

Wytyczne leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci na podstawie najnowszego wspólnego konsensusu dwóch Europejskich Towarzystw ECCO i ESPGHAN

Medical management of pediatric Crohn's disease according to the new Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN

Jarosław Kierkuś¹, Edyta Szymańska²

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

² Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

STRESZCZENIE

Leczenie i postępowanie medyczne u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (CL-C) charakteryzuje się pewnymi odrębnościami w stosunku do osób dorosłych ze względu na odmienny obraz kliniczny oraz specyfikę związaną z młodym wiekiem pacjentów. Dlatego też sekcja pediatryczna ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) wspólnie z grupą roboczą ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) opracowały pierwszy konsensus dotyczący postępowania terapeutycznego w CL-C u dzieci i młodzieży. **Standardy Medyczne/Pediatria** ■ 2014 ■ T. 11 ■ 807-811

SŁOWA KLUCZOWE: ■ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA ■ DZIECI ■ KONSENSUS

ABSTRACT

Treatment and medical management of children with Crohn's disease (CD) vary from clinical approach towards adults due to individual features of the disease specific for young patients. Therefore paediatric section of ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) together with ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) working group have established the first Consensus guidelines on the medical management of paediatric CD. **Standardy Medyczne/Pediatria** ■ 2014 ■ T. 11 ■ 807-811

KEY WORDS: ■ CROHN'S DISEASE ■ CHILDREN ■ CONSENSUS GUIDELINES

Wstęp

Leczenie przyczynowe nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ), do których należą choroba Leśniowskiego-Crohna (CL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wzjg) jest nieznane. Głównym celem terapeutycznym jest zatem utrzymanie chorego w remisji klinicznej, która w przypadku pacjenta pediatrycznego oznacza poprawę jego rozwoju fizycznego i psychicznego oraz poprawę jakości życia¹. Do uznanych metod leczenia NZJ zalicza się postępowanie farmakologiczne, chirurgiczne oraz żywieniowe, szczególnie ważne u dzieci i będące obecnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu CL-C. Leczenie NZJ można zatem podzielić na terapię indukcyjną, mającą na celu wprowadzenie pacjenta w remisję

kliniczną oraz leczenie podtrzymujące². Podział ten jest o tyle istotny, iż na każdym z tych etapów mają zastosowanie inne grupy leków (poza terapią biologiczną skuteczną zarówno w indukcji jak i podtrzymaniu remisji).

Ze względu na odmienny obraz kliniczny oraz specyfikę choroby związaną z młodym wiekiem, leczenie pacjentów pediatrycznych z NZJ charakteryzuje się pewnymi odrębnościami terapeutycznymi. U dzieci obserwuje się cięższy przebieg choroby z wyższym odsetkiem powikłań i konieczności interwencji chirurgicznej w stosunku do dorosłych oraz bardziej rozległą lokalizację zmian^{3,4}. Dodatkowo u pacjentów pediatrycznych pojawia się problem zaburzeń

wzrastania oraz pokwitania. Odrębnym zagadnieniem są tzw. wczesne/młode zachorowania (ang. *early onset IBD* - EO-IBD), czyli nieswoiste zapalenie jelit zdiagnozowane u dzieci poniżej 5 roku życia charakteryzujące się swoistym fenotypem: ciężkim przebiegiem choroby, dominacją lokalizacji zmian w jelicie grubym, opornością na leczenie oraz silnym związkiem z podłożem genetycznym (mutacja IL-10 lub jej receptora)^{5,6}. Część z tych pacjentów, ze względu na ciężką postać choroby, wymaga leczenia immunosupresyjnego. Badania wykazują, że im młodszy wiek zachorowania, płęć męska oraz słaba odpowiedź na steroidoterapię, tym większe ryzyko ciężkiego, postępującego przebiegu choroby i tym samym konieczność zastosowania u tych chorych terapii immunosupresyjnej⁷.

Dlatego też sekcja pediatryczna ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) wspólnie z grupą roboczą ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) opracowały pierwszy konsensus dotyczący postępowania terapeutycznego w CL-C u dzieci i młodzieży⁸. Autorzy artykułu przedstawiają najważniejsze wytyczne konsensusu oraz podkreślają zmiany w zaleceniach w stosunku do dotychczasowego postępowania.

1. Obecne cele leczenia

Do niedawna celem leczenia CL-C była remisja kliniczna, tj. zminimalizowanie objawów, poprawa stanu odżywienia i wzrastania oraz polepszenie jakości życia przy jednoczesnym obniżeniu toksyczności stosowanych leków. Doniesienia w literaturze o potencjalnym wpływie tzw. „gojenia śluzówkowego” (ang. *mucosal healing* - MH) na zmianę historii naturalnej choroby i zredukowanie konieczności interwencji chirurgicznej sprawiły, iż obecnie za główny cel leczenia w CL-C stawia się nie remisję kliniczną, ale tzw. „głęboką remisję” (ang. *deep remission* - DR). Udowodnioną skuteczność w indukowaniu gojenia śluzówkowego wykazano dla terapii biologicznej, tiopuryn oraz leczenia żywieniowego - całkowitego żywienia enteralnego (ang. *exclusive enteral nutrition* - EEN). Jednakże wciąż wiele kwestii dotyczących DR pozostaje nierozstrzygniętych. Należy do nich m.in. kwestia korzyści *vs.* ryzyko związane z eskalowaniem leczenia u pacjentów w remisji klinicznej z niskim ryzykiem powikłań i ciężkiego przebiegu choroby jedynie w celu osiągnięcia DR, kryteria i sposób selekcji chorych kwalifikowanych do wczesnego wprowadzenia agresywnej terapii immunosupresyjnej, a wreszcie stopień MH i głębokość gojenia śródściennego, które pozwalają mówić o DR.

W nowych wytycznych podkreślono rolę nieinwazyjnego biomarkera stanu zapalnego jelit - kalprotektyny w monitorowaniu przebiegu CL-C, wciąż jednak nie ustalono ogólnie przyjętych norm i punktu odcię-



GLÓWNE TEZY

Najważniejsze postanowienia nowego konsensusu ECCO/ESPGHAN:

- Główny cel leczenia - głęboka remisja = gojenie śluzówkowe
- Leczenie pierwszego rzutu w indukcji remisji aktywnej CL-C o umiarkowanym przebiegu - całkowite żywienie dojelitowe (*exclusive enteral nutrition* - EEN), bez względu na lokalizację choroby (nie tylko krętniczko-kątnicza!)
- Steroidy:
 - tylko przy braku efektu EEN
 - budezonid - łagodna - umiarkowana postać CL-C o lokalizacji krętniczko-kątnicznej
- Preparaty 5-ASA - tylko w bardzo łagodnej postaciach CL-C o lokalizacji ograniczonej do jelita grubego
- Leki biologiczne - indukcja i podtrzymanie remisji:
 - przy braku efektu immunomodulatorów
 - przy steroidooporności
 - postać CL-C z przetokami

cia dla konkretnych sytuacji klinicznych, który obowiązywałby do wprowadzenia zmian w postępowaniu terapeutycznym.

Drugim podstawowym celem leczenia, zwłaszcza u dzieci, jest poprawa jakości życia (ang. *quality of life* - QoL), która wzrasta wraz z kontrolą stanu zapalnego jelita. Zaburzenia wzrastania należą do specyfiki CL-C u pacjentów w wieku przedpokwitaniowym i są przede wszystkim spowodowane przewlekłym stanem zapalnym. Obniżenie masy i gęstości kostnej występuje u ok. połowy dzieci i młodzieży z NZJ, szczególnie u tych, u których współistnieje niedożywienie⁹. Dlatego też przywrócenie wzrastania i poprawa gęstości kośćca mogą być uznawane za marker skuteczności leczenia oraz kontroli choroby, ale często nie są osiągalne nawet pomimo wczesnego włączenia do leczenia immunomodulatorów i leków biologicznych. Skutkiem braku kontroli stanu zapalnego oraz wczesnego monitorowania wzrastania może być nieosiągnięcie przez dziecko jego potencjalnej wysokości ciała uwarunkowanej genetycznie, a także zwiększone ryzyko złamań.

Pomimo że coraz więcej argumentów przemawia za jak najwcześniejszym włączeniem do leczenia terapii immunosupresyjnej i biologicznej (tzw. podejście „*top-down*”) w celu indukcji MH, to selekcja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby powinna być dokonywana w oparciu o konkretne czynniki predykcyjne. U dzieci należą do nich:

- bardzo młody wiek zachorowania;
- zajęcie przez proces zapalny górnego odcinka przewodu pokarmowego i odbytnicy (ale nie okrężnicy i ileum terminale);
- postać „penetrująca” choroby, tzn. z przetokami, zwięzzeniami itp.;

- obecność głębokich owrzodzeń w badaniu endoskopowym;
- choroba zajmujące całe jelito, tzw. pan-enteric;
- znaczne opóźnienie wzrastania - $\geq 2,5$ (minus 2,5) *height Z-scores*;
- ciężka osteoporoza.

2. Terapia indukcyjna

2.1 Leczenie żywieniowe

Całkowite żywienie dojelitowe (ang. *exclusive enteral nutrition* - EEN) jest obecnie metodą leczniczą z wyboru w indukcji remisji u dzieci z CL-C o lokalizacji zarówno krętniczo-kałniczej jak i w okrężnicy. Jest to pierwsza różnica między nowym konsensusem, a dotychczasowym podejściem terapeutycznym. Do niedawna uważano bowiem, iż EEN powinno być zarezerwowane jedynie dla pacjentów z chorobą zlokalizowaną w jelicie cienkim. Jednak wyniki przeprowadzonych meta-analiz i lepiej zaprojektowanych badań klinicznych nie wykazały różnicy w stopniu remisji w zależności od lokalizacji CL-C¹⁰⁻¹². Częściowe żywienie enteralne (ang. *partial enteral nutrition* - PEN) nie powinno być stosowane w indukcji remisji w CL-C, gdyż tylko EEN ma udowodnioną skuteczność zarówno w indukcji remisji klinicznej jak i remisji endoskopowej czyli MH, a także prowadzi do poprawy jakości życia małych pacjentów z CL-C¹³. Czas prowadzenia leczenia żywieniowego wynosi 6-8 tygodni, przy czym dowiedziono, iż okres ≥ 2 miesięcy skutkowało gojeniem śluzówkowym, a odpowiedź kliniczna osiągana była już po kilku dniach od wprowadzenia EEN. Badania nie wykazały różnicy w skuteczności dla poszczególnych rodzajów diet polimerycznych, podobnie jak w przypadku drogi podania; doustnie *vs.* przez sondę nosowo-żołądkową¹⁴.

2.2 Steroidoterapia

Doustne steroidy są zalecane w celu indukcji remisji u dzieci z umiarkowaną-ciężką postacią CL-C w przypadku, gdy nie udaje się/nie można wprowadzić EEN. U pacjentów z lokalizacją krętniczo-kałniczą choroby o łagodnej-umiarkowanej aktywności alternatywą dla steroidów o działaniu ogólnoustrojowym w indukcji remisji jest budezonid, steryd o działaniu miejscowym⁸. Steroidów nie powinno się stosować w terapii podtrzymującej. Zalecana dawka doustna prednizonu/prednizolonu u dzieci z aktywną CL-C to 1 mg/kg m.c. (maksymalnie 40 mg/24h) podawany 1x/24h. Zwiększenie dawki do 1,5 mg/kg m.c. (max. 60 mg/24h) można rozważyć w przypadku braku zadawalającej odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie sterydów dożylnie (hydrokortyzon/metylprednizolon) jest ograniczone do ciężkiej aktywnej postaci choroby. Sterydy w formie czopków

lub wlewek doodbytniczych mogą być stosowane u dzieci z dystalną postacią choroby, tj. gdy zajęty procesem zapalnym jest końcowy odcinek jelita grubego. Należy pamiętać, iż leczenia sterydami nie wolno przerywać gwałtownie, lecz odstawić je stopniowo, zmniejszając dawkę ze względu na ryzyko wystąpienia groźnej dla życia niewydolności kory nadnerczy. W przeciwieństwie do EEN, steroidy nie prowadzą do MH¹⁵.

2.3 Antybiotyki

Antybiotyki takie jak metronidazol lub cyprofloksacylna są zalecane do leczenia CL-C powikłanej przetokami okołodbytniczymi. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby antybiotyki powinny być leczeniem dodatkowym. Antybiotykoterapia w chorobie z przetokami okołodbytniczymi ma udowodnioną, dobrą, krótkotrwałą skuteczność i stanowi pomost do przejścia na leczenie immunosupresyjne¹⁶. Zalecana skuteczna dawka dobową metronidazolu wynosi 10-20 mg/kg m.c., a dla cyprofloksacylny 20 mg/kg m.c. Azytromycyna i ryfampicylna mogą być stosowane w indukcji remisji u dzieci z łagodną-umiarkowaną postacią CL-C o lokalizacji w okrężnicy. Nie ma wskazań do stosowania antybiotyków przeciwprątkowych.

3. Terapia podtrzymująca

3.1 Tiopuryny

Środki immunosupresyjne, do których należą tiopuryny (Azatiopryna - AZA, 6-merkaptopuryna - 6MP) są lekami z wyboru w podtrzymaniu remisji u dzieci z CL-C o umiarkowanej-dużej aktywności lub rozległej lokalizacji, a także gdy dochodzi do wczesnego nawrotu choroby po indukcji remisji lub w przypadku steroidooporności. Należy pamiętać, iż okres osiągnięcia maksymalnej skuteczności tiopuryn może wynosić nawet 8-14 tygodni, więc nie należy pochopnie zwiększać dawki leku lub rezygnować z terapii. Leki tiopurynowe działają supresyjnie na szpik, dlatego w celu uniknięcia cytopepii obowiązuje monitorowanie leczenia¹⁷. Ponieważ w metabolizmie tiopuryn bierze udział metylotransferaza tiopurynowa (TPMT), której aktywność wykazuje dużą zmienność osobniczą uwarunkowaną polimorfizmem genetycznym, w trakcie leczenia immunosupresantami należy kontrolować stężenia metabolitów MP celem uniknięcia kumulowania się toksycznych metabolitów. Dodatkowo obowiązuje okresowe monitorowanie morfologii krwi i enzymów wątrobowych - co 1-2 tygodnie w trakcie pierwszego miesiąca terapii immunosupresyjnej, a następnie co 3 miesiące bez względu na poziom TPMT. Toksyczność niezależna od dawki występuje zazwyczaj w trakcie pierwszych tygodni leczenia¹⁸. Natomiast

najbardziej powszechną reakcją nadwrażliwości opisywaną u 3-4% leczonych jest zapalenie trzustki, które może wystąpić już na początku leczenia i jest niezależne od dawki leku. Średnio 9% pacjentów z CL-C wykazuje oporność na tiopuryny, która częściej opisywana jest u chorych z wysokim poziomem TPMT (>14 U/ml RBC). Oporność można podejrzewać, gdy brak jest odpowiedzi klinicznej po 4 miesiącach leczenia AZA w dawkach standardowych przy stosunku stężeń 6-MMP/6-TGN powyżej 30/1. Można wówczas w wybranych przypadkach rozważyć zmniejszenie dawki tiopuryny z jednoczesnym dołączeniem allopurinolu¹⁹.

3.2 Metotreksat

Metotreksat (MTX) jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu podtrzymującym u dzieci z ciężkim przebiegiem CL-C i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Terapię podtrzymującą można rozpocząć od metotreksatu lub wprowadzić go po nieudanej próbie leczenia tiopurynami. W trakcie leczenia MTX zaleca się doustną suplementację preparatów kwasu foliowego, a u pacjentów pozostających w stabilnej remisji należy okresowo kontrolować morfologię krwi (ryzyko mielosupresji) i poziom transaminaz (hepatotoksyczność). Odstępuje się od rutynowej biopsji wątroby w przypadku powtarzalnych prawidłowych enzymów wątrobowych. Metotreksat jest bezwzględnie przeciwwskazany zarówno u kobiet w ciąży jak i ich partnerów²⁰. Lek jest podawany podskórnie (biodostępność porównywalna do drogi domięśniowej) i ze względu na opisywane niepożądane objawy towarzyszące w postaci wymiotów czy nudności, na godzinę przed jego podażą można zastosować ondansetron w celu poprawy tolerancji.

3.3 Terapia biologiczna preparatami anti-TNF-alfa

Według wytycznych ECCO leki biologiczne, czyli przeciwciała skierowane przeciw cytokinie prozapalnej TNF-alfa, do których należy infliksimab (IFX) i adalimumab (ADA) są zalecane zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej u dzieci z przewlekłą, aktywną postacią CL-C, pomimo wcześniejszego leczenia immunomodulującego. Terapia indukcyjna polega na podaniu 3 dawek leku w iniekcji dożylniej (IFX) lub podskórnej (ADA), a następnie, po ocenie odpowiedzi klinicznej, co 8 tygodni przez rok. Badania kliniczne dowodzą nie tylko skuteczności klinicznej (spadek punktacji w skali PCDAI) leczenia biologicznego, ale także jego efektywności w indukcji gojenia śluzówkowego, poprawy stanu odżywienia oraz jakości życia małych pacjentów^{21,22}. Ponadto leki biologiczne są preferowaną strategią terapeutyczną w leczeniu aktywnych przetok okołoodbytniczych u pacjentów po nieskutecznej farmakoterapii (antybiotyki) i zabiegach chirurgicznych²³. Terapia

biologiczna może być rozważana jako leczenie indukcyjne pierwszego rzutu u pacjentów z dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, a także w przypadku ciężkich objawów pozajelitowych (ciężkie zapalenie stawów, *pyoderma gangrenosum*). U chorych nie leczonych wcześniej preparatami anti-TNF-alfa, nie ma preferencji co do konkretnego leku biologicznego; IFX i ADA wykazują porównywalną skuteczność, tolerancję i profil bezpieczeństwa²⁴. Dane dotyczące przewagi terapii skojarzonej lekiem biologicznym i immunosupresyjnym w stosunku do monoterapii preparatem anti-TNF-alfa są niewystarczające, przy czym obserwuje się niższy poziom przeciwciał przeciw IFX/ADA oraz niższy odsetek utraty odpowiedzi u pacjentów przyjmujących przez pierwsze 6 miesięcy leczenie skojarzone⁸. Zawsze jednak należy brać pod uwagę korzyści takiej strategii w stosunku do ryzyka rozwoju nowotworu układu chłonnego podczas terapii tiopurynami. Zastosowanie MTX zamiast 6-MP/AZA wydaje się bezpieczniejsze, jednak jest poparte mniejszą ilością wiarygodnych danych naukowych. Przed rozpoczęciem leczenia biologicznego u dzieci obowiązuje screening w kierunku gruźlicy - należy wykonać rtg klatki piersiowej, próbę tuberkulinową i/lub test Quantiferon. W celu optymalizacji leczenia u pacjentów z częściową odpowiedzią lub utratą odpowiedzi zaleca się ocenę poziomu leku w surowicy wraz z oceną przeciwciał przeciw leкови. Do strategii, które mogą poprawić skuteczność leczenia, należy zwiększenie dawki preparatu, skrócenie odstępu między kolejnymi dawkami lub zmiana jednego leku biologicznego (najczęściej IFX) na drugi (ADA). W tym ostatnim przypadku należy jednak brać pod uwagę, iż odpowiedź kliniczna jest mniejsza niż u pacjentów nie leczonych wcześniej żadnym lekiem biologicznym. Pacjenci, którzy uzyskali trwałą remisję kliniczną, mogą kontynuować terapię biologiczną lub przejść na leki immunomodulujące albo MTX. W ostatnim czasie na rynku farmaceutycznym pojawiły się tzw. leki biopodobne (ang. *biosimilars*), które są nowymi wersjami istniejących biofarmaceutyków. Komisja Europejska już zatwierdziła pierwsze biosymilary w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów, łuszczyca plackowatej oraz chorób zapalnych jelit; jest to odpowiednik infliksimabu (Remicade) o nazwie Remsima i Inflectra.

3.4 Aminosalicylany

Preparaty 5-ASA według nowych rekomendacji mogą być zastosowane w leczeniu jedynie u wybranej grupy pacjentów z bardzo łagodną postacią CL-C o lokalizacji ograniczonej do jelita grubego. Dawkowanie leków jest podobne jak we wżg; doustna dawka preparatu 5-ASA wynosi 50-80 mg/kg m.c./24h,

maksymalnie 4 g/24h. Ponieważ aminosalicylany nie wykazują właściwości indukowania gojenia śluzówkowego, nie powinny być stosowane w monoterapii⁸.

Podsumowanie

Według nowego konsensusu ECCO/ESPGHAN dotyczącego postępowania terapeutycznego w CL-C u dzieci podstawowym celem leczenia NZJ jest obecnie głęboka remisja, tj. nie tylko remisja kliniczna, ale także gojenie śluzówkowe i normalizacja parametrów biochemicznych, w tym nieinwazyjnych biomarkerów (kalprotektyna). Leczeniem indukcyjnym pierwszego rzutu u pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, bez względu na lokalizację stanu zapalnego jest obecnie EEN. Zastosowanie preparatów 5-ASA nie jest zalecane i zostało ograniczone jedynie do wybranych przypadków (łagodna postać CL-C ograniczona do jelita grubego), wzrasta natomiast rola terapii biologicznej w leczeniu CL-C u dzieci. ■

dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

✉ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

j.kierkus@czd.pl

Autorstwo manuskryptu:

Jarosław Kierkuś - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Edyta Szymańska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P i wsp. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423-39.
- Griffiths AM, Nguyen P, Smith C i wsp. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34:939-43.
- Müller KE, Lakatos PL, Arató A i wsp. on behalf of Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:576-82.
- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD i wsp. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146:35-40.
- Paul T, Birnbaum A, Pal DK i wsp. Distinct phenotype of early childhood inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:583-6.
- Wenger S, Nikolaus S, Howaldt S i wsp. Predictors for subsequent need for immunosuppressive therapy in early Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:21-28.



DO ZAPAMIĘTANIA

- Głównym celem leczenia CL-C jest obecnie głęboka remisja obejmująca, oprócz remisji klinicznej, także gojenie śluzówkowe.
- Terapia żywieniowa, czyli całkowite żywienie enteralne stanowi leczenie pierwszego rzutu w indukcji remisji CL-C o umiarkowanej aktywności - nie tylko o lokalizacji krętniczko-kątniczej.
- Preparaty 5-ASA nie powinny być stosowane w terapii podtrzymującej w monoterapii.

- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL i wsp. on behalf of ECCO/ESPGHAN pediatric IBD group. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;18:73-9946.
- Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012;85:308-19.
- Day AS, Whitten KE, Sidler M i wsp. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 15;27:293-307.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24:CD000542.
- Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R i wsp. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806.
- Guo Z, Wu R, Zhu W i wsp. Effect of exclusive enteral nutrition on health-related quality of life for adults with active Crohn's disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:499-505.
- Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H i wsp. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1332-9.
- Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH i wsp. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.
- Kerman DH, Deshpande AR. Gut microbiota and inflammatory bowel disease: the role of antibiotics in disease management. *Postgrad Med* 2014;126:7-19.
- Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: Safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:63-76.
- Beswick L, Friedman AB, Sparrow MP. The role of thiopurine metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:383-92.
- Min MX, Weinberg DJ, McCabe RP. Allopurinol enhanced thiopurine treatment for inflammatory bowel disease: safety considerations and guidelines for use. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:107-11.
- Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014 6:5.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S i wsp. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate - to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterol* 2007; 132:863-73.
- Parashette KR, Makam RC, Cuffari C. Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2010;57-62.
- Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E i wsp. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:975-81.
- Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N i wsp. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013;9:765-79.