

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

**SAT – INSTRUMENT DE MONITORIZARE AL
PERFORMANȚEI CENTRELOR DE BOLI
INFLAMATORII INTESTINALE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

CONF. DR. LUCIAN NEGREANU

Student-doctorand:

GORAN LOREDANA – GABRIELA

2020

Cuprins

Introducere

- I. PARTEA GENERALĂ
 - 1. Bolile inflamatorii intestinale
 - 1.1. Definiție și epidemiologie
 - 1.2. Patogeneză
 - 1.3. Clasificare
 - 2. Diagnostic și manifestări extraintestinale
 - 2.1. Diagnostic
 - 2.1.1. Boala Crohn
 - 2.1.2. Recto-colita ulcero-hemoragică
 - 2.2. Manifestări extraintestinale
 - 2.3. Diagnostic diferențial
 - 3. Tratament și complicații
 - 3.1. Corticoterapia
 - 3.2. Tratamentul în boala Crohn
 - 3.3. Tratamentul în recto-colita ulcero-hemoragică
 - 3.4. Complicațiile bolilor inflamatorii intestinale
 - II. CONTRIBUȚII PERSONALE
 - 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale
 - 5. SAT – instrument de monitorizare al corticoterapiei
 - 5.1. Introducere
 - 5.2. Material și metodă
 - 5.3. Rezultate
 - 5.4. Discuții
 - 6. Concluzii și contribuții personale
- Bibliografie

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale sunt afecțiuni cronice ale tractului digestiv, cu etiopatogenie incomplet elucidată până la acest moment, având o evoluție cu caracter ondulant, perioadele de remisiune alternând cu cele de activitate. Se estimează că aproximativ 2.5 milioane de europeni și 1 milion de americani sunt afectați de aceste boli, mulți dintre aceștia fiind pacienți tineri a căror calitate a vieții are de suferit de-a lungul timpului și în același timp reprezintă o povară pentru sistemele de sănătate prin costurile semnificative asociate [1].

Cu o patogeneză incomplet elucidată dar care are la bază interacțiunea dintre factorul genetic, cel imun și factorul de mediu, cu un diagnostic ce cuprinde multiple investigații și proceduri, cu tratamente ce demonstrează un progres semnificativ, dar fără viză curativă și cu multiple complicații atât asociate bolii, cât și tratamentului, BII reprezintă o provocare continuă pentru medici, pacienți, cercetători, dar și pentru sistemele de sănătate.

Calitatea îngrijirii pacienților devine o preocupare în tot mai multe ramuri ale medicinei, astfel că s-a încercat definirea standardelor de calitate și a indicatorilor de calitate, fiind nevoie de unități de măsură a acestora pentru realizarea unei evaluări obiective. Fiind vorba de o patologie complexă, managementul acestor pacienți este caracterizat de o mare variabilitate la nivel național și internațional ceea ce face dificilă o standardizare a calității îngrijirii acestor pacienți, precum și aplicarea indicatorilor de calitate. Totuși, mai multe organizații internaționale dedicate studiului BII au definit seturi de indicatori de calitate [2], iar evitarea utilizării corticoterapiei în exces, dar și evaluarea periodică a utilizării corticoterapiei sunt deziderate ale unei îngrijiri de înaltă calitate.

Am considerat utilă o evaluare a utilizării corticoterapiei la pacienții cu BII în centrul nostru pentru îmbunătățirea calității actului medical, dar și pentru a evalua aplicarea standardelor de calitate și aderența la ghidurile de tratament. La nivel internațional, primele evaluări ale utilizării corticoterapiei la pacienții cu BII au fost efectuate în anul 2006 când avea loc primul mare audit în gastroenterologie la pacienții cu BII în Marea Britanie și care scotea în evidență rata mare de utilizare a corticosteroizilor, dar și a excesului utilizării acestora [3]. Ulterior s-au efectuat reevaluări pentru a măsura eficiența schimbărilor adoptate, schimbări menite să îmbunătățească calitatea îngrijirii pacienților cu BII. În România acesta este primul

studiu care evaluează utilizarea corticoterapiei la pacienții cu BII într-un centru dedicat acestor boli.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să identificăm aplicațiile practice ale unui instrument de monitorizare al corticoterapiei într-un centru de BII. Am încercat să schițăm un profil terapeutic al pacienților cu BC și RCUH, să determinăm rata utilizării corticoterapiei la pacienții cu BII, dar și a excesului de corticosteroizi, să identificăm procentul administrării medicamentelor de protecție osoasă asociate corticoterapiei și să determinăm aspectele practice ale ratei de administrare a corticoterapiei și medicamentelor de protecție osoasă.

Am realizat astfel o primă evaluare a utilizării corticoterapiei într-un centru de BII din România, rezultatele noastre putând fi utilizate ca termen de comparație pentru alte centre de BII din țară, dar și din străinătate. Considerăm că SAT este un instrument util de evaluare al utilizării corticoterapiei, considerată un indicator al calității îngrijirii pacienților cu BII [2], iar o evaluare periodică poate să îmbunătățească calitatea actului medical și a îngrijirii oferite acestor pacienți.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Bolile inflamatorii intestinale

Bolile inflamatorii intestinale reprezentate de boala Crohn (BC) și recto-colita ulcerohemoragică (RCUH), dar și de colita nedeterminată, sunt afecțiuni inflamatorii cronice ale tractului digestiv a căror evoluție prezintă un caracter ondulant, respectiv perioadele de remisiune alternează cu perioadele de activitate ale bolii [4].

Epidemiologia bolilor inflamatorii intestinale suferă o continuă schimbare, astfel dacă în secolul XX cele mai mari rate ale incidenței și prevalenței se regăseau în Europa, America de Nord și Oceania, în secolul XXI incidența bolilor inflamatorii intestinale în aceste zone se stabilizează [5], iar creșteri accelerate ale incidenței se înregistrează în Asia, Africa și America de Sud. Totuși, în țările occidentale se menține o rată crescută a prevalenței [6], estimându-se că la nivel global erau 6,8 milioane de pacienți diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale în anul 2017 [7]. În România, atât incidența cât și prevalența bolilor inflamatorii intestinale, înregistrează valori mai mici comparativ cu studiile internaționale [8].

Interacțiunea dintre factorii de mediu, microbiomul intestinal, sistemul imunitar și factorii genetici se presupune a sta la baza etiopatogenezei bolilor inflamatorii intestinale, dar patogeneza este încă incomplet elucidată [9]. Importanța factorului genetic a fost demonstrată prin studiile efectuate pe gemeni, care au arătat că riscul de a dezvolta BC este de 26 de ori mai mare în cazul în care celălalt frate este diagnosticat cu BC și de 9 ori mai mare în cazul diagnosticului de RCUH [10]. Prima genă implicată în patogeneza BII a fost identificată în anul 2001, respectiv gena NOD2 cu rol în dezvoltarea răspunsului imun la antigenele de la nivel intestinal [11]. Ulterior s-au identificat și alte gene asociate bolilor inflamatorii intestinale, având diferite roluri, precum gene implicate în autofagie [12], gene ce codează receptori ai citokinelor proinflamatorii [13], gene ai căror produși constituie elemente importante ale barierei intestinale [14]. Interfața dintre mucoasa intestinală și lumenul intestinal este reprezentată de bariera intestinală, acesta prezentând o permeabilitate crescută la pacienții cu boli inflamatorii intestinale [15]. Celulele implicate în dezvoltarea răspunsului imun au proprietăți și funcții diferite la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, comparativ cu indivizii

sănătoși [16]. În același timp, mediatorii inflamației precum citokinele cu rol inflamator, sunt prezenți în cantități crescute la acești pacienți [17]. Microbiomul intestinal este unul dintre factorii de mediu cu rol semnificativ în dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale, componentele acestuia determinând un răspuns imun anormal la pacienții cu boală inflamatorie intestinală [18]. Alți factori de mediu considerați a fi factori de risc pentru dezvoltarea bolilor inflamatorii intestinale sunt fumatul, apendicectomia, utilizarea anumitor medicamente sau expunerea redusă la patogeni în copilărie [19].

Clasificarea bolilor inflamatorii intestinale se realizează în funcție de localizarea acestora, de activitate și de comportamentul clinico-evolutiv. Pentru BC se utilizează frecvent clasificarea Montreal [20], Indexul Harvey-Bradshaw sau Indexul de Activitate al Bolii Crohn [21], iar pentru RCUH se folosesc scorul Truelove-Witts, Indexul Clinic Simplu pentru Activitatea Colitei sau scorul Mayo [22].

2. Diagnostic și manifestări extraintestinale

Diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale se stabilește pe baza tabloului clinic și a investigațiilor de laborator, endoscopice, imagistice și histopatologice [21], fără să existe simptome sau semne patognomonice, respectiv un „standard de aur” al investigațiilor.

Manifestările extraintestinale asociate bolilor inflamatorii intestinale afectează aproximativ o jumătate dintre pacienții diagnosticați [23], acestea putând fi musculo-scheletice, cutanate, oculare, orale, nazale, auriculare, hepato-biliare, tromboembolice, cardio-vasculare, pulmonare, neurologice sau reno-urinare.

3. Tratament și complicații

Deși la acest moment nu există un tratament cu viză curativă pentru pacienții cu boli inflamatorii intestinale [24], terapiile actuale au adus îmbunătățiri semnificative pentru evoluția

acestor pacienți, iar noul obiectiv al tratamentului a devenit vindecarea mucosală [25]. Conform ghidurilor de tratament ale bolilor inflamatorii intestinale, scopul medicamentelor administrate este de a induce remisiunea și de a obține menținerea acesteia [26].

Corticoterapia reprezintă o opțiune terapeutică importantă pentru inducerea remisiunii la pacienții cu boli inflamatorii intestinale [27], dar numeroasele efecte adverse asociate administrării acesteia, precum și lipsa eficienței atunci când este administrată pe termen lung [28], o fac să nu fie recomandată ca tratament de menținere al remisiunii [26]. Corticosteroizii au fost asociați cu un risc crescut de fracturi osoase [29], evenimente tromboembolice [30], infecții severe [31], complicații oculare precum cataractă sau glaucom [32], tulburări neuropsihiatrice [33], hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom Cushing sau ulcer peptic [34].

Calitatea îngrijirii pacienților devine o preocupare din ce în ce mai pronunțată, iar în ceea ce privește pacienții cu boli inflamatorii intestinale, definirea unor indicatori ai calității aplicabili la nivel mondial este greu de realizat. Mai multe organizații internaționale dedicate studiului bolilor inflamatorii intestinale au creat seturi de indicatori de calitate, cu scopul de a crește calitatea îngrijirii oferite acestor pacienți, între toți acești indicatori regăsindu-se evitarea excesului de corticosteroizi și monitorizarea periodică a corticoterapiei [2] [35].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Seturile de indicatori ai calității definiți de organizațiile dedicate studiului bolilor inflamatorii intestinale [2] sunt obiectivele pe care ni le dorim să le atingem în vederea obținerii unei îngrijiri de înaltă calitate. Pentru aceasta, avem nevoie de unități de măsură sau instrumente cu ajutorul cărora să ne evaluăm activitatea. Monitorizarea corticoterapiei, dar mai ales evitarea utilizării acesteia în exces, precum și asocierea medicamentelor de protecție osoasă la tratamentul cu corticosteroizi, sunt indicatori ai calității considerați a fi esențiali [2].

Scopul lucrării de față a fost să evaluăm utilizarea unui instrument de monitorizare al corticoterapiei într-un centru de boli inflamatorii intestinale din România.

Obiectivele cercetării au fost să conturăm un profil terapeutic al pacienților cu boli inflamatorii intestinale, să determinăm rata administrării corticoterapiei și a excesului acesteia pe un lot de 128 de pacienți în perioada 2019-2020, să aflăm rata prescripției de medicamente cu rol de protecție osoasă asociate corticosteroizilor și să identificăm aspectele practice ale ratei de administrare ale corticoterapiei și medicamentelor de protecție osoasă.

5. SAT – instrument de monitorizare al corticoterapiei

5.1. Introducere

Excesul de corticosteroizi este definit de Organizația Europeană pentru Boală Crohn și Colită (ECCO) ca incapacitatea de a scădea dozele de corticosteroizi sub echivalentul a 10 mg/zi prednisolon sau sub 3 mg/zi budesonid la 3 luni de la începerea tratamentului sau recăderea bolii în 3 luni de la întreruperea acestuia sau nevoia de a administra mai mult de o cură de corticoterapie pe an [36].

AbbVie în colaborare cu 15 gastroenterologi din Marea Britanie au creat o aplicație online, securizată, pentru a evalua și monitoriza utilizarea corticosteroizilor denumită Steroid Assessment Tool (SAT) [37]. În cadrul aplicației se pot înregistra date despre diagnosticul bolii, severitatea acesteia, tratamentul urmat de către pacient și administrarea corticoterapiei în ultimele 12 luni.

5.2. Material și metodă

În acest studiu am realizat o anchetă descriptivă și observațională, fiind un studiu descriptiv de prevalență. Datele au fost colectate cu ajutorul aplicației SAT în intervalul Ianuarie 2019 – Martie 2020 și ulterior au fost prelucrate în programul statistic SPSS cu ajutorul căruia am realizat și graficele descriptive. Studiul a inclus 128 de pacienți diagnosticați cu o boală inflamatorie intestinală, o primă evaluare fiind efectuată în Martie 2019 pe 44 de pacienți, iar o a doua în Martie 2020 pe 84 de pacienți.

5.3. Rezultate

Profilul terapeutic al pacienților cu boli inflamatorii intestinale a evidențiat faptul că 115 pacienți (90%) din cei 128 incluși în studiu au urmat un tratament pe bază de 5-aminosalicilați (5-ASA), 49 de pacienți (43%) urmând tratament curent la momentul efectuării evaluărilor. Distribuția tratamentului cu 5-ASA în perioada 2019-2020 a arătat că 29,5% urmau tratament în anul 2019 și 43% în anul 2020. Rata utilizării tiopurinelor a fost de 11.7%, iar rata utilizării ca tratament curent a fost de 2.3%. De asemenea, 5.4% dintre pacienți au urmat tratament cu alte imunosupresoare, 3.9% cu anti-integrine și 1.5% cu molecule anti IL23/12. 85 de pacienți (66%) au urmat tratament cu anticorpi anti-TNF, 85% urmând un tratament curent la momentul efectuării studiului. În funcție de severitatea bolii, 63% dintre pacienți au fost evaluați ca fiind în remisiune, 31% ca având forme de boală moderată și 5.4% ca forme severe. Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de sex masculin (69%), vârsta medie a pacienților fiind de 39 de ani.

Distribuția pacienților în funcție de tipul bolii a arătat că 64% dintre pacienți au avut diagnosticul de BC și 36% RCUH. Toți pacienții cu RCUH (100%) au urmat un tratament cu 5-ASA, pe când rata utilizării 5-ASA la pacienții cu BC a fost de 84%, existând o diferențiere slabă dar semnificativă statistic ($p=0,004$). Rata utilizării 5-ASA ca tratament curent la pacienții

cu BC a fost de 29.2%, iar la pacienții cu RCUH a fost de 54%. Mai mulți pacienți cu BC (78%) au urmat tratament cu anticorpi anti-TNF decât pacienți cu RCUH (56.5%), existând o diferențiere slabă dar semnificativă statistic ($p=0.05$). De asemenea, am observat că mai mulți pacienți cu BC (70.4%) au fost evaluați ca având forme ușoare de boală la momentul înregistrării datelor decât pacienți cu RCUH (29.6%) obținând o diferențiere slabă dar semnificativă statistic ($p=0.05$). În același timp, mai mulți pacienți cu RCUH au fost evaluați ca având forme severe de boală decât pacienți cu BC, diferențiere slabă dar semnificativă statistic ($p=0.04$).

În anul 2019, 15 pacienți (34%) au urmat tratament cu corticosteroizi, pe când în anul 2020, 21 de pacienți (25%) au primit corticoterapie, înregistrându-se astfel o scădere a procentului de expunere la corticoterapie, dar fără a atinge semnificație statistică ($p=0,27$).

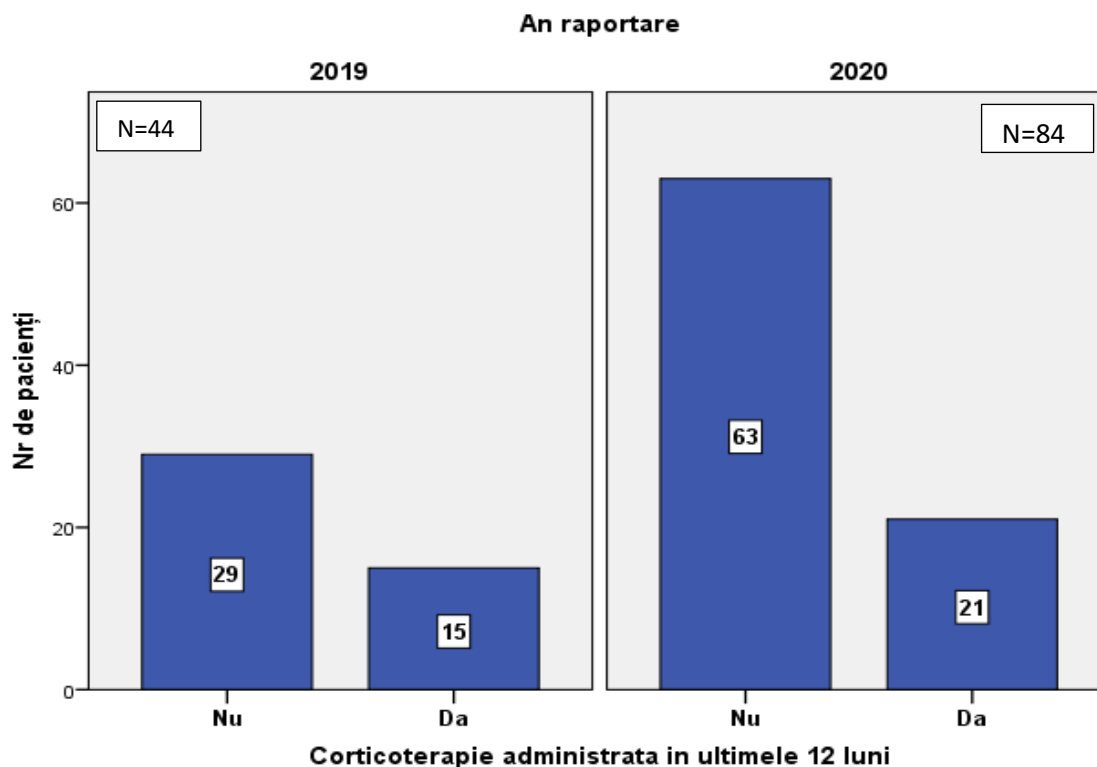


Fig. 5.33. Distribuția administrării corticoterapiei la pacienții cu BII în perioada 2019-2020

În ceea ce privește procentul de pacienți corticodependenți conform definiției ECCO, în anul 2019 am înregistrat un procent de 20.4% pacienți corticodependenți, urmând ca în anul 2020 să obținem o scădere semnificativă statistic, respectiv 5.95% pacienți corticodependenți. Am observat că dintre pacienții considerați a fi corticodependenți, procentul celor diagnosticați

cu RCUH este mai mare decât cel al pacienților cu BC ($17.3\% > 7.3\%$), dar fără să existe semnificație statistică pentru această diferență. Am obținut o corelație între severitatea bolii și corticodependență, astfel că exista o corelație slabă între corticodependență și formele moderate de boală ($p=0,02$) și o corelație moderată între corticodependență și formele severe de boală ($p=0,001$).

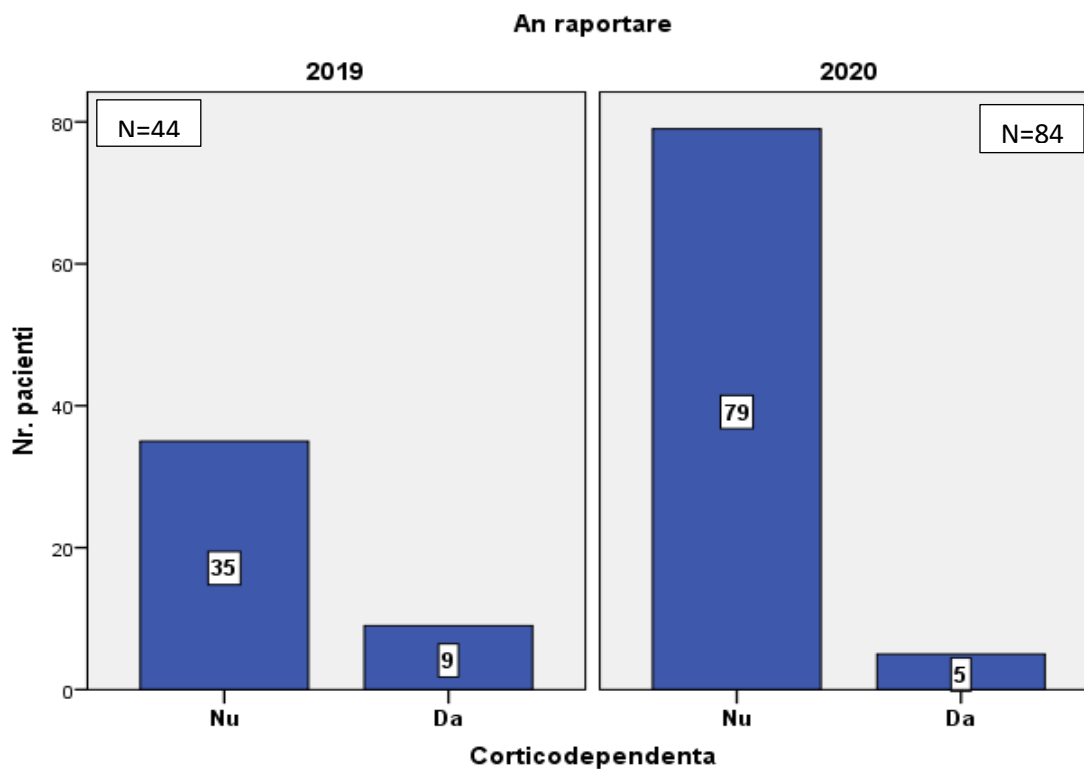


Fig. 5.39. Distribuția pacienților corticodepenți în perioada 2019-2020

În anul 2019 rata prescripției medicamentelor de protecție osoasă la pacienții care urmau tratament cu corticosteroizi era de 6.6%, însă în anul 2020 am reușit să obținem o creștere semnificativă statistic de până la 95%.

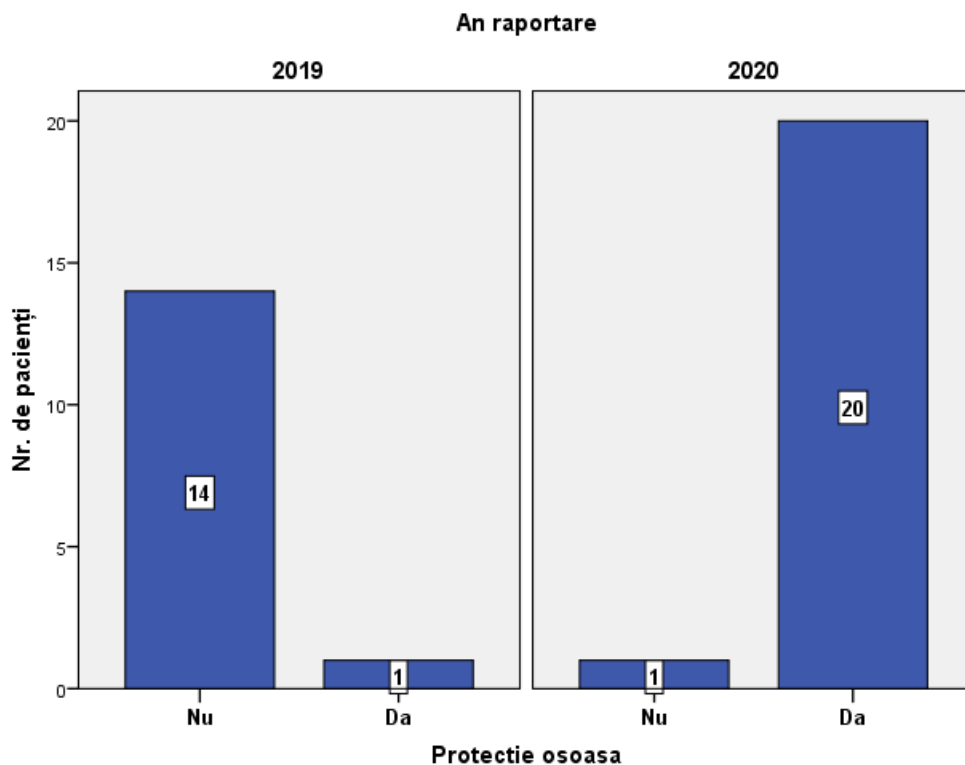


Fig. 5.44. Distribuția administrării protecției osoase la pacienții cu BII tratați cu corticosteroizi în perioada 2019-2020.

5.4. Discuții

Studiul de față a inclus 128 de pacienți cu boli inflamatorii intestinale, 64% fiind diagnosticați cu BC și 36% cu RCUH. S-au efectuat două evaluări cu ajutorul aplicației SAT, la un interval de 12 luni, prima evaluare fiind efectuată în Martie 2019 pe 44 de pacienți, iar cea de-a doua în Martie 2020 pe 84 de pacienți.

Profilul terapeutic al pacienților a evidențiat o rată mare de utilizare a 5-ASA, de 90%, iar distribuția administrării 5-ASA în funcție de tipul bolii a arătat că mai mulți pacienți diagnosticați cu RCUH sunt tratați cu 5-ASA comparativ cu pacienții cu BC, diferențiere slabă, dar semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,004$). O utilizare crescută a 5-ASA la pacienții cu RCUH comparativ cu pacienții cu BC este confirmată în alte studii internaționale [38]. De-a lungul timpului, 5-ASA au fost folosiți ca tratament pentru BC, dar studiile recente

și ghidurile de tratament nu mai recomandă utilizarea acestor medicamente pentru pacienții diagnosticați cu BC, având în vedere lipsa eficienței pe termen lung [36]. Rata utilizării 5-ASA ca tratament curent la pacienții cu BC a fost de 29.2% în studiul nostru, un procent mai mic decât cel obținut într-un studiu efectuat în Marea Britanie unde s-a obținut o valoare de 62.3% [38].

Rata utilizării agenților anti-TNF a fost de 66% în studiul de față, 63.4% dintre pacienții cu BC și 43% dintre cei cu RCUH urmând acest tratament în mod curent. Numărul mai mare de pacienți cu BC care utilizează anticorpi anti-TNF comparativ cu numărul pacienților cu RCUH a atins semnificație statistică ($p=0,05$). În studiul nostru, rata utilizării terapiei pe bază de anticorpi anti-TNF este mai mare decât procentele obținute în alte țări [38] [39]. În același timp, am observat că utilizarea imunomodulatorilor de tipul tiopurinelor este mult mai mică la pacienții incluși în studiul de față, de numai 11%, comparativ cu alte studii în care rata utilizării acestor medicamente atinge 62.6% [38].

Clasificarea pacienților în funcție de severitatea bolii ne-a arătat că majoritatea pacienților au fost evaluați ca având forme de boală, respectiv 63%, 31% au avut forme moderate de boală, iar 5.4% forme severe de boală. Mai mulți pacienți cu BC (70.4%) au avut forme ușoare de boală comparativ cu pacienții cu RCUH (29.6%), o diferențiere slabă, dar semnificativă statistic ($p=0,05$). Pe de altă parte, mai mulți pacienți cu RCUH (10%) decât pacienți cu BC (2.4%) au fost evaluați ca având forme severe de boală ($p=0,04$).

În anul 2019, procentul expunerii la corticosteroizi a fost de 34%, urmând ca la evaluarea efectuată în anul 2020 să obținem o rată de expunere la corticoterapie de 25%, o scădere importantă, dar care nu a atins semnificație statistică ($p=0,27$). Rata expunerii la corticoterapie în anul 2019 a fost mai mare decât cea obținută pe un lot mai mare de pacienți din Marea Britanie, unde utilizarea corticoterapiei a fost de 30% [38] sau decât studiile efectuate în Asia unde expunerea a fost de 26.3% [40]. În Marea Britanie, reevaluarea centrelor care au adoptat măsuri pentru a reduce expunerea la corticosteroizi a arătat o scădere semnificativă statistic a acesteia [39].

Evaluarea pacienților din anul 2019 a arătat că 20.4% dintre pacienții care au urmat tratament cu corticosteroizi erau corticodependenți conform definiției ghidurilor de tratament [36]. Măsurile adoptate după prima evaluare au avut ca rezultat o scădere semnificativă statistic

a procentului de pacienți corticodependenți în anul 2020, de până la 6% ($p=0,01$). Procentul pacienților corticodependenți din anul 2019 este asemănător cu cel obținut într-un studiu realizat în Kent [41], dar alte studii cu un număr mai mare de pacienți au raportat valori mai mici [38]. Deși am observat că mai mulți pacienți cu RCUH decât cei cu BC au fost considerați a fi corticodependenți, nu am obținut semnificație statistică pentru această diferențiere.

Utilizarea medicamentelor de protecție osoasă asociate tratamentului cu corticosteroizi în anul 2019 a fost de numai 6.6%. Acest procent este mult mai mic decât cel obținut în Italia unde 38% dintre medici prescriu calciu și vitamina D asociat corticosteroizilor [42]. Reevaluarea efectuată în anul 2020 ne-a arătat că am reușit o creștere semnificativă statistic a prescripției de calciu și vitamina D la pacienții tratați cu corticosteroizi, de până la 95% ($p<0.001$). Evaluarea pacienților utilizând SAT a dus la creșteri ale utilizării medicamentelor de protecție osoasă și în alte studii [41].

6. Concluzii

- Am realizat o analiză obiectivă a profilului terapeutic al pacienților cu boli inflamatorii intestinale într-un centru din România.
- Rata utilizării agenților anti-TNF este mai mare comparativ cu raportările internaționale, în schimb utilizarea tiopurinelor este redusă. De asemenea, procentul utilizării 5-ASA la pacienții cu BC este mai mic decât în alte studii.
- Am efectuat prima evaluare a utilizării corticoterapiei într-un centru de boli inflamatorii intestinale din România, rezultatele noastre putând fi un punct de referință pentru alte centre.
- Am obținut o rată mare a expunerii la corticoterapie, dar măsurile adoptate s-au dovedit eficiente în a o reduce. De asemenea, am reușit o reducere semnificativă a procentului de pacienți corticodependenți.
- Am crescut semnificativ rata prescrierii medicamentelor de protecție osoasă asociate corticosteroizilor în anul 2020, comparativ cu anul 2019.

- Am validat SAT ca instrument de monitorizare al corticoterapiei, indicator al calității îngrijirii pacienților cu boli inflamatorii intestinale.

Bibliografie

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015.
2. Fiorino G, Allocca M, Chaparro M, Coenen S, Fidalgo C, Younge L, et al. ‘Quality of care’ standards in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2019.
3. Unit E. UK IBD Audit 2006. 2007;(February).
4. Yamada’s Textbook of Gastroenterology. Yamada’s Textbook of Gastroenterology. 2015.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
6. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015.
7. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30.
8. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: A multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;

9. Greenberger NJ. CURRENT Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy. 3rd ed. McGraw Hill Medical; 2016. 642 p.
10. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014.
11. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*. 2001;
12. Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017.
13. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006;
14. McCole DF. IBD candidate genes and intestinal barrier regulation. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014.
15. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–65.
16. Danese S. Immune and nonimmune components orchestrate the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011.
17. Monteleone G, Fina D, Caruso R, Pallone F. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2006.
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* (80-). 2005;
19. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of

- Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;
20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006.
 21. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, 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;
 22. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
 23. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)*. 2005;
 24. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;
 25. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;
 26. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019.
 27. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;
 28. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;

29. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;
30. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Par G, Bajor J, et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease : A Meta-Analysis. 2018;489–98.
31. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2014;
32. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2004.
33. Kenna HA, Poon AW, De Los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2011.
34. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther [Internet].* 2017;39(11):2216–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
35. Siegel CA, Allen JJ, Melmed GY. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;
36. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: Medical treatment. *Journal of Crohn’s and Colitis.* 2020.
37. <https://www.steroidassessmenttool.com/>.
38. Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Fogden E, Hayee B, Limdi JK, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;

39. Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Limdi JK, Ludlow H, Patel P, et al. Assessment of steroid use as a key performance indicator in inflammatory bowel disease—analysis of data from 2385 UK patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):1009–18.
40. Kim DH, Park DI, Kobayashi T, Ahuja V, Jang BI, Cao Q, et al. P691 Corticosteroids usage in patients with inflammatory bowel disease: Results of a multi-national audit in Asia. *J Crohn's Colitis.* 2020;
41. Scott G, Roads N, Lewis W. P280 Reducing the overprescribing of oral corticosteroids in IBD using a steroid assessment tool. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(supplement_1):S242–S242.
42. Fascì-Spurio F, Meucci G, Papi C, Saibeni S. The use of oral corticosteroids in inflammatory bowel diseases in Italy: An IG-IBD survey. *Dig Liver Dis [Internet].* 2017;49(10):1092–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.07.005>

Lucrările științifice publicate

1. **Goran L.,** Negreanu L., Negreanu AM, **Role of new endoscopic techniques in inflammatory bowel disease management: Has the change come?.** World Journal of Gastroenterology, volumul 23, numărul 24, pagina, 4324-4329, anul 2017
ISI factor de impact 3,36; DOI: [10.3748/wjg.v23.i24.4324](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i24.4324)
2. **Goran L.,** Negreanu AM, Stemate A., Negreanu L., **Capsule Endoscopy: Current status and role in Crohn's disease.** World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, volumul 10, numărul 9, pagina 184-192, anul 2018
ISI, revistă inclusă în Master Journal List, science citation expanded, fără factor de impact; DOI: [10.4253/wjge.v10.i9.184](https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i9.184)
3. **Goran L.,** State M., Negreanu AM, Negreanu L., **Pursuing therapeutic success in Crohn's disease: a matter of definition, tools and longterm outcomes.,** European Journal of Inflammation (în curs de publicare)
ISI Factor de impact 0.26
4. **Goran L.,** State M., Negreanu AM, Negreanu L., **Quality of care in inflammatory bowel disease: The role of steroid assessment tool (SAT) – a review** (în curs de publicare), Modern Medicine, volumul 27, numărul 3, pagina 73-78, anul 2020
CNCIS B+
5. Negreanu L., Stemate A., **Goran L.,** Negreanu AM, Cozma M., **Steroid Assessment Tool (SAT) – A Useful Instrument To Improve Quality Of Care In IBD Patients,** Poster la Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 6-8 Iunie 2019, Timișoara; Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Iunie 2019 Vol. 28 Suppl. 2: 109 ISI factor de impact 2,351
6. Sadagurschi R., Stemate A., Babiuc R., **Goran L.,** Cozma M., Negreanu L., **Capsule Endoscopy in a Treat-to-Target Approach in Crohn's Disease Patients,** Poster Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 6-8 Iunie 2019, Timișoara; Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Iunie 2019 Vol. 28 Suppl. 2:26 ISI factor de impact 2,351