.
144. Van Gossum A, Adler M, De Reuck M, Devis G, Fiasse R, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta gastro-enterologica Belgica* 1996. 1996;59(1):7–9.
145. Latour P, Belaiche J, Louis E, Fontaine F, Deflandre J, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Liege (Belgium). *La Societe de Gastroenterologie Liegeoise. Acta Gastroenterol Belg*. 1996;59(1):3–6.
146. Latour P, Louis E, Belaiche J. Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta gastroenterol Belgica* 1998; 61(4) 410-3. 1998;61(4):410–3.
147. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, et al.

- Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004;53(6):843–8.
148. Edouard A, Paillaud M, Merle S, Orhan C, Chenayer-Panelatti Dagger M C. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(8–9):779–83.
149. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: A study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):218–26.
150. Abakar-Mahamat A, Filippi J, Pradier C, Dozol A HX. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(12):1098–103.
151. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89–94.
152. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: A prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):917–23.
153. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(1):58–69.
154. Romberg-Camps MJL, Hesselink-van de Kruijs MAM, Schouten LJ, Dagnelie PC, Limonard CB, et al. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and

- seasonal variations in onset of symptoms. *J Crohn's Colitis*. 2009;3(2):115–24.
155. De Groof EJ, Rossen NGM, Van Rhijn BD, Karregat EPM, Boonstra K, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1065–72.
156. Vendrell R, Venegas H, Pérez C, Morell C, Roman R. Differences in prevalence of inflammatory bowel disease in Puerto Rico between commercial and government-sponsored managed health care insured individuals. *Bol Asoc Med P R*. 2013;15(2):15–9.
157. Geary RB, Richardson A, Frampton CMA, Collett JA, Burt MJ, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: Results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):936–43.
158. Studd C, Cameron G, Beswick L, Knight R, Hair C, et al. Never underestimate inflammatory bowel disease: High prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):81–6.
159. Büsch K, Ludvigsson JF, Ekström-Smedby K, Ekbom A, Askling J, et al. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: A population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):57–68.
160. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, et al. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liver Dis*. 2016;48(11):1302–7.

161. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(11):1325–35.
162. Herrinton LJ, Liu L, Lafata JE, Allison JE, Andrade SE, et al. Estimation of the period prevalence of inflammatory bowel disease among nine health plans using computerized diagnoses and outpatient pharmacy dispensings. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):451–61.
163. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1424–9.
164. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P WA. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999. 1999;149(10):916-24.
165. Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1419–24.
166. Morita N, Toki S, Hirohashi T, Minoda T, Ogawa K, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol.* 1995;30:1–4.
167. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, et al. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2009;44(7):659–65.

168. Lewis JD, Brensinger C, Bilker WB, Strom BL. Validity and completeness of the General Practice Research Database for studies of inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(3):211–8.
169. Stone MA, Mayberry JF BR. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(12). 2003;15(12):1275–80.
170. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(9):892–9.
171. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in sardinia, italy: Prevalence and comorbidity. *PLoS One.* 2012;7(3):e32487
172. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Mila Crespo A, Sánchez Fernandez A, Lacort Fernandez M, et al. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica: estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). España. *An Med Interna (Madrid).* 2003;20:3–9.
173. Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohn's Colitis.* 2008;2(2):131–41.
174. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(5):499–510.
175. Colombel JF. The CHARM trial of adalimumab in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;2(7):486–8.

176. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
177. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, et al. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - A SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):734–46.
178. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
179. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
180. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
181. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(1):24–30.
182. Moja L, Danese S, Fiorino G, Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol*

- Ther. 2015;41:1055–65.
183. Rezaie A, Me K, Ei B, Am G, Ar O, Ah S, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD000296.
  184. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(2):CD006792.
  185. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease : Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9.
  186. Ho G, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott IDR. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease : analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:319–30.
  187. Karoui S, Ben Yaghlene L, Fekih M, Boubaker J FA. Corticosteroid dependence and resistance in Crohn's disease: prevalence and predictive factors. *Tunis Med.* 2003;81(1):15–9.
  188. Mcdonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6;2014(8):CD003459.
  189. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517.
  190. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.



191. Asgharpour A, Cheng J, Bickston SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:153–60.
192. Danese S, Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, et al. A phase 3b open-label multicentre study (VERSIFY) of the efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in moderately to severely active Crohn's disease (CD. 14th Congr ECCO, March 6-9, 2018, Copenhagen Denmark.
193. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–58.
194. Jenkin J, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? *Ann Gastroenterol*. 2018;31:413–24.
195. Hirschmann S, Neurath MF. Top-down approach to biological therapy of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):285-293
196. Rogler G. Top-Down or Step-Up Treatment in Crohn's Disease? *Dig Dis*. 2013;31:83–90.
197. Amezaga AJ, Assche G Van. Practical Approaches to Top – Down Therapies for Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(7):35
198. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, et al. 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;11(2):135–49.
199. Koperen PJ Van, Safiruddin F, Bemelman WA, Slors JFM. Outcome of

- surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *Br J of Surgery* 2009; 2009; 96(6):675-9.
200. Adegbola SO, Pisani A, Sahnun K, Tozer P, Ellul P. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2018;31:129–39.
201. Sand BES, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Deventer SJVAN. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease : results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;(February):1127–36.
202. Wasmann K, Groof EJ, Stellingwerf M, D'Haens G, Ponsioen P, et al. DOP73 Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease, seton vs. anti-TNF vs. surgical closure following anti-TNF (PISA): a randomised controlled trial. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(Supplement 1):S074.
203. Atreya R, Neurath MF. Current and Future Targets for Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Ther Rev.* 2017;33:82–8.
204. Chande N, Townsend CM, Parker CE, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD000545
205. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, et al. Early azathioprine / biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease , while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative . *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(7):872-9.
206. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, Mcdonald JWD, Chande N. Methotrexate

- for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 26;(8):CD006884.
207. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, et al. Methotrexate Induces Clinical and Histologic Remission in Patients with Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Ann Med.* 1989;110:353–6.
208. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Douglas WC, Geboes K, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Inflammatory Bowel Disease Monitor.* 2012;142(5):1102-1111
209. Dulai P, Hahn K, Khalife N. P537 The impact of early disease control with vedolizumab on surgery rates among patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis of the GEMINI trials. *J Crohn's Colitis.* 2014;13:Supplement 1 S382-83.
210. Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C, Yeager B, Jacobstein D, et al. Sa1743 - Reduced Rates of Crohn's- Related Surgeries, Hospitalizations and Alternate Biologic Initiation with Ustekinumab in the Im-Uniti Study Through 2 Years. *Gastroenterology.* 2018 May 1;154(6):S-377-S-378.
211. Vester-Andersen MK, Prosberg M V, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: A population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):705–14.
212. Lirhus SS, Høivik ML, Moum B, Melberg HO. Regional differences in anti-TNF- $\alpha$  therapy and surgery in the treatment of inflammatory bowel disease patients: a Norwegian nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(8):952–7.

213. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):37–49.
214. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study 1979-2011. *Gut.* 2014;63(10):1607–16.
215. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Impact of biologic treatment of Crohn's disease on the rate of surgeries and other healthcare resources: An analysis of a nationwide database from Poland. *Front Pharmacol.* 2018;9(0):621.
216. Verdon C. Surgery and hospitalisations rates in inflammatory bowel disease patients in the Québec provincial database from 1996. In: 14th Congress of ECCO, March 6-9, 2019, Copenhagen. Denmark.
217. Sonnenberg A. Hospitalization for inflammatory bowel disease in the United States between 1970 and 2004. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(4):297–300.
218. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis.* 2019;155–68.
219. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-Side Isoperistaltic Strictureplasty in the Treatment of Extensive Crohn's Disease. *J Surg Res.* 2004;78:71–8.
220. Strong SA. Strictureplasty in Complex Crohn's Disease: Beyond the Basics. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32:243–248.
221. Maguire LH, Alavi K, Wise PE, Kaiser AM, Bordeianou L. Surgical Considerations in the Treatment of Small Bowel Crohn's Disease. *J*

- Gastrointest Surg. 2016(2):398-411.
222. Assche G Van, Thienpont C, Hoore AD, Vermeire S, Demedts I, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*. 2010;59:320–4.
223. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A, Lakatos PL, Assche G Van, et al. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1859–67.
224. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease : a meta-analysis. *Color Dis*. 2006; (2):82–90.
225. Angriman I, Pirozzolo G, Bardini R, Cavallin F, Castoro C, et al. A systematic review of segmental vs subtotal colectomy and subtotal. *Color Dis*. 2017;19(8):279–87.
226. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2016;6736(16):1–15.
227. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Group for the E-I, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019;68(3):423–33.
228. 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.
229. Adamina M, Angriman I, Bemelman WA, Biancone L, D'Hoore A, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J*

- Crohn's Colitis. 2015;9(1):4–25.
230. Louis EJ, Collard A, Oger AF, Groote E, Belaiche J. Location and behavior of Crohn's disease according to Vienna classification evolution over the course of the disease. *Gastroenterology*. 2001;120(5):A141.
  231. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415–22.
  232. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
  233. Rahman A, Jairath V, Feagan BG, Khanna R, Shariff SZ, Allen BN, et al. Declining hospitalisation and surgical intervention rates in patients with Crohn's disease : a population - based cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(10):1086-1093.
  234. Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, Bernstein CN, Kaplan GG, McCurdy JD, et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: A population-based interrupted time series study. *Gut*. 2020 Feb;69(2):274-282.
  235. King JA, Underwood FE, Panaccione N, Quan J, Windsor W, Kotze P G, et al. Trends in hospitalisation rates for inflammatory bowel disease in western versus newly industrialised countries: a population-based study of countries in the Organisation for Economic Co-operation and Development. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(4):287-295.
  236. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, et al. Initial

- disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: The ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):36–46.
237. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, et al. Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012. *World J Gastroenterol.* 2017;21(23):7272–80.
238. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. In: *The Lancet.* 2012. p. 1590–605.
239. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3198–207.
240. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):625–33.
241. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut.* 2012;61(8):1140–5.
242. Limketkai BN, Parian AM, Shah ND, Colombel JF. Short bowel syndrome and intestinal failure in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1209–18.
243. Pajares JM, Gisbert JP. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001 93(1):9-20.
244. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón

- Magarzo J, Navascues CA, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:228–35.
245. Fernández A, Hernández A, Martínez-Ares D, Sanromán L, de Castro ML, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(9):534–40.
246. López Serrano P, Pérez-Calle L, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2009;101(6):768–72.
247. Roblin X, Flamant M. DIAMOND study: an additional evidence of the interest of being proactive in IBD. *Ann Transl Med*. 2018;6(13):279–279.
248. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2006;132(1):52–65.
249. Yu H, Maclsaac D, Wong JJ, Sellers ZM, Wren AA, et al. Market Share and Costs of Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):364–70.
250. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Treatment Steps, Surgery, and Hospitalization Rates During the First Year of Follow-up in Patients with Inflammatory Bowel Diseases from the 2011 ECCO-Epicom Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):747–53.
251. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in



- IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. Vol. 10, Journal of Crohn's & colitis. 2016. p. 216–25.
252. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1580-1588.e3.
253. Bernstein CN, Loftus E V., Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. Gut. 2012;61(4):622–9.
254. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. Vol. 45, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2017;45(1):3-13.
255. Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, Juurlink D, Einarson T. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: A matched analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(8):838–48.
256. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterology. 2013;145(5):996–1006.
257. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. Vol. 30, Current Opinion in Gastroenterology. 2014. p. 378–84.

258. Lazarev M, Saul M, Kip KE, Regueiro M, Schraut WH, et al. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: Experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;16(5):830–5.
259. Malarcher CA, Wheaton AG, Liu Y, Greenlund SF, Greenlund SJ, et al. Hospitalizations for Crohn's Disease — United States, 2003–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(14):377–81.
260. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohn's Colitis.* 2011;5(1):5–13.
261. Shen H, Lipka S, Katz S. Increased hospitalizations in elderly with inflammatory bowel disease on anti-tumor necrosis factor therapy but not increased infections: A community practice experience. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(8):898–9.
262. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):609-17.
263. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313-321.e2.
264. 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.



## 10. ANNEX

### 10.1. Comunicacions a congressos

Time trends of Crohn's disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing use of biologics correlates with a decrease in surgical requirements. A population based study in Catalonia. 15th Congress of ECCO, Inflammatory Bowel Diseases 2020. Vienna, Austria 12/2/2020-15/2/2020.

*Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue Supplement\_1, January 2020, page S594*

S594

Poster presentations

#### P143

##### **Time trends of Crohn's disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing use of biologics correlates with a reduced need for surgery. A population-based study in Catalonia**

E. Brunet<sup>\*1</sup>, L. Melcarne<sup>1</sup>, E. Vela<sup>2</sup>, M. Clèries<sup>2</sup>, C. Pontes<sup>3,4</sup>, P. García-Iglesias<sup>1,5</sup>, M. Gallach<sup>1</sup>, L. Hernández<sup>1</sup>, A. Soria<sup>1</sup>, V. Jordi<sup>1</sup>, P. Pedregal<sup>1</sup>, G. Grau<sup>1</sup>, B. Garcia-Sagué<sup>1</sup>, L.E. Frisancho<sup>1</sup>, A. Villòria<sup>1,5,6</sup>, M. Vergara<sup>1,5,6</sup>, X. Calvet<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Parc Taulí, Aparell digestiu, Sabadell, Spain, <sup>2</sup>Servei Català de la Salut, Unitat d'Informació i Coneixement., Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Servei Català de la Salut, Àrea del Medicament, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Farmacologia-de Terapèutica i de Toxicologia, Bellaterra, Spain, <sup>5</sup>Instituto de Salud Carlos III, CIBERebd, Madrid, Spain, <sup>6</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, Bellaterra, Spain

**Background:** Data from clinical trials suggest that biological drugs may improve the outcomes in Crohn's disease (CD) by reducing the need for surgery or hospitalisation. However, data on the trends in biological drug use and outcomes in CD patients are scarce. The aim of this study is to evaluate the time-trends of the use of biological drugs and other treatments for CD, and its relationship with outcomes such as surgery and hospitalisation in Catalonia.

**Methods:** All patients with CD included in the Catalan Health Surveillance System (containing data on a population of more than 7.5 million) from 2011 to 2017 were identified. The exposures to different treatments for inflammatory bowel disease were retrieved from electronic invoicing records. Time trends for surgery and hospitalisation were described and tested for correlation with treatment using the statistical package R, version 3.4.3.

**Results:** Between 2011 and 2017, the use of salicylates, corticosteroids and immunosuppressive treatment fell from 28.8% to 17.1%, 15.8% to 13.7%, and 32.9% to 29.6%, respectively. Biological treatment use rose from 15.0% to 18.7%. Adalimumab was the most frequently prescribed biologic (1604 patients; 52% of all biologics in 2017). Ostomy rates per 1000 patients/year fell from 13.2 in 2011 to 9.8 in 2017, and surgical resection rates from 24.1 to 18.0. The rate of CD-related hospitalisations per 1000 patients/year also fell, from 92.7 to 72.2.

**Conclusion:** Biological drug use rose from 15.0% to 18.7% between 2011 and 2017. During the same period, we observed an improvement in the outcomes of CD patients.