

Obravnava bolnika s Crohnovo boleznijo po operaciji

Postoperative management of patients with Crohn's disease

Anja Ilovar*, David Drobne

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2014; suplement 1: 45–51

Ključne besede: Crohnova bolezen, pooperativna ponovitev, pooperativno zdravljenje, preprečevanje

Key words: Crohn's disease, post-operative recurrence, postoperative therapy, prevention

IZVLEČEK

Večina bolnikov s Crohnovo boleznijo bo vsaj enkrat v življenju potrebovala operacijo, ki pa nikoli ne pomeni tudi zaključka zdravljenja, saj se bolezen na histološkem nivoju vedno ponovi. 90 % bolnikov ima prisotne endoskopske spremembe, od tega jih ima polovica klinično aktivno bolezen s povišanimi kazalci vnetja, vsak tretji bolnik pa je ponovno operiran v nekaj letih. Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa, penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen. Bolnik brez dejavnikov tveganja takoj po operaciji ne potrebuje profilaktične terapije, medtem ko se bolnikom z vsaj enim dejavnikom tveganja priporoča zgodnji začetek medikamentozne profilakse s tiopurini in/ali zaviralci TNF-alfa. V prvem letu po operaciji je potrebno pri vseh bolnikih, tudi asimptomatskih in bolnikih na profilaktični terapiji, opraviti koloileoskopijo in oceniti sluznico. Ocena sluznice po Rutgeertsu i2 ali več pomeni potrebo po stopnjevanju terapije v izogib klinični ponovitvi bolezni v naslednjih nekaj letih. Vsem bolnikom po operaciji svetujemo tudi prenehanje kajenja.

ABSTRACT

Majority of Crohn's disease patients will eventually need surgery, but this is not the definite treatment since disease always recurs histologically. 90% of patients develop endoscopic lesions, of these 50% will have clinically active disease with increased inflammatory markers, 30% will be re-operated in the following years. Risk factors for recurrence after surgery are smoking, prior intestinal surgery, extensive small bowel resection, penetrating disease (fistulas, abscesses) and perianal disease. Patients without risk factors do not need prophylaxis after surgery. Patients with one or more risk factors for postoperative recurrence need immediate postoperative prophylaxis with thiopurines and/or anti-TNF agents. Ileocolonoscopy with assessment of neoterminal mucosa is mandatory within one year of surgery, also in asymptomatic patients and also in patients on prophylaxis. In case of Rutgeerts i2 or more advanced endoscopic lesions therapy needs to be escalated to prevent clinical recurrence in the next few years. Cessation of smoking should be strongly advised.

*Anja Ilovar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zdravljenje Crohnove bolezni (CB) zahteva premišljen pristop, saj je sam potek bolezni težko napovedati (1). Bolniki s CB brez ustrezne obravnave imajo veliko tveganje za ponavljajoče se operacije. V obravnavi CB po operaciji sta možna dva pristopa: začeti s profilaktično terapijo z zdravili takoj po operaciji z namenom preprečiti ali odložiti ponovitev bolezni; ali čakati na endoskopsko ponovitev in sčasoma začeti ali prilagoditi farmakološko terapijo preden postane bolnik simptomatski. Oba pristopa sta racionalna in se lahko uporabita v določenih situacijah (2). Potrebno je pretehtati med tveganjem za potencialno življenjsko ogrožajoče stranske učinke imunosupresivne terapije in možnostjo razvoja resnih zapletov osnovne bolezni, pri katerih standardna terapija ne zadošča več (1). Cilj zdravljenja CB v današnjem času ni več le indukcija in vzdrževanje klinične remisije, ampak tudi preprečevanje ponovitve bolezni na endoskopskem nivoju. Endoskopski znaki se pojavijo pred kliničnimi simptomi, zato lahko zdravljenje zgodnjih sprememb na sluznici prepreči klinično ponovitev bolezni (3). Trenutno še nimamo standardnega protokola za obravnavo bolnikov s CB po operaciji črevesa. Objavljene raziskave in meta-analize so potrdile učinkovitost tiopurinov, nitroimidazolnih antibiotikov in TNF-alfa zaviralcev, medtem ko se budesonid in probiotiki niso izkazali kot učinkoviti (4).

Ponovitev Crohnove bolezni po operaciji črevesa

Kljub vse širšemu spektru terapevtskih možnosti zdravljenja CB in uporabi tarčnih bioloških zdravil bo večina bolnikov vsaj enkrat v življenju potrebovala operacijo. Kirurško zdravljenje CB je simptomatsko in ga izvajamo le ob nastopu zapletov, kot so krvavitve, perforacija, absces, obstrukcija in fistula, ali pa kadar vnetne aktivnosti bolezni kljub maksimalni medikamentozni terapiji ne moremo obvladati. Kar 80 % bolnikov s CB vsaj enkrat potrebuje operativno obravnavo (5). Uporablja se načelo minimalne kirurgije, kjer se odstrani le oboleli predel (6). Najpogosteje je napravljena ileocekalna resekcija zaradi prizade-

tosti terminalnega ileuma in cekuma. Operacija CB ne pozdravi, tudi če je bil odstranjen ves makroskopsko prizadet del črevesa. Pooperativna ponovitev CB je lahko ocenjena endoskopsko, radiološko, klinično ali kirurško. Za oceno endoskopske ponovitve se uporablja Rutgeertsovo klasifikacijo, ki opisuje makroskopske spremembe sluznice črevesa v neoterminalnem ileumu (tanko črevo proksimalno od ileokolične anastomoze). Radiološko je ponovitev definirana kot pojav stenoz ali nepravilnosti površja sluznice tankega črevesa, ki so lahko vidne z različnimi radiološkimi preiskavami (6). Klinična ponovitev je definirana kot pojav simptomov, značilnih za CB, po popolni resekciji makroskopsko obolelega črevesa, kar je potrebno potrditi z dokazom lezij. Dokaz lezij je pomemben, saj so črevesni simptomi po operaciji lahko prisotni tudi zaradi drugih vzrokov, na primer motnje peristaltike ali malabsorpcije žolča, kar pogosto nastane po ileocekalni resekciji, saj je bila odstranjena Bauchinijeva valvula (2). Na histološkem nivoju se CB ponovi pri praktično vseh bolnikih že v nekaj tednih – najpogosteje pride do ponovitve na mestu kirurške anastomoze (2). Mikroskopsko so dokazali ponovitev vnetja v ileumu že 8. dan po operacij (1). Endoskopsko spremljanje bolnikov po ileocekalni resekciji je pokazalo, da se brez zdravljenja CB ponovi v 65–90 % znotraj 12 mesecev in v 80–100 % v treh letih po operaciji (7). Verjetnost za klinično ponovitev je 20–25 % na leto, saj se simptomi pojavijo šele, ko so prisotne že resnejše spremembe na sluznici (8). Posledično zgolj klinična ocena ni dovolj za spremljanje bolnikov po operaciji. Brez farmakološkega zdravljenja je potrebna ponovna operacija v 5 letih po prvi kirurški intervenciji pri 25–30 % bolnikov (1).

Rutgeertsova endoskopska klasifikacija

Endoskopska ponovitev bolezni, ugotovljena v prvem letu po operaciji, dobro korelira z verjetnostjo klinične ponovitve bolezni v prihodnjih nekaj letih in napoveduje razvoj za CB tipičnih zapletov in potrebo po ponovni operaciji (8). To velja tudi za asimptomatske bolnike. Posledično Evropsko združenje za KVČB (European Crohn's

and Colitis Organisation – ECCO) priporoča, da se vsem bolnikom 6–12 mesecev po operaciji opravi koloileoskopijo in endoskopsko oceni sluznico neoterminalnega ileuma, to je tankega črevesa proksimalno od ileo-kolo anastomoze. Pri tem se uporablja Rutgeertsova klasifikacija (Tabela 1).

Pooperativna ponovitev se začne z aftoznimi lezijami v neoterminalnem ileumu in na anastomozi, ki napredujejo v večje ulkuse in lahko privedejo do nastanka zožitev in fistul (4).

Endoskopska ocena i0 in i1 sta definirani kot endoskopska remisija, endoskopska ocena i2, i3 in i4 pa so definirane kot endoskopska ponovitev bolezni. Endoskopska ocena i0 ali i1 pomeni manj kot 10 %

Tabela 1: Endoskopska klasifikacija pooperativne ponovitve po Rutgeertsu in sod. (7)
Table 1: Endoscopic recurrence score by Rutgeerts et al. (7)

Endoskopska ocena		Definicija	Verjetnost klinične ponovitve brez aktivne terapije
i0	ENDOSKOPSKA REMISIJA	Brez lezij	< 10%
i1		≤ 5 aftoznih lezij	
i2	ENDOSKOPSKA PONOVI TEV	>5 aftoznih lezij z normalno sluznico med lezijami ali posamezne večje lezije ali lezije, omejene na ileokoloanastomozo	40%
i3		Difuzni aftozni ileitis z diuzno vneto sluznico	80%
i4		Difuzno vnetje z večjimi ulkusi, noduli in/ali zožitvami	100%

Tabela 2: Dejavniki tveganja za pooperativno ponovitev bolezni (13)
Table 2: Risk factors for postoperative recurrence (13)

A) Močni napovedni dejavnik
Aktivno kajenje
B) Drugi dokazani napovedni dejavniki
Penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi)
Perianalna bolezen
Predhodni kirurški posegi na črevesju
Obsežna kirurška resekcija tankega črevesa (> 50 cm)

verjetnost za klinično ponovitev bolezni v 10 letih, kar se označuje kot manj tvegano in se obravnava drugače kot bolnike z višjo endoskopsko oceno (11). Resnost ponovitve bolezni razdelimo v hudo (i2–i4) in zelo hudo (i3–i4) ter napoveduje verjetnost za klinično poslabšanje (12). Le vsak deseti bolnik z endoskopsko oceno i3 ali i4 ostane asimptomatski 3 leta po resekciji črevesa brez aktivne terapije (4).

Dejavniki tveganja za pooperativno ponovitev bolezni

Poznavanje dejavnikov tveganja za pooperativno ponovitev bolezni nam da možnost prepoznavati bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (2). Dejavniki tveganja za ponovitev CB po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi na črevesju, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa (> 50 cm), penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen. (Tabela 2) (13). Metaanaliza, ki je vključevala 2962 bolnikov, je pokazala, da imajo kadilci s CB 2,5-krat večjo verjetnost za kirurško ponovitev bolezni in dva-krat večjo verjetnost za klinično ponovitev v primerjavi z nekadilci s CB. To tveganje se pomembno zmanjša, če bolnik preneha s kajenjem (14). Fenotip bolezni pred operacijo napoveduje obliko ponovitve bolezni, na primer bolniki operirani zaradi stenoze imajo čez nekaj let ponovno stenozo, ki zahteva ponovno operacijo. Bolniki, ki so imeli fistule in/ali abscese, imajo še posebej visoko tveganje za

ponovno operacijo. Nekaterne analize so povezale ponovitev CB po operaciji z nižjo starostjo in z uporabo kortikosteroidov v 3 mesecih pred operacijo (1). Pri bolnikih z več dejavniki tveganja prihaja do večje pogostosti in hujše oblike ponovitve bolezni.

Diagnostika ponovitve Crohnove bolezni po operaciji

Po mednarodnih priporočilih je edini zanesljivi način za ugotovitev ponovitve CB po operaciji koloileoskopija, ki jo je potrebno opraviti 6–12 mesecev po operaciji in ostaja zlati standard obravnave bolnika po operaciji (7). Transabdominalni ultrazvok, magnetnoresonančna enterografija in kapsulna endoskopija so manj invazivne diagnostične metode, ki jih predlagajo kot alternativo v diagnostiki pooperativne ponovitve, vendar je diagnostična vrednost teh preiskav za ločevanje med il in bolj napredovalimi lezijami neznana, zato teh preiskav trenutno še ne moremo priporočiti kot nadomestilo za koloileoskopijo (7). Zelo obetavna metoda je ultrazvok neoterminalnega ileuma s kontrastom, ki ima pri bolnikih s sumom na lezije tankega črevesa v rokah izkušenega strokovnjaka verjetno visoko diagnostično vrednost (15).

Klinična kazalca Crohn's disease activity index (CDAI) in Harvey-Bradshaw indeks sta pogosto uporabljena, vendar na njuno vrednost lahko vplivajo druge gastrointestinalne in tudi ne-gastrointestinalne bolezni, posledično veljajo za preveč subjektivna kazalca. Druge metode vključujejo meritve nivojev fekalnih markerjev, kot so kalprotektin, laktoferin in polimorfonuklearne nevtrofilne elastaze, ki se sproščajo ob vnetju črevesa. Ti markerji so bolj specifični in senzitivni kot meritve CRP v krvi za ugotovitev zagona bolezni ter za razlikovanje med s CB povezanimi simptomi in simptomi, ki jih povzroča sindrom razdražljivega črevesa. Ti neinvazivni markerji se lahko uporabljajo tudi za pooperativno spremljanje z namenom razlikovanja simptomov, ki gredo na račun mehaničnih sprememb črevesa, kot so skrajšanje tankega črevesa, resekcija kolona in driska zaradi žolčnih soli, od simptomov zaradi

ponovitve CB (2). Podanaliza študije POCER je pokazala, da imajo bolniki z nivojem fekalnega kalprotektina pod 100 µg/g 91 % verjetnost, da nimajo endoskopske ponovitve bolezni (16).

Učinkovitost obstoječih zdravil pri preprečevanju pooperativne ponovitve Crohnove bolezni

5-aminosalicilati so pokazali zelo majhen učinek na zmanjšanje verjetnosti ponovitve CB. Rezultati raziskav kažejo, da ima mesalazin le zelo omejen učinek pri preprečevanju postoperativne CB, zato je edina indikacija glede na ECCO smernice bolezni z zelo majhnim tveganjem za ponovitev bolezni, to so bolniki, ki so imeli le izolirano resekcijo kratkega segmenta tankega črevesa (7).

Metronidazol se je izkazal kot učinkovit v kombinaciji s tiopurini, vendar se zaradi nevrotoksičnosti in gastrointestinalnih stranskih učinkov ne morejo uporabljati dolgoročno. (17). Dve veliki klinični študiji sta pokazali, da je topikalni steroid budezonid neučinkovit pri zmanjševanju ponovitve CB po operaciji (2). Raziskave niso pokazale nobene razlike med placebom in probiotiki, zato ti za preprečevanje ponovitve CB niso indicirani (9).

Azatioprin (AZA) in 6-merkaptopurin (6-MP) sta zdravilo izbora za preprečevanje pooperativne CB (2). Rezultati metaanalize so tudi pokazali, da sta AZA in 6-MP zmerno učinkovita (zmanjšata delež ponovitev za max. 25 %) pri preprečevanju zmerne do hude endoskopske ponovitve vnetja (i2–i4 po Rutgeertsu), medtem ko pri preprečevanju zelo hude ponovitve (i3–i4) nista učinkoviti. Dodatna težava so stranski učinki zdravil, zaradi česar mora določen delež bolnikov opustiti terapijo (8).

Zaviralca TNF-alfa infliksimab in adalimumab sta se izkazala za izjemno učinkovita za preprečevanje pooperativne ponovitve CB. Reguiero s sodelavci je leta 2009 randomiziral 24 bolnikov v skupino, ki je po operaciji prejela placebo in skupino, ki je prejela infliksimab. Delež endoskopske ponovi-

tve med bolniki na infliksimabu je bil po enem letu 9 %, proti 85 % bolnikov na placebo (18).

Podobni so podatki za adalimumab: Savarino s sodelavci je pokazal, da je adalimumab učinkovit in varen pri preprečevanju endoskopske in klinične ponovitve CB 2 leti po operaciji. V skupini zdravljenih z adalimumabom je prišlo do endoskopske ponovitve pri 6,3 %, medtem ko je v skupini zdravljenih z azatioprinom prišlo do ponovitve v 64,7 % in z mesalazinom v 83,3 %. Prav tako je prva skupina dosegala višje vrednosti v vprašalniku o kvaliteti življenja (IBD-Q) v primerjavi z drugo in tretjo skupino.

Povzetek priporočil aktualnih Smernic Evropskega združenja za kronično vnetno črevesno bolezen (ECCO) iz leta 2010 (7):

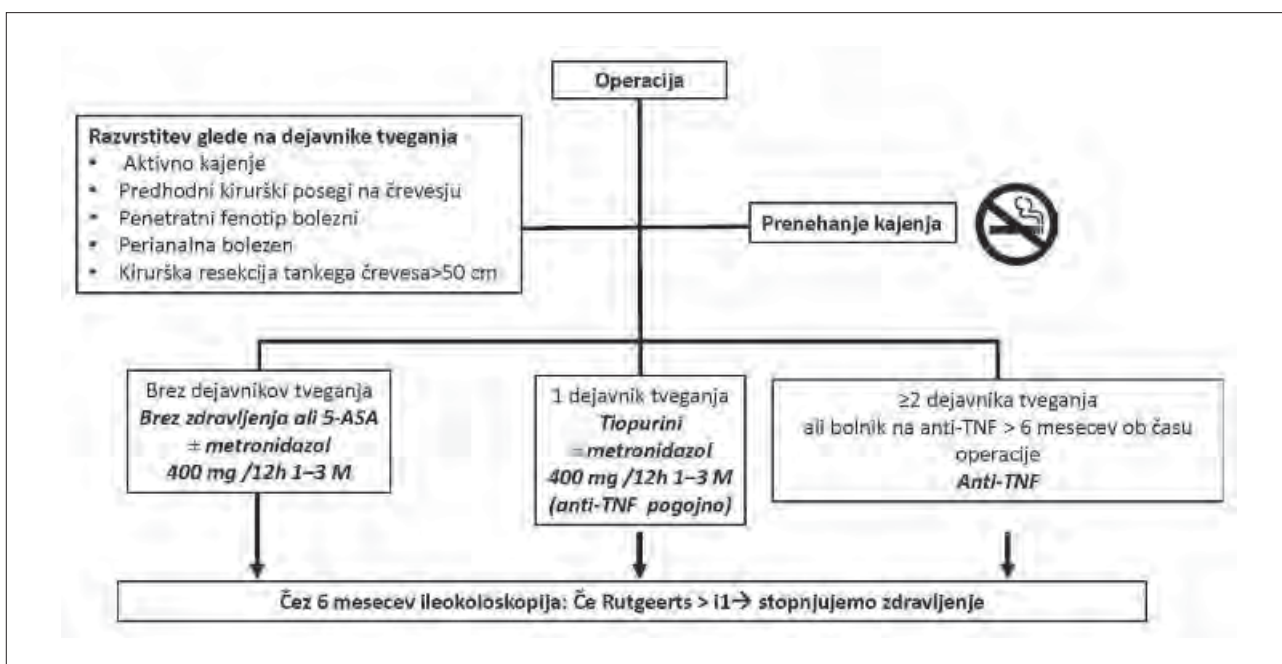
- Vse bolnike je potrebno spodbujati k prenehanju kajenja po operaciji zaradi CB (ECCO Statement 8E).
- Profilaktična terapija se priporoča po resekciji tankega črevesa. Tiopurini so učinkovitejši od mesalazina pri preprečevanju tako klinične kot endoskopske ponovitve. Pri bolnikih z vsaj enim dejavnikom tveganja za zgodnjo ponovitev bolezni je zdravilo izbora azatioprin/merkaptopurin. Visoki

odmerki mesalazina so primerni za bolnike z izolirano resekcijo ileuma (ECCO Statement 8F).

- S profilaktičnim zdravljenjem je potrebno začeti v dveh tednih po operaciji, čeprav zgodnji začetek ni dokazano boljši od kasnejšega zdravljenja (ECCO Statement 8G).
- Profilaktično zdravljenje naj traja vsaj dve leti (ECCO Statement 8H).

Prihodnost

Zaradi izjemne učinkovitosti zaviralcev TNF-alfa pri preprečevanju pooperativne ponovitve CB se v zadnjih letih uvajajo v obravnavo bolnikov po operaciji različni protokoli, katerim je skupno razvrščanje bolnikov glede na tveganje za ponovitev bolezni oziroma glede na ustaljene dejavnike tveganja (Tabela 2) (1, 11, 19). Protokoli se razlikujejo predvsem po tem, kako zgodaj po operaciji se uvede zaviralce TNF-alfa (tako ko se zacelijo šivi po operaciji vs. glede na izvid koloileoskopije 6 mesecev po operaciji). Argumenti za takojšnje uvedbo TNF-alfa zaviralcev so visoka učinkovitost pri preprečevanju ponovitve tudi pri bolnikih s številnimi dejavniki tveganja ter dejstvo, da je v primeru ponovitve CB po operaciji uvedba zaviralcev TNF-alfa 6 mesecev po operaciji manj učinkovita, kot



Diagnostično-terapevtski algoritem KVČB po operativnem posegu (slika 1)

če so uvedeni takoj po operaciji profilaktično, ko še ni nobenih sprememb na sluznici. Argument proti takojšnji neposredni uvedbi zaviralcev TNF-alfa po operaciji je, da določen delež bolnikov z več dejavniki tveganja ob zaščiti s tiopurini ne razvije ponovitve CB in zato ne potrebuje zaviralcev TNF-alfa in tako ni po nepotrebem izpostavljen tveganjem močne imunosupresije. Dodatni zadržek je velika cena zaviralcev TNF-alfa. Eden od predlogov protokola, ki ga bomo verjetno uporabljali v prihodnosti je predstavljen na prejšnji strani (Slika 1) (11).

ZAKLJUČEK

80 % bolnikov s CB je vsaj enkrat med boleznijo operiranih, najpogosteje je napravljena ileocekalna resekcija zaradi prizadetosti terminalnega ileuma in cekuma (20). Žal operacija ne pomeni ozdravitve, saj se bolezen kmalu ponovi na mestu kirurške anastomoze, na histološkem nivoju se bolezen ponovi že po nekaj tednih pri praktično vseh bolnikih. Brez zdravljenja se po operativnem posegu bolezen klinično in laboratorijsko ponovi pri 50 % bolnikov, vsak tretji nezdravljen bolnik pa v nekaj letih potrebuje ponoven kirurški poseg. (10). Zaradi visokega deleža ponovitve CB po operaciji je potrebno v prvem letu po ileocekalni resekciji napraviti koloskopijo (tudi pri asimptomatskih bolnikih in tudi pri bolnikih na profilaktični terapiji) in oceniti sluznico črevesa na kirurški anastomozi in v neoterminalnem

ileumu. Stanje sluznice ob tej koloskopiji je najpomembnejši napovedni dejavnik za klinično ponovitev bolezni v prihodnjih nekaj letih; kadar najdemo blage endoskopske spremembe (do pet aft), ima bolnik brez dodatnega zdravljenja dobro prognozo (<10 % klinična ponovitev v 10 letih) in ne potrebuje dodatne aktivne terapije, kadar pa so endoskopske spremembe hujše (Rutgeerts \geq i2), pa bolnik potrebuje uvedbo/stopnjevanje imunosupresivne terapije, saj se nezdravljena bolezen pri teh bolnikih tudi klinično kmalu ponovi in pogosto vodi v ponovne operacije (10, 20). Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni po operaciji so kajenje, predhodni kirurški posegi, obsežna kirurška resekcija tankega črevesa, penetratni fenotip bolezni (fistule, abscesi) in perianalna bolezen (21). Bolniki brez dejavnikov tveganja za ponovitev bolezni po operaciji ne potrebujejo profilaktične terapije, bolniki z vsaj enim dejavnikom dejavnikom tveganja pa potrebujejo uvedbo azatioprina za vsaj 2 leti; v bližnji prihodnosti bomo verjetno bolnike z dvema ali več dejavniki tveganja takoj po operaciji profilaktično zdravili z zaviralcem TNF-alfa, saj se je tako zdravljenje izkazalo za zelo učinkovito. (8,22) Priporočamo, da vsak bolnik znotraj 1–2 mesecev po operaciji obišče gastroenterologa, tudi če je neposredno po operaciji brez simptomov bolezni, saj je potrebno pri vsakem bolniku oceniti potrebo po profilaktični terapiji in načrtovati koloskopijo znotraj 6–12 mesecev. Bolnike je po operaciji potrebno spodbujati k prenehanju kajenja.

Literatura

1. Van Lent AU, D'Haens GR. Management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis* 2013; 31: 222–8.
2. Spinelli A, Sacchi M, Fiorino G, Danese S, Montorsi M. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3213–9.
3. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: asystematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 758–77.
4. SerbanDE. Prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease: is it possible?. *Zdrav Vestn* 2013; 82 supl 1: I-15–25.
5. Stein SL, Michelassi F. New advances in surgical treatment of Crohn's disease. *Practical Gastroenterology* 2008; 35–40.
6. Buhr HJ, Kroesen AJ. Surgical therapy of recurrent Crohn's disease. In: Holzheimer RG, Mannick JA, eds. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.
7. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.
8. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalazine at preventing postoperative Recurrence of Crohn's disease: arandomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1731–42.
9. Collins CA, Potru R, Green J: A review of postoperative Crohn's disease. *Practical Gastroenterology* 2011; 20-30.
10. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–63.
11. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold?. *Drugs* 2013; 73: 1749–59.
12. Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Arnott ID, Satsangi J. The use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance; progress and prospects; *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1253–65.
13. 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: 625–33.
14. Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: The state of the field. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 140-6.
15. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Moreno N, Martínez MJ, Bustamante-Balén M et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 192–201.
16. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 368–74.
17. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for postoperative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 802–9.
18. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441–50.
19. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15: 1583–90.
20. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis*. 2010; 4: 28–62.
21. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009; 104: 2089–96.
22. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441–450.