

Kronične upalne bolesti crijeva u djece - od dijagnoze do liječenja Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Hojsak, Iva; Kolaček, Sanja; Mišak, Zrinja; Despot, Ranka; Jadrešin, Oleg; Konjik, Vlatka; Palčevski, Goran; Perše, Barbara; Senečić-Čala, Irena; Tješić-Drinković, Duška; ...

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2022, 144, 50 - 70

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-9>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:606450>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)






Pregled | Review

Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Inflammatory bowel disease in children – from the diagnosis to the treatment Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Iva Hojsak^{1,2,3} , Sanja Kolaček^{1,2}, Zrinjka Mišak^{1,2}, Ranka Despot⁴, Oleg Jadrešin¹, Vlatka Konjik⁵, Goran Palčevski^{6,7},
Barbara Perše⁸, Irena Senečić-Čala^{2,9}, Duška Tješić-Drinković^{2,9}, Jurica Vuković^{2,9}, Orjena Žaja^{8,10,11}

¹ Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska

⁴ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

⁵ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek

⁶ Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, endokrinologiju i nefrologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁷ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

⁸ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁹ Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

¹⁰ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Cljučne riječi

CROHNOVA BOLEST;
ULCEROZNI KOLITIS;
DIJAGNOSTIKA;
LIJEČENJE;
DJECA

Key words

CROHN'S DISEASE;
ULCERATIVE COLITIS;
DIAGNOSTICS;
TREATMENT;
CHILDREN

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva, u svakog četvrtog oboljelog postavlja se u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. Svjedoci smo značajnog porasta incidencije posljednjeg desetljeća, odnosno danas se ubraja među najčešće kronične gastroenterološke bolesti dječje dobi. Nedavno je određena incidencija i u našoj državi, koja je potvrdila da je ukupna incidencija 7,05/100,000 djece do navršene 18. godine života, što je slično ostalim razvijenim zemljama svijeta. *Metode:* S ciljem ranog otkrivanja te kako bi se olakšalo liječenje kronične upalne bolesti crijeva u svjetlu dostupnih novih terapija, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora izradilo je smjernice za dijagnostiku i konzervativno liječenje ovih bolesti. Prilikom kreiranja smjernica pretražena je dostupna znanstvena i stručna literatura, uključujući i smjernice relevantnih europskih društava. *Rezultati:* U detalje su razrađene smjernice za dijagnostiku i liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa sa predloženim algoritmima, praktičnim savjetima o dozama lijekova te mogućim nuspojavama. *Zaključci:* Pravovremena dijagnoza te odgovarajuća terapija smanjuju komplikacije bolesti te omogućuju adekvatan rast i razvoj djece oboljele od IBD-a.

SUMMARY. *Introduction and aim:* In every fourth person with inflammatory bowel disease (IBD), the diagnosis is made in childhood, before the age of eighteen. We are witnessing a significant increase in the incidence in the last decade and today IBD is one of the most common chronic gastrointestinal diseases of childhood. Recently, incidence in Croatia has been determined (7.05/100,000 children below 18 years), confirming that the incidence resembles those in developed countries. *Material and methods:* With the aim to enable early diagnosis and assure adequate treatment with currently emerging new therapies, the Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association has developed guidelines for the diagnosis and pharmacological treatment of IBD in children, taking into account relevant European guidelines, scientific literature and expert opinions of members of this society who are providing long-term care of these patients. *Results:* These guidelines represent detailed recommendation for the diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis with proposed diagnostic and therapeutic algorithms, medication dosing regimens and possible side effects. *Conclusion:* Early diagnosis and personally tailored therapy are key factors in preventing disease complication and for assuring normal growth and development in children with IBD.

U svakog četvrtog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), dijagnoza se postavlja u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. U toj relativno velikoj kohorti oboljele djece i Crohnova bolest (CD) i ulcerozni

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-3262-5964>
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: ivahojsak@gmail.com

kolitis (UC) posjeduju brojne specifičnosti i gotovo se u svakom svojem obilježju razlikuju od IBD-a dijagnostičiranoga u odraslih osoba.

U Hrvatskoj je prema nacionalnom registru za IBD u djece izračunata godišnja incidencija od 7,05 na 100 000 osoba po godini (2,63 za Crohnovu bolest, 3,87 za ulcerozni kolitis te 0,55 za neklasificiranu kroničnu upalnu bolest crijeva), čime je Hrvatska svrstana među zemlje s visokom incidencijom¹. U posljednjim desetljećima IBD je postao jedna od češćih kroničnih gastrointestinalnih bolesti što je imalo velik utjecaj na postavljanje jasnih smjernica o dijagnostici i liječenju. Europsko društvo za dječju gastroenterologiju i prehranu ESPGHAN zajedno s Europskim društvom za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO) redovito izdaje i revidira smjernice za zbrinjavanje djece i adolescenata s IBD-om.

U nedostatku hrvatskih smjernica, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) izradilo je smjernice za dijagnostiku i farmakološko liječenje IBD-a u djece uzimajući u obzir relevantne europske smjernice²⁻⁴, nove znanstvene dokaze u literaturi te stručna mišljenja članova ovog društva koja se temelje na dugogodišnjem zbrinjavanju bolesnika s IBD-om.

Metode

Smjernice su nastale na temelju sustavnog pregleda znanstvene i stručne literature na način da su prvo proučene smjernice relevantnih europskih društava, pregledni znanstveni radovi i meta-analize. Potom su pregledani i pojedinačni radovi objavljeni nakon smjernica i preglednih radova, ako su objavljeni. Posljednji datum pregleda literature je 10. siječnja 2022. godine.

Nakon uvida u znanstvenu literaturu i europske smjernice Upravni je odbor HDPGHP-a izradio hrvatske smjernice. On-line komunikacijom raspravljene su sve moguće nedoumice i neslaganja. Naposljetku, provedeno je on-line glasanje za svaki zaključak smjernice, te je svaki prihvaćen od strane svih autora.

Dijagnostika

Klinička slika – kada posumnjati na IBD?

Klinička sumnja na IBD postavlja se u djece sa simptomima koji traju barem 4 tjedna ili se ponavljaju (barem dvije epizode u 6 mjeseci), a simptomi uključuju bolove u trbuhu, proljev, krv u stolici, gubitak na tjelesnoj masi i zastoj rasta⁵. Sumnja se može postaviti i prije no što su prošla 4 tjedna u bolesnika u kojih postoje znakovi kronične bolesti ili u slučaju teže kliničke slike.

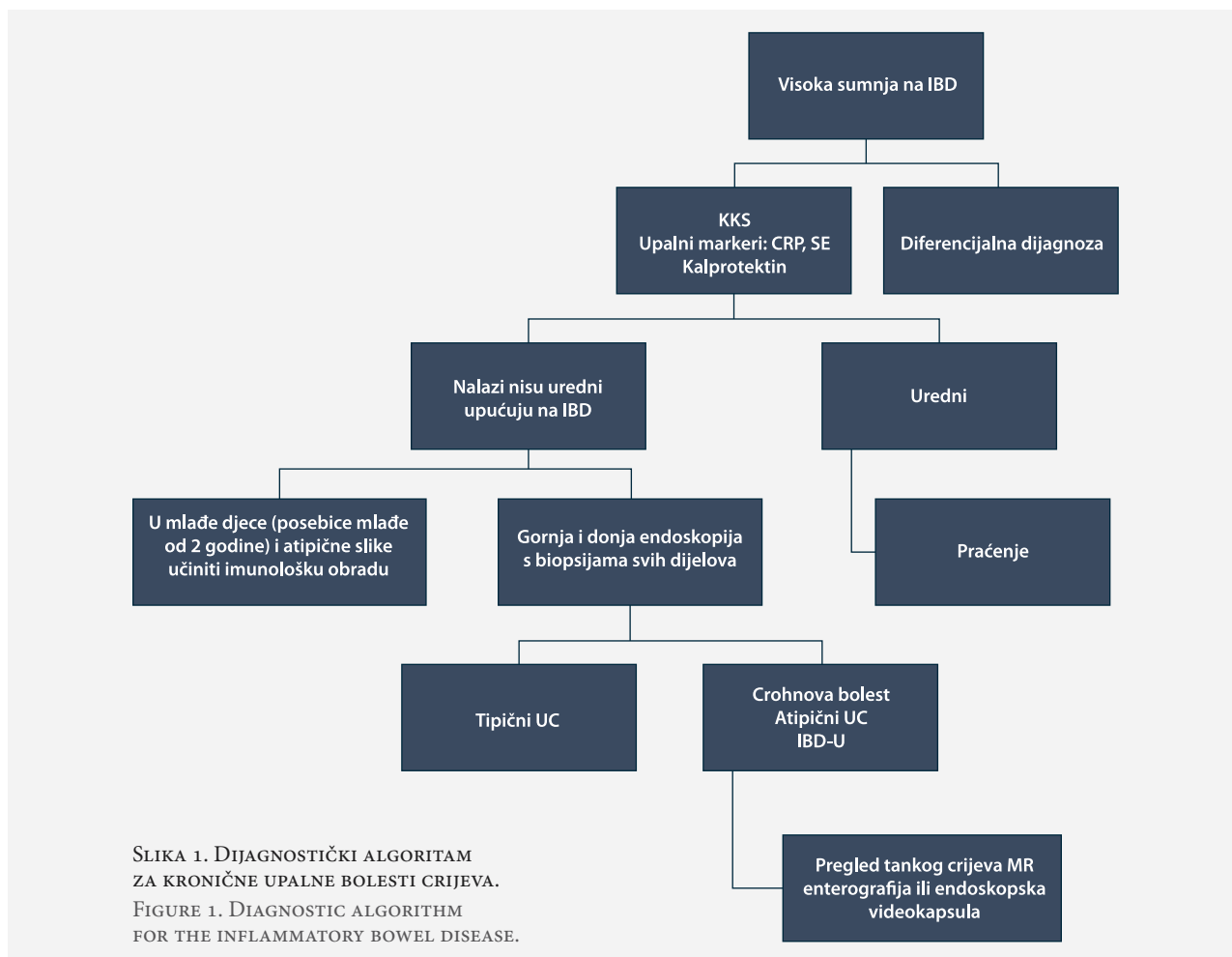
IBD se, neovisno o bolesti, najčešće prezentira proljevom i bolovima u trbuhu, međutim simptomi se

razlikuju. U CD-u prevladavaju opći simptomi poput anoreksije, povišene temperature, periumbilikalnih postprandijalnih bolova te kronični/recidivirajući proljev, dok su u UC-u vodeći simptomi krvavi proljev i tenezmi⁶. Zbog nespecifične kliničke slike, dijagnoza CD-a se postavlja s većim zakašnjenjem, koje u jedne petine djece može biti dulje od godinu dana i to je jedan od uzroka usporenog linearnoga rasta⁷. U svakog drugog djeteta sa CD-om usporeni linearni rast prethodi drugim simptomima bolesti⁸, često perzistira unatoč terapiji te uzrokuje smanjenje konačno dosegnete visine, koja je u 20% pacijenata manja za čak 7–8 cm^{9,10}. Osim toga, djeca imaju češće ekstraintestinalne simptome (do 20%) i perianalnu bolest u CD-u (8–30%) već u trenutku postavljanja dijagnoze, a učestalost raste s trajanjem bolesti¹¹⁻¹⁴. Stoga su detaljan klinički status sa antropometrijskim mjerenjem te inspekcijom perianalne regije uvijek nužni kod sumnje na IBD.

Dijagnostički protokol

Iako se čini jednostavnim, ponekad je postavljanje dijagnoze IBD-a vrlo komplicirano, posebice u dječjoj dobi kada diferencijalna dijagnoza osim infektivnih bolesti i celijakije uključuje i alergijske bolesti te imunodeficiencije. Nekada je, unatoč jasnim kriterijima, teško razlikovati o kojem se podtipu bolesti radi – CD, UC ili neklasificirana upalna bolest crijeva. Uzimajući navedeno u obzir, radna skupina ESPGHAN-a objavila je 2005. godine tzv. Porto kriterije kojima je cilj bio ujednačiti dijagnostički postupak za svu djecu s IBD-jem koji su revidirani 2014. godine¹⁵.

Dijagnostički protokol uvijek uključuje anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometrijske mjere i njihovu usporedbu sa standardnim vrijednostima (percentilne ili Z krivulje). U bolesnika sa sumnjom na IBD potrebno je na razini primarne zdravstvene zaštite učiniti osnovne laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein (CRP), sedimentaciju eritrocita, kalprotektin u stolici), ali i isključiti infektivni uzrok⁵. U bolesnika s CD u krvnim su nalazima uobičajeni povišeni upalni parametri, blaža anemija, trombocitoza te skretanje u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici, a u bolesnika s UC serumski upalni parametri su često normalnih vrijednosti ili tek blago povišeni uz češće prisutnu anemiju. Treba imati na umu da inicijalni rutinski krvni laboratorijski nalazi mogu biti uredni u 10–20% djece s Crohnovom bolesti i do čak 50% djece s ulceroznim kolitisom^{16,17}. U laboratorijskoj dijagnostici danas je neizostavno određivanje fekalnog kalprotektina čija osjetljivost u dječjoj populaciji doseže visokih 98%¹⁸, odnosno povišen je u gotovo sve djece kod postavljanja dijagnoze. Međutim, kalprotektin je povišen i u drugim crijevnim bolestima kao što su infekcije ili



alergija, te mu je specifičnost za IBD značajno niža i u dječjoj dobi iznosi 68%¹⁸. Najveća je vrijednost kalprotektina u tome što pomaže pri odluci o potrebi za kolonoskopijom u djece s nespecifičnim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima, ali i za praćenje oboljelih.

Detaljan algoritam dijagnostičkog protokola navodimo na slici 1.

Bolesnici s kliničkom slikom, kliničkim statusom te laboratorijskim nalazima koji govore u prilog IBD-a, upućuju se na pregled gastroenterologu.

Konačna dijagnoza postavlja se na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza (tablica 1). U pedijatrijskom algoritmu preporučuje se da se svoj djeci, neovisno o tome radi li se o UC ili CD, učini i gornja i donja endoskopija s intubacijom terminalnog ileuma^{12,19}. Promjene nađene tijekom endoskopije klasificiraju se istim indeksima kao i u odraslih²⁰, a to su Mayo score ili Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) za UC (21) i CD endoscopic index of severity (CDEIS) i/ili Simple Endoscopic Score za CD (SES-CD)²². Korištenje indeksa omogućuje bolje praćenje bolesnika, lakšu interpretaciju liječnicima koji

nisu radili endoskopiju, ali služe i za usporedbu s budućim, kontrolnim nalazima.

U pedijatrijskoj dobi bolest je već kod same dijagnoze proširena, stoga se inicijalna lokalizacija unutar tankog crijeva određuje ili MR enterografijom ili endoskopskom videokapsulom (puno rjeđe se rabi jer treba biti siguran da nema stenoze u probavnom sustavu). Navedeno nije potrebno samo u slučaju da endoskopski i patohistološki nalaz jasno upućuje na UC.

Za potvrdu dijagnoze potrebno je sa svih pregledanih mjesta uzeti uzorke (minimalno po dva) za patohistološku analizu. Tipičan patohistološki nalaz za CD jesu granulomi koji se uoče u 40–60% djece kod dijagnoze^{12,23}. Njihovo prisustvo potvrđuje, ali nije preduvjet za dijagnozu. Tomu nalik, histološki nalaz u UC-u pokazuje kroničnu upalu s kriptitisom i apscesima kripti, ali ovakav nalaz kod dijagnoze nalazi se u samo 60–70 % djece¹⁵. Posebice je u mlađe djece nalaz prilikom dijagnoze često atipičan, a prave (tipične) patohistološke promjene ponekad se nađu tek u kasnijem tijeku bolesti.

Poseban dijagnostički problem predstavlja dijagnoza IBD-a u djece u prvim godinama života (posebice

TABLICA 1. TIPIČNE I NETIPIČNE ENDOSKOPSKE PROMJENE U DJECE S ULCEROZNIH KOLITISOM I CROHNOVOM BOLESTI (PRILAGOĐENO PREMA (15)).

TABLE 1. TYPICAL AND ATYPICAL ENDOSCOPIC FINDINGS IN CHILDREN WITH ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE (BASED ON (15)).

	Crohnova bolest / Crohn's disease	Ulcerozni kolitis / Ulcerative colitis
Tipične endoskopske promjene / Typical endoscopic findings	<ul style="list-style-type: none"> • preskakajuće lezije, između kojih se nalazi normalna sluznica / Skip lesions • promjene mogu biti afte na sluznici; linearni duboki ulkusi / Mucosal aphthous ulcers; linear or serpentine ulceration • "kaldrmast" sluznica / Cobblestoning • stenozna / Stenosis/stricturing 	<ul style="list-style-type: none"> • kontinuirana upala sluznice koja započinje u rektumu i širi se proksimalno / Contiguous disease from the rectum • upalne promjene mogu biti edem, gubitak vaskularnog crteža, eritem i osjetljiva sluznica koja lako krvari na dodir, ulkusi koji su najčešće mali i doimaju se površnim / Oedema, erythema, friability, small superficial ulcerations
Netipične endoskopske promjene / Atypical endoscopic findings	<ul style="list-style-type: none"> • gubitak vaskularnog crteža / Oedema • edem / Erythema • eritem / Friability 	<ul style="list-style-type: none"> • „cecal patch“ – ograničeno upalno promijenjeno područje u cekumu, najčešće oko crvuljka / Cecal patch – limited inflamed mucosa in cecum, usually around appendix • pošteđa rektuma / Rectal sparing • upala terminalnog ileuma – blaga upala terminalnog ileuma prisutna kod pankolitisa / Backwash ileitis – mild inflammation of the term ileum in patients with pancolitis

TABLICA 2. SPECIFIČNOSTI PARIŠKE KLASIFIKACIJE KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA (PRILAGOĐENO PREMA (26)); GIT: GASTROINTESTINALNI TRAKT; PUCAI: PEDIATRIC ULCERATIVE COLITIS ACITVITY INDEKS.

TABLE 2. PARIS CLASSIFICATION FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (BASED ON (26)); PUCAI: PEDIATRIC ULCERATIVE COLITIS ACITVITY INDEX

Crohnova bolest / Crohn's disease		Ulcerozni kolitis / Ulcerative colitis	
Dob kod postavljanja dijagnoze: / Age at diagnosis:	A1a: 0 – < 10 god. / years A1b: 10 – < 17 god. / years	Zahvaćenost: / Extension:	E1: proktitis / proctitis E2: ljevostrani kolitis (distalno od spleničke fleksure) / left-sided UC (distal to splenic flexure) E3: ekstenzivni kolitis (distalno od hepatalne fleksure) / extensive (hepatic flexure distally) E4: pankolitis (proksimalno od hepatalne fleksure) / pancolitis (proximal to hepatic flexure)
Lokalizacija: / Location:	L1: distalna 1/3 term. ileuma ± cekum / distal 1/3 ileum ± limited cecal disease L2: kolonička forma / colonic L3: ileokolonička forma / ileocolonic L4a: gornji GIT do Treitzova ligamenta / upper disease proximal to Ligament of Treitz L4b: gornji GIT distalno od Treitzova lig. a proksimalno od distalne 1/3 ileuma / upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum	Težina bolesti: / Severity:	S0: nikad teška / never severe* S1: barem jednom teška forma / ever severe* *Težina se definira prema PUCAI / severity based on PUCAI
Ponašanje bolesti: / Behavior:	B1: nestrikturirajuća, nepenetrirajuća / nonstricturing, nonpenetrating B2: strikturirajuća / stricturing B3: penetrirajuća / penetrating B2B3: strikturirajuća i penetrirajuća bolest / both penetrating and stricturing disease, either at the same or different times p: perianalna bolest / perianal disease		
Rast: / Growth:	G0: rast primjeren / no evidence of growth delay G1: rast usporen / growth delay		

prve dvije) jer se tada klinička slika podudara sa simptomima različitih primarnih imunodeficiencija, ali i alergijskog (entero)kolitisa¹⁵. Stoga je potrebno učiniti detaljnu imunološku, a ponekad i alergološku obradu.

Endoskopska procjena važna je i tijekom praćenja bolesnika te se njeno ponavljanje preporuča prije

svake predmnijevane odluke o promjeni u liječenju. Potrebne su i tzv. nadzorne endoskopije (*surveillance*) kojima se traže displastične promjene²⁰. Nadzorne kolonoskopije preporučuju se u djece s UC-om deset godina nakon postavljanja dijagnoze, ali i ranije (8 godina od dijagnoze) ukoliko je dijete starije od 16 godina i ako postoje rizični čimbenici koji uključuju

ekstenzivni kolitis, dugotrajno kronično aktivan kolitis, kolorektalni karcinom u obitelji (koji se javio prije 50-te godine)²⁰. U bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (PSC) preporučaju se nadzorne kolonoskopije jednom godišnje ili jednom u dvije godine od dijagnoze PSC-a. U djece mlađe od 12 godina kolonoskopije se mogu odgoditi, ali treba uzeti u obzir druge rizične čimbenike (težinu bolesti, obiteljsku anamnezu)²⁰.

Prilikom postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja bolesti u pedijatrijskoj dobi rabe se dva indeksa aktivnosti bolesti, validirana za dječju dob, a to su PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za UC²⁴ i PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za CD²⁵. Ovi indeksi koriste se u klasificiranju bolesti u remisiju, blagu, umjerenu i tešku bolest. Međutim, treba imati na umu da PUCAI dobro korelira sa stvarnom (sluzničkom) remisijom, te njegova primjena ima značajne implikacije na odabir i/ili promjenu terapije te na daljnji tijek i prognozu bolesti, za razliku od PCDAI (ili wPCDAI) indeksa koji dokazano ne korelira sa stvarnim stanjem bolesti i češće se koristi u znanstvene svrhe. Stoga se za praćenje CD-a češće koriste upalni markeri, serumski i iz stolice, jer su bolji pokazatelji sluzničke remisije.

Klinička slika i prirodni tijek bolesti u djece imaju brojne specifičnosti. Kako bi se bolje opisala obilježja u djece i na temelju njih razvrstao fenotip pedijatrijskog IBD-a, godine 2010. u Parizu je modificirana Montrealska klasifikacija²⁶. U tablici 2 navedena je Pariška klasifikacija bolesti po kojoj se kod postavljanja dijagnoze treba odrediti fenotip bolesti²⁶.

Zaključci:

- Dijagnostički protokol IBD-a uvijek treba uključiti anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometrijske mjere i njihovu usporedbu sa standardnim vrijednostima (percentilne ili Z krivulje).
- U bolesnika sa sumnjom na IBD potrebno je na razini primarne zdravstvene zaštite učiniti osnovne laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein, sedimentaciju eritrocita, kalprotektin), te isključiti infektivni uzrok. Ako nalazi upućuju na IBD, bolesnika je neophodno na daljnju obradu uputiti pedijatrijskom gastroenterologu vičnom uporabi endoskopskih metoda bez kojih je nemoguće postaviti dijagnozu IBD.
- Konačna dijagnoza IBDa postavlja se na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza u korelaciji s anamnezom, kliničkom slikom i ostalim laboratorijskim nalazima.
- Prilikom pisanja nalaza preporuča se koristiti validirane endoskopske indekse.
- Kod dijagnoze potrebno je definirati fenotip bolesti prema Pariškoj klasifikaciji.

- Endoskopija ima važnu ulogu u praćenju bolesnika te ju treba učiniti uvijek prije važne odluke o liječenju.

Liječenje

Cilj liječenja djece i adolescenata s IBD-om je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji, omogućiti normalan rast i razvoj, poboljšati kvalitetu života, ali i izbjeći nuspojave liječenja.

U nastavku navodimo smjernice HDPGHP za medikamentno liječenje CD i UC koje su donesene konsenzusom, a koje se temelje na smjernicama ESPGHAN-a i ECCO-a²⁻⁴. Smjernice služe samo kao preporuke u liječenju; konačnu odluku donosi gastroenterolog u dogovoru s bolesnikom i njegovim roditeljima/skrbnicima na temelju kliničke slike, uzimajući u obzir fenotip bolest, dob, eventualno postojanje komorbiditeta i kliničko stanje djeteta.

Terapija za obje bolesti može se podijeliti na terapiju uvođenja u remisiju i terapiju održavanja remisije.

Crohnova bolest

S ciljem uvođenja u remisiju CD rabe se isključiva enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*, EEN), kortikosteroidi i biološka terapija. U održanju remisije rutinski se koriste imunomodulatorni lijekovi (azatioprin, metotreksat) te biološka terapija (anti-TNF terapija). Algoritam liječenja CD-a navodimo na slici 2.

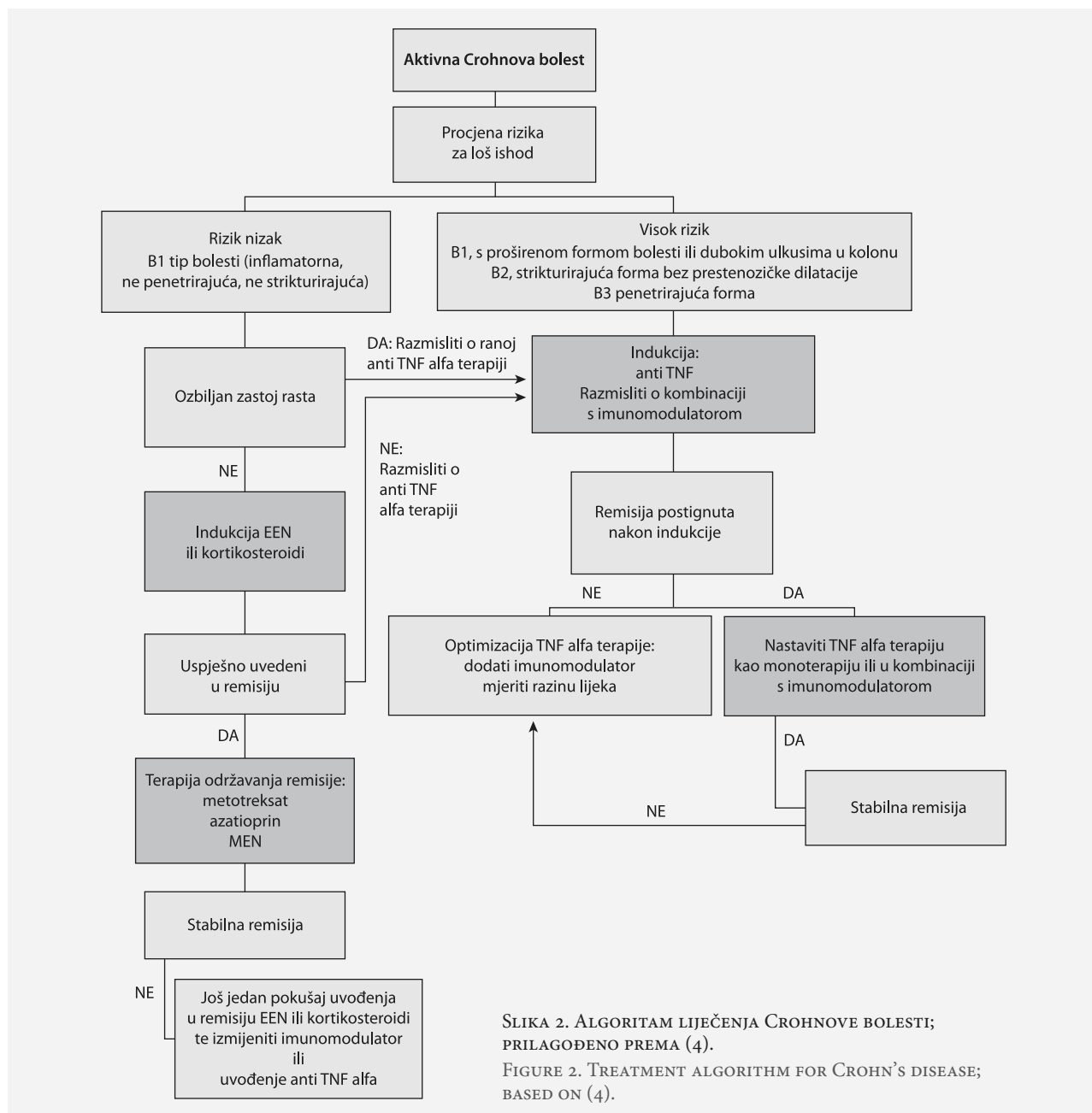
Luminalni oblik Crohnove bolesti

Isključiva enteralna prehrana se preporučuje kao lijek izbora budući da bolest uvodi u remisiju jednako uspješno kao primjena kortikosteroida²⁷⁻²⁹, učinkovitija je u cijeljenju sluznice (*mucosal healing*)³⁰ i podupiranju rasta bolesnika, a nema nuspojava svojstvenih primjeni steroida³¹. EEN podrazumijeva unošenje samo enteralnog pripravka peroralno ili putem nazogastrične sonde tijekom 6–8 tjedana³². Tijekom tog razdoblja bolesnik smije, uz enteralni pripravak, piti samo vodu, odnosno ne može uzimati nikakve druge namirnice.

Ranije se smatralo da je učinak EEN puno bolji ukoliko CD zahvaća samo tanko crijevo, međutim učinak je dobar u svih bolesnika s luminalnim oblikom bolesti, neovisno o dijelu zahvaćenog crijeva³¹.

Što se tiče izbora enteralnog proizvoda, polimerički enteralni pripravak s cjelovitim bjelančevinama je jednako učinkovit kao semielementarni i elementarni te mu se, zbog boljeg okusa i prihvatljivije cijene, daje prednost^{32,33}. Nakon dovršenja isključive enteralne prehrane bolesnik postupno, kroz nekoliko tjedana, prelazi na normalnu prehranu.

Budući da je primjena EEN ponekad zahtjevna i neki bolesnici ju teško prihvaćaju, razvili su se drugi,



novi oblici terapije, prvenstveno CDED (Crohn's Disease Exclusion Diet)³⁴. Učinkovitost ove dijeta dokazana je u randomiziranoj studiji koja je pokazala da su ju bolesnici bolje tolerirali od EEN, a velik dio djece ostao je u dugotrajnoj remisiji i nakon 12 tjedana³⁴. Kasnije je učinkovitost potvrđena i u studijama iz stvarnog okruženja (tzv. *real life data*)³⁵.

Ukoliko se EEN pokaže neučinkovitom ili se ne može primijeniti iz drugih razloga, daju se kortikosteroidi u dozi od otprilike 1 mg/kg peroralno (maksimalna doza 40 mg/dan), koja se po potrebi može povisiti na 1,5 mg/kg (do maksimalne doze od 60 mg/dan). Doze prednizona/prednizolona te shema smanjenja

terapije navedena je u tablici 3. Iznimno, u teških bolesnika i ako terapijski odgovor izostane, kortikosteroidi se u istoj dozi mogu kroz nekoliko dana dati i intravenski.

Kod djece s blagom i umjereno aktivnom bolesti koja zahvaća ileocekalno područje umjesto prednizona/prednizolona može se dati budesonid. Za bolesnike s tjelesnom masom > 40 kg inicijalna doza je 9 mg jednom dnevno kroz 6 tjedana, a nakon toga se smanjuje (u dnevnoj dozi 6 mg kroz 2 tjedna, 3 mg kroz 2 tjedna). Međutim, iako je riječ o lijeku koji se razgrađuje prilikom prvog prolaska kroz jetru, čime se značajno smanjuje broj nuspojava, njegova učinkovitost u uvo-

TABLICA 3. DOZE PREDNIZONA ILI PREDNIZOLONA I NAČIN NA KOJI SE UKIDA (DOZA SE PRIMJENJUJE JEDNOM DNEVNO); PREMA (4).

TABLE 3. PREDNISONE AND PREDNISOLONE DOSES AND TAPERING (ONCE DAILY); BASED ON (4).

Tjedan / Week	Tjelesna masa / Body mass		
	10–20 kg (doze u mg / dose in mg)	20–30 kg (doze u mg / dose in mg)	>30 kg (doze u mg / dose in mg)
1–3	20	30	40
4	15	25	35
5	15	20	30
6	12,5	15	25
7	10	15	20
8	7,5	10	15
9	5	10	10
10	2,5	5	5

đenju bolesti u remisiju značajno je niža od sistemskih kortikosteroida³³.

Budući da su nuspojave u dječjoj dobi česte, poglavito one vezane uz rast i pojavu puberteta, primjenu steroida treba ograničiti na najmanju moguću mjeru i ne primjenjivati ih s ciljem održavanja remisije.

U djece s novootkrivenom bolesti koja imaju visoki rizik za komplicirani tijek preporuča se rano dati biološku, anti-TNF terapiju. Visok rizik za teži oblik bolesti uključuje proširenu formu bolesti ili duboke ulkuse u kolonu, strikturirajući tip bez prestenotičke dilatacije ili penetrirajući tip bolesti⁴. Biološka terapija može biti rani izbor u djece s ozbiljnim zastojem rasta te u djece koja nisu odgovorila na EEN ili kortikosteroide⁴. Početna doza infliksimaba je 5 mg/kg (s 3 induksijske doze 0–2–6 tjedana), a nakon toga 5 mg/kg svakih 8 tjedana. Međutim, djeca tjelesne mase ispod 30 kg, ona s ekstenzivnom formom bolesti ili niskim albuminima često trebaju više doze (10 mg/kg) ili kraći interval da bi postigli ciljne serumske razine lijeka³⁶. Prva induksijska doza adalimumaba za bolesnike teže od 40 kg je 160 mg supkutano, nakon toga 80 mg za dva tjedna, a nakon toga doza održavanja je 40 mg svaki drugi tjedan. Za bolesnike s tjelesnom masom manjom od 40 kg preporučena je primjena 80 mg, potom 40 mg te nakon toga 20 mg svaki drugi tjedan. Međutim, mlađa djeca često imaju niže serumske razine lijeka, stoga je potrebno monitorirati razine lijeka i povećati dozu ili skratiti interval na svaki tjedan.

Najčešće nuspojave anti-TNF terapije su akutne infuzijske reakcije koje se javljaju u oko 15% pacijenata i obično su blage, dok se odgođene alergijske reakcije javljaju u oko 8% djece³⁷. Pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), bez simptoma, nađena su u 20–29%

djece³⁷. Najozbiljnija nuspojava je povećan rizik za teške i oportunističke infekcije³³. Zbog navedenog, obavezan je probir na tuberkulozu prije primjene biološkog lijeka. U odraslih bolesnika zabilježen je relaps hepatitisa B pod terapijom infliksimabom, stoga se preporuča u rizičnim slučajevima i probir na hepatitis B. U djece koja nisu preboljela ili nisu cijepljena protiv varičele, preporuča se cijepljenje protiv varičela-zoster virusa ako klinička slika to dozvoljava (4–6 tjedana mora proći od cijepljenja do početka terapije). U rjeđe nuspojave ubrajaju se kožne promjene slične psorijazi i vrlo rijetko posteriorna reverzibilna encefalopatija (PRES), dok je u odrasloj dobi opisano pogoršanje od ranije prisutnog zatajenja srca³³.

Zaključci:

- U djece s aktivnim luminalnim oblikom bolesti lijek izbora za uvođenje u remisiju je EEN; u djece u koje se EEN ne može primijeniti ili ista nema adekvatan terapijski učinak mogu se koristiti kortikosteroidi.
- U djece s novootkrivenom CD koja imaju visoki rizik za komplicirani tijek bolesti preporuča se započeti liječenje anti-TNF terapijom. Visok rizik za teži oblik bolesti uključuje proširenu formu bolesti ili duboke ulkuse u kolonu, strikturirajuću formu bez prestenotičke dilatacije ili penetrirajuću formu bolesti.

Fistulirajući oblik bolesti

Nefistulirajuće perianalne promjene kao što su fisure i kožni privjesci oporavit će se na primjenu EEN ili na medikamentozno liječenje dok fistule (s i bez apscesa), često zahtijevaju i dodatnu kiruršku terapiju. Najučinkovitija terapija za fistulirajuću perianalnu bolest je anti-TNF terapija³⁸. Treba naglasiti da je u simptomatskih fistula nužno postići drenažu setonom, čime se smanjuje rizik za nastanak apscesa. Često je potrebno primijeniti i antibiotsku terapiju (ciprofloksacin ili metronidazol). Bolji su rezultati postignuti u bolesnika koji su liječeni ciprofloksacinom uz anti-TNF terapiju u odnosu na samu anti TNF terapiju³⁹.

Zaključci:

- U bolesnika s fistulirajućim oblikom bolesti preporuča se započeti i nastaviti liječenje anti-TNF terapijom u kombinaciji s antibioticima, kirurškim liječenjem ili s oboje.

Održavanje remisije

Za održanje remisije koriste se tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), metotreksat i biološka terapija. Azatioprin je najčešće korišteni lijek za održavanje remisije, međutim za potpuno postizanje učinka potrebno je 8–16 tjedana. Tiopurini se dugo koriste u liječe-

nju CD i dokazano su učinkoviti u održanju remisije i smanjenju potrebe za kortikosteroidnom terapijom⁴⁰. Pedijatrijske studije su većinom opservacijske, a pokazale su postotak bolesnika u remisiji u prvih 12 mjeseci u rasponu od 23% do 60%⁴.

Daje se u dozi od 2–2,5 mg/kg/dan, a prije započinjanja liječenja treba odrediti genotip TPMT-a (tiopurin metiltransferaze). Bolesnici s niskom, a posebice oni s odsutnom TPMT aktivnosti imaju visok rizik za razvoj ozbiljne, životnougrožavajuće mijelosupresije, kod uporabe normalnih doza tiopurina. Međutim, i u osoba s urednim TPMT genotipu, potrebno pratiti krvnu sliku tijekom uvođenja lijeka u terapiju. Bolesnicima se kod uvođenja terapije moraju odrediti kompletna krvna slika i jetreni enzimi, a pažljivo praćenje nalaza nužno je u prva tri mjeseca od uvođenja terapije, a potom svaka tri mjeseca. Smanjenje doze nužno je u heterozigota za TPMT te onih s intermedijarnom enzimatskom aktivnosti.

Najčešće nuspojave terapije uključuju već spomenutu mijelosupresiju koja se javlja u 2–14% slučajeva, pretežito u početnim mjesecima terapije. Idiosinkratski pankreatitis javlja se u oko 7% bolesnika, najčešće u prvim tjednima, i vrlo često zahtjeva ukidanje terapije⁴¹. Povišenje transaminaza često se javlja i obično je prolazno. Ako do toga dođe potrebno je kratkotrajno ukinuti terapiju do normalizacije nalaza. Najozbiljnija nuspojava primjene tiopurina je povećanje rizika za maligna oboljenja, prvenstveno limfom, uključujući i izuzetno rijedak, ali izrazito zloćudan hepatosplenički T stanični limfom (HSTCL) koji se javlja najčešće u mladih muškaraca koji su bili na dugotrajnoj terapiji tiopurinima (barem 2 godine), pogotovo u kombinaciji s biološkom terapijom^{42,43}. Međutim, unatoč tome što postoje dokazi da dugotrajna primjena tiopurina povećava rizik od pojave malignih bolesti, treba uzeti u obzir da je taj rizik vrlo mali (procjenjuje se da iznosi 6,1 na 10 000 bolesnika-godina na imunosupresivnoj terapiji⁴⁴), a važno je naglasiti da i sama aktivna upala u neliječene bolesti također povećava rizik od malignih novotvorina⁴⁵.

Postoje dokazi da primoinfekcija Epstein-Barr virusom (EBV) tijekom terapije tiopurinima povećava rizik za razvoj limfoma⁴⁶. Stoga je u ECCO smjernicama za oportunističke infekcije preporučeno odrediti serološki EBV status prije početka imunosupresivnog liječenja⁴⁷. Međutim, navedeno nije zaživjelo u pedijatrijskoj praksi⁴⁸ iako se može uzeti u obzir prilikom odluke o izboru imunosupresivne terapije.

Budući da su terapijske mogućnosti u liječenju CD ograničene, preporuča se prije prelaska na novu terapiju iskoristiti sve postojeće mogućnosti; stoga u bolesnika s neadekvatnim odgovorom (ili pojavom nuspojava) ima smisla odrediti metabolite 6-tiogvanin

(6-TGN) i 6-metilmerkaptopurin (6-MMP), što može pomoći u prilagodbi doze. U djece s niskim razinama 6-TGN i visokim 6-MMP može se uvesti i alopurinol (u dozi od 50 mg dnevno). Tada se obvezno doza azatioprina mora reducirati na 25–33% od početne. Interpretacija razine metabolita i mjere navedene su u tablici 4.

Kao prva linija terapije održavanja preporuča se i metotreksat u dozi od 15 mg/m² (maksimalna doza 25 mg), jednom tjedno subkutano ili intramuskularno^{33,49}. Uz metotreksat daje se folacin u dozi od 5 mg (24–72 h nakon primjene metotreksata ili 1 mg svakodnevno). Nakon višemjesečne remisije preporuča se smanjenje doze na 10 mg/tjedan (maksimalno 15 mg/tjedan). Učinkovitost metotreksata dokazana je u većem broju studija koje su uključile odrasle bolesnike⁵⁰ dok je sustavni pregled pedijatrijske literature našao samo opservacijske studije čiji su zbirni rezultati (*pool data*) utvrdili kliničku remisiju od 37% u prvih 12 mjeseci⁵¹. Mnogi centri kod bolesnika s dobrim odgovorom kroz prva 4 mjeseca prelaze sa supkutano na oralni metotreksat, čime se smanjuje nelagodna uboda u djece, ali i troškovi⁴. Opcija postoji da se, ukoliko se učinkovitost izgubi, vrati supkutana primjena⁵².

Mučnina i povraćanje česte su nuspojave metotreksata; primjena ondansetrona sat vremena prije metotreksata i barem jedan dan nakon mogu smanjiti mučninu⁵³. Iako se radi o pedijatrijskoj populaciji, ne smije se zaboraviti da je metotreksat teratogen i stoga strogo kontraindiciran u trudnoći, te je u spolno zrelih i aktivnih bolesnika nužna striktna kontracepcija za vrijeme terapije te 6 mjeseci nakon njezina prekida.

Ostale česte nuspojave uključuju povišenje aminotransferaza koje se javlja u oko 10% bolesnika, a u oko 5% bolesnika nalazi perzistiraju i mora se ukinuti terapija⁴. Osim toga javlja se glavobolja, povišen rizik za infekcije te mijelosupresija.

Kao što je već navedeno, u bolesnika s lošim odgovorom na imunomodulatornu terapiju, indicirana je biološka terapija infliksimabom ili adalimumabom. S ciljem što boljeg kliničkog odgovora ponekad je potrebno optimizirati terapiju. Navedeno uključuje primjenu dvojne terapije (uz imunosupresiv) te prilagodbu doze lijeka prema razini lijeka u krvi.

Infliksimab se preporuča uvesti istodobno s imunomodulatorom, azatioprinom ili metotreksatom. Preporuka se temelji na studijama koje su pokazale da je kombinirana terapija učinkovitija od primjene samog infliksimaba te da je rizik od pojave protutijela na infliksimab niži^{54,55}. Kombinirana terapija infliksimaba s metotreksatom (supkutano ili oralno jednom tjedno) ili dnevnom dozom tiopurina, savjetuje se posebice u bolesnika s perianalnom fistulirajućom formom bolesti, strikturirajućom i penetrirajućom for-

TABLICA 4. INTERPRETACIJA METABOLITA TIOPURINA; TGN, 6-TIOGVANIN NUKLEOTID; 6-MMP, 6-MERKAPTOPURIN; TPMT, TIOPURIN S-METILTRANSFERAZA; PREMA (4).

TABLE 4. INTERPRETATION OF THIOPURINE METABOLITE PROFILES; TGN, 6-THIOGUANINE NUCLEOTIDES; RBC, RED BLOOD CELLS; 6-MMP, 6-MERCAPTOPYRINE; TPMT, THIOPURINE S-METHYLTRANSFERASE; BASED ON (4).

6-TGN	6-MMP	Moguće nuspojave ovisne o dozi / Dose-dependent adverse event	Interpretacija / Interpretation	Preporuke / Recommendations
Niska / Low	Normalna (<5700 pmol/8x10 ⁸ eritrocita) / Normal (<5700 pmol/8x10 ⁸ erythrocytes)	–	Niska doza ili neuzimanje terapije / Under-dosing or low compliance	Povećati dozu, provjeriti uzima li bolesnik terapiju redovito / Increase compliance or thiopurine dose as appropriate
Niska / Low	Visoka / High	Hepatotoksičnost / Hepatotoxicity and others	TPMT hipermetabolizator / TPMT hypermetaboliser	Razmisliti o primjeni alopurinola; smanjiti azatioprin na 25–33% od standardne doze ili promijeniti terapiju / Consider allopurinol co-treatment and thiopurine dose reduction to 25–33% of standard dose, or change medication
Terapijska (230–450 pmol/8x10 ⁸ eritrocita) / Normal (230–450 pmol/8x10 ⁸ erythrocytes)	Normalna ili visoka / Normal or high	Bez odgovora / Refractoriness	Terapija nema učinka / Therapy failure	Ukoliko ima simptoma promijeniti terapiju / If clinically resistant, change medication
Visoka / High	Normalna / Normal	Mijelosupresija / Myelosuppression	Niska TPMT aktivnost / Low TPMT activity [heterozygote or homozygote]	Promijeniti lijek ukoliko je bolesnik homozigot, a smanjiti dozu ukoliko je heterozigot / Change drug category if homozygote, or reduce dose to half if heterozygote
Visoka / High	Visoka / High	Mijelosupresija ili hepatotoksičnost / Myelosuppression and hepatotoxicity	Prevelika doza / Overdosing	Smanjiti dozu, a ako je bolest aktivna promijeniti terapiju / Reduce dose and if clinically resistant, change drug category

mom ili teškim zastojem rasta. Smatra se da se imunomodulator može dati u nižoj dozi; za tiopurine to je doza koja održava razine 6-TGN oko 125 pmol/8x10⁸ eritrocita⁵⁶. Nakon 6–12 mjeseci stabilne remisije uz stabilne vrijednosti razine infliksimaba u serumu, može se razmisliti o ukidanju imunomodulatora.

Za razliku od infliksimaba, puno je manje dokaza u prilog istovremne primjene imunomodulatora ako liječenje započinjemo adalimumabom. Randomizirane studije u biološki „naivnih“ bolesnika pokazale su da je učinkovitost adalimumaba sa i bez imunomodulatora jednaka⁵⁷. Stoga je monoterapija adalimumabom dobra opcija kada se primjenjuje kao prva anti-TNF terapija. S druge strane, iako nema dokaza, primjena imunomodulatora s adalimumabom se preporuča u bolesnika koji su ranije razvili protutijela na infliksimab, ali i u bolesnika s visokim rizikom za razvoj teške bolesti čak i kada se primjenjuje kao prva anti-TNF terapija.

Druga važna strategija u optimizaciji terapije je prilagodba doze razini lijeka u serumu. Anti-TNF terapija je vrlo učinkovita u liječenju CD, međutim čak 10–30% djece neće odgovoriti na indukcijske doze (primarno bez odgovora), a čak 50% će izgubiti odgo-

vor kasnije. Navedeno je najčešće posljedica ili niskih razina lijeka ili stvaranja protutijela^{58–60}. Slijedom navedenoga, mjerenje razine lijeka i protutijela na anti-TNF lijek omogućava prilagođavanje liječenja individualnom bolesniku. Naime, studije su pokazale da proaktivni pristup, odnosno prospektivno mjerenje kao i korekcija doze značajno povećava udio bolesnika koji je u remisiji⁶¹.

Proaktivno mjerenje razine anti-TNF lijeka preporuča se rano u tijeku bolesti, već nakon završene indukcije, tj. prije 4. doze infliksimaba, kada se očekuje da razina lijeka bude ≥5 µg/ml te prije treće injekcije adalimumaba, kada se očekuje da razina adalimumaba u serumu bude ≥7,5 µg/ml⁶².

Međutim, za bolesnike s tjelesnom masom nižom od 30 kg, one s ekstenzivnom formom bolesti te niskim vrijednostima albumina preporuča se odrediti razinu infliksimaba i prije druge (očekuje se razina ≥25 µg/ml) i treće infuzije (očekuje se razina ≥15 µg/ml)⁶². Već ranije spomenute razine lijeka ≥5 µg/ml za infliksimab te ≥7,5 µg/ml za adalimumab smatraju se zadovoljavajućima i tijekom liječenja⁶². Za liječenje određenih tipova bolesti, posebice ozbiljne fistulira-

TABLICA 5. TERAPIJSKI POSTUPAK KOD GUBITKA ODGOVORA NA BILOŠKU TERAPIJU (ANTI-TNF α) NAKON ODREĐIVANJA RAZINE LIJEKA I PROTUTIJELA NA LIJEK (PRILAGOĐENO PREMA (114)).

TABLE 5. THERAPEUTIC APPROACH AT CLINICAL SYMPTOMS DURING ANTI-TNF TREATMENT BASED OF TROUGH LEVELS AND ANTI-TNF ANTIBODIES (BASED ON (114)).

Razina anti-TNF lijeka / Trough anti-TNF levels	Protutijela na anti-TNF lijek / anti-TNF antibodies	Postupak / Recommendation
niska / Low	NE / NO	povećati dozu istog lijeka / Increase the anti-TNF dose
niska / Low	DA / YES	visoka razina protutijela: primijeniti drugi TNF lijek / High levels of antibodies: use other anti-TNF drug niska razina protutijela: povišiti dozu, dodati imunomodulator, a ako je bez učinka prijeći na drugi anti-TNF α lijek / Low levels of antibodies: increase the dose, add immunomodulator, if no effect use other anti-TNF drug
visoka / High	Prisutnost protutijela nije važna / Presence of antibodies not important	ako postoji jasno pogoršanje IBD-a prijeći na drugu vrstu terapije / If in clinical relapse use other therapy (not anti-TNF)

juće bolesti razine infliksimaba moraju biti i više ($\geq 12,7 \mu\text{g/ml}$)⁶³.

U slučaju da se utvrdi povišena razina protutijela na određeni anti-TNF lijek, poglavito kod kliničkih pogoršanja, treba ga zamijeniti drugim (tablica 5).

Zaključci:

- Za održavanje remisije u bolesnika s luminalnim oblikom bolesti preporuča se azatioprin.
- U istu svrhu može se koristiti i metotreksat, kao prvi izbor te u bolesnika koji ne mogu primati tio-purine ili su na njih izgubili odgovor.
- U bolesnika s bolešću visokog rizika koji su u remisiji uvedeni anti-TNF terapijom, ista se preporuča i za održavanje remisije.
- Ukoliko se uvodi infliksimab preporuča se uvesti ga u kombinaciji s imunomodulatorom (azatioprin ili metotreksat).
- Ukoliko se koristi kao prvi anti-TNF izbor, adalimumab se može dati kao monoterapija.
- Liječenje anti-TNF lijekovima treba biti proaktivno, odnosno razinu lijeka treba odrediti nakon indukcije te prema tome optimizirati dozu.
- Odluke o promjeni u anti-TNF terapiji u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti trebaju se donijeti nakon uvida u razinu lijeka u serumu te postojanje protutijela, a ne samo empirijski.

Druge vrste terapije

Biološka terapija

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo na interleukin 12 i 23 čija je učinkovitost u uvođenju i održanju remisije Crohnove bolesti dokazana u više studija u odraslih bolesnika koji su ranije liječeni anti-TNF terapijom^{64–66}. Meta-analiza ovih istraživanja utvrdila je da je ustekinumab učinkovit u uvođenju bolesti u remisiju⁶⁷. Podaci u djece su još uvijek oskudni. Retrospektivne studije pokazale su da je remisija odr-

žana u oko 40% bolesnika nakon 52 tjedna primjene^{68,69}, dok su rezultati nove, također retrospektivne studije, bolji i pokazuju učinkovitost u čak 60% bolesnika⁷⁰. Kao i u odraslih ispitanika veća stopa remisije zabilježena je u bolesnika koji ranije nisu primali biološku (anti-TNF) terapiju.

Prva doza ustekinumaba daje se intravenski u dozi od 6 mg/kg zaokruženo na 130 mg (maksimalna doza 520 mg). Supkutana primjena počinje nakon 8 tjedna, 90 mg u odraslih. Doza za djecu prilagođena je površini tijela (uzimajući u obzir da je standardna površina tijela odrasle osobe 1.73 m²) svakih 8 tjedana. Nedavno objavljena prva pedijatrijska randomizirana studija usporedila je nižu i višu dozu ustekinumaba te pokazala da djeca lakša od 40 kg vrlo često imaju niže razine lijeka u krvi te da će za tu populaciju biti potrebno drugačije doziranje, temeljeno na češćem određivanju razine lijeka⁷¹.

Sigurnost lijeka u odraslih, a prema još uvijek ograničenim podacima i u djece, vrlo je dobra.

Isto tako, imunogenost ustekinumaba je mala, pa se ne smatra da istodobna primjena imunomodulatora ima dodatan učinak. Ciljne razine ustekinumaba još nisu točno definirane, a interval se može skratiti na 4 tjedna ukoliko se izgubi klinički odgovor.

U djece s refrakternom perianalnom bolesti koja nisu odgovorila na liječenje anti-TNF terapijom preporuča se probati liječenje ustekinumabom, iako su podaci i o tome ograničeni⁷².

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje ima selektivni učinak na crijevo budući da je usmjereno prema $\alpha 4\beta 7$ integrinu. Vedolizumab se primjenjuje u liječenju i CD-a i UC-a, ali je učinkovitost značajnija u UC-u. I sluzničko cijeljenje je češće u bolesnika s UC-om^{73–78}. Također, bolji učinak je utvrđen ukoliko se vedolizumab koristi kao prva biološka terapija. S druge strane, vedolizumab se u liječenju perianalne bolesti u odrasloj populaciji nije pokazao učinkovitim⁷⁹.

Stvaranje protutijela na vedolizumab je rijetko, kao i ozbiljne nuspojave zbog kojih bi trebalo ukinuti terapiju. Za sada nije uočena povezanost s oportunističkim infekcijama ili zloćudnim novotvorinama⁸⁰. U bolesnika s tjelesnom masom većom od 40 kg vedolizumab se primjenjuje intravenski u dozi od 300 mg u tri indukcijske doze tijekom 6 tjedana (tjedan 0–2–6), a nakon toga daje se doza održavanja 300 mg svakih 8 tjedana.

Nema specifičnih smjernica za dozu u djece, međutim mlađim bolesnicima potrebno je prilagoditi dozu pa se preporuča 6 mg/kg do maksimalne doze od 300 mg ili rukovoditi se površinom tijela (uzimajući u obzir da je standardna površina tijela odrasle osobe 1,73 m²). Odgovor na vedolizumab nije brz, treba vremena, stoga neki centri propisuju kortikosteroide s ciljem premoštenja razdoblja do postizanja učinka.

Do sada nema smjernica o ciljnim serumskim vrijednostima vedolizumaba, ali postoje bolesnici kojima je učinkovitost bila bolja nakon skraćivanja intervala na 4 tjedna⁸¹.

Talidomid

Postoji više istraživanja koja su procjenjivala učinkovitost talidomida u bolesnika s CD, a nedavni pregled literature samo je jednu studiju ocijenio metodološki ispravnom^{82,83}. To je pedijatrijska randomizirana studija koja je usporedila talidomid s placebom u bolesnika s aktivnom CD refrakternom na imunosupresivnu terapiju⁸³. Talidomid se pokazao uspješnim u indukciji remisije, a praćenjem je nakon 12 mjeseci u većine bolesnika utvrđena klinička remisija i cijeljenje sluznice⁸⁴.

Međutim, primjena talidomida uvelike je ograničena nuspojavama koje uključuju sedaciju, perifernu neuropatiju te teratogenost. Stoga je primjena limitirana samo na vrlo pomno odabrane bolesnike koji nemaju odgovor na imunomodulatornu i biološku terapiju.

Početna doza talidomida je 50 mg, a može se postupno povećati; uobičajene doze su 50 mg za djecu s tjelesnom masom nižom od 30 kg, 100 mg za one 30 do 60 kg, i 150 mg za one s više od 60 kg. Test na trudnoću i striktna kontracepcija jesu nužni kad god postoji i najmanja mogućnost za početak spolne aktivnosti.

Djelomična enteralna prehrana

U djece s blagom bolesti koja su ušla u kliničku remisiju, primjena djelomične enteralne prehrane (barem 50% dnevnih energetske potrebe) može produžiti remisiju⁴.

Djelomična enteralna prehrana uključuje primjenu enteralnog pripravka u dozi od barem 50% dnevnih energetske potrebe. Nekoliko je retrospektivnih studija koristilo ovaj pristup i nije dalo jednoznačne rezultate^{85,86}.

Nedavno se primjenjuje djelomična enteralna prehrana s CDED dijetom, koja ima tri faze, stoga bi se faza 2 i 3 mogla koristiti u vrlo blagoj bolesti kao terapija održavanja, međutim, dokazi za to su vrlo limitirani^{34,35}.

Antibiotici

Pedijatrijska randomizirana studija pokazala je da je primjena azitromicina i metronidazola kroz 8 tjedana učinkovitija od samog metronidazola u blagoj do umjerenoj CD⁸⁷. Meta-analiza studija u odraslih nije potvrdila učinkovitost antibiotika⁸⁸. Kombinacija antibiotika može se koristiti u indukciji remisije u blagoj do umjerenoj CD kada nutritivna terapija nije opcija. U odraslih su rabljeni različiti antibiotici, a u pedijatrijskoj dobi korišten je azitromicin u dozi 7,5 mg/kg (5 dana/tjednu kroz 4 tjedna, a potom 3 dana/tjednu kroz 4 tjedna) i metronidazol 20 mg/kg/dan kroz 8 tjedana⁸⁷.

Naravno, antibiotici se koriste u liječenju perianalne bolesti.

Primjenu ostalih terapijskih modaliteta poput probiotika ili fekalne transplantacije ne podupiru znanstveni dokazi.

Zaključak:

- *Bolesnici koji nemaju klinički odgovor na standardnu terapiju (imunomodulatornu i anti-TNF) moraju se liječiti u visokospecijaliziranim centrima u kojima se pod kontrolom multidisciplinarnog tima liječi velik broj bolesnika oboljelih od CD-a.*
- *U bolesnika koji nemaju ili su izgubili klinički odgovor na primjenu imunomodulatorne i biološke anti-TNF terapije preporuča se primjena ustekinumaba ili vedolizumaba. U fistulirajućoj formi bolesti prednost valja dati ustekinumabu.*
- *Talidomid je terapijska mogućnost u pažljivo odabranih bolesnika koji nemaju klinički odgovor na imunomodulatornu i biološku terapiju (uključujući i ustekinumab i/ili vedolizumab).*
- *Djelomična enteralna prehrana kombinirana s posebnom prehranom (npr. CDED) rezervirana je samo za blage slučajeve i zahtijeva dijetetsko / nutricionističko praćenje.*
- *U pojedinih bolesnika, posebice mlađe dobi, kombinacija antibiotika može se koristiti u indukciji remisije u blagoj do umjerenoj CD, kada nutritivna terapija nije opcija.*

Terapija nakon kirurškog liječenja

Kirurško liječenje najčešće se koristi u bolesnika s refrakternom, bolešću ograničenom samo na dio crijeva te u onih sa strikturirajućim oblikom bolesti s prestenotičnom dilatacijom ili penetrirajućom bolesti. Glede terapije koju treba nastaviti nakon kirurškog liječenja,

TABLICA 6. RUTGEERTS SUSTAV VREDNOVANJA ZA ENDOSKOPSKI POVRAĆ BOLESTI; PREMA (3, 91).

TABLE 6. RUTGEERTS SCORING SYSTEM FOR ENDOSCOPIC RECURRENCE; BASED ON (3, 91).

	Rutgeerts score	
Endoskopska remisija / Endoscopic remission	i ₀	Bez promjena na neoterminalnom ileumu / No lesions in neo-terminal ileum
	i ₁	≤5 aftoznih promjena / ≤5 aphthous ulcers
Endoskopski relaps / Endoscopic recurrence	i ₂	>5 aftoznih promjena s normalnom sluznicom, preskakujuće lezije većih ulkusa, ali ograničene na ileokoloničnu anastomozu / >5 aphthous ulcers with normal intervening mucosa, skip areas of larger lesions confined to ileocolonic anastomosis
	i ₃	Difuzni aftozni ileitis s difuzno upaljenom sluznicom / Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
	i ₄	Difuzna upala s velikim ulkusima, hiperplastičnim nodusima i/ili stenozom / Diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or stenosis

studije u odraslih pokazale su da su recidivi rjeđi ukoliko se anti-TNF terapija rabila nakon ileocekalne resekcije⁸⁹. Multicentrična POCER studija pokazala je da rano endoskopsko praćenje (nakon 6 mjeseci) te uvođenje pravovremene terapije značajno smanjuje rizik za relaps nakon 18 mjeseci⁹⁰. Pozitivan učinak pokazao se i kod primjene EEN kraće vrijeme prije i poslije resekcije, nakon koje se može nastaviti s uporabom parcijalne EN (30–50% energetske potreba).

U procjeni upale u neoterminalnom ileumu i anastomozi koristi se Rutgeerts ljestvica (tablica 6)⁹¹, pri čemu viša vrijednost znači i veći rizik za relaps.

Većina pedijatrijskih bolesnika primit će neku vrstu terapije održavanja 4 tjedna nakon operacije. U bolesnika koji nisu primali biološku terapiju često se koriste tiopurini za sprječavanje relapsa, a ukoliko dođe do relapsa preporuča se početi liječenje anti-TNF terapijom; pri čemu su infliksimab i adalimumab jednako učinkoviti⁹².

U bolesnika s proljevom nakon operacije koji nemaju znakove aktivnosti bolesti (uredan kalprotektin kao i upalni serumski markeri) mogu se primijeniti lijekovi koji vežu žučne kiseline (npr. kolestiramin). U tu svrhu može se odrediti i 7-hidroksikolestenon, koji, ako je povišen govori u prilog malapsorpciji žučnih kiselina.

Zaključci:

- Šest do 12 mjeseci nakon ileocekalne resekcije preporuča se ponoviti ileokolonoskopiju. U bolesnika s visokim rizikom za relaps preporuča se postoperativno uvesti anti-TNF terapiju.

Ulcerozni kolitis

Prijedlog liječenja ulceroznog kolitisa navodimo na slici 3. Kao prva linija liječenja blagog do umjerenog UC primjenjuje se peroralno mesalazin (mesalamin, 5-aminosalicilna kiselina, 5-ASA) (60–80 mg/kg/dan u dvije doze, maksimalna doza 4,8 g/dan) za uvođenje u remisiju i održanje remisije⁹³.

Studije u djece pokazale su da 5-ASA samostalno u remisiju uvodi oko 35–55% bolesnika^{94,95}. Terapija se najčešće daje u dvije doze, iako je randomizirana studija u djece pokazala da je primjena jednom dnevno ukupne doze jednako učinkovita u uvođenju u remisiju⁹⁵. Oko 40–45% bolesnika koji su uvedeni u remisiju ostat će u remisiji godinu dana nakon dijagnoze samo na 5-ASA⁹⁶.

Doza korištena za uvođenje u remisiju ostaje i doza održavanja, a može se smanjiti nakon dugotrajne stabilne duboke remisije (ali ne niže od 40 mg/kg, minimalna učinkovita doza u odraslih je 1,2 g/dan)⁹³.

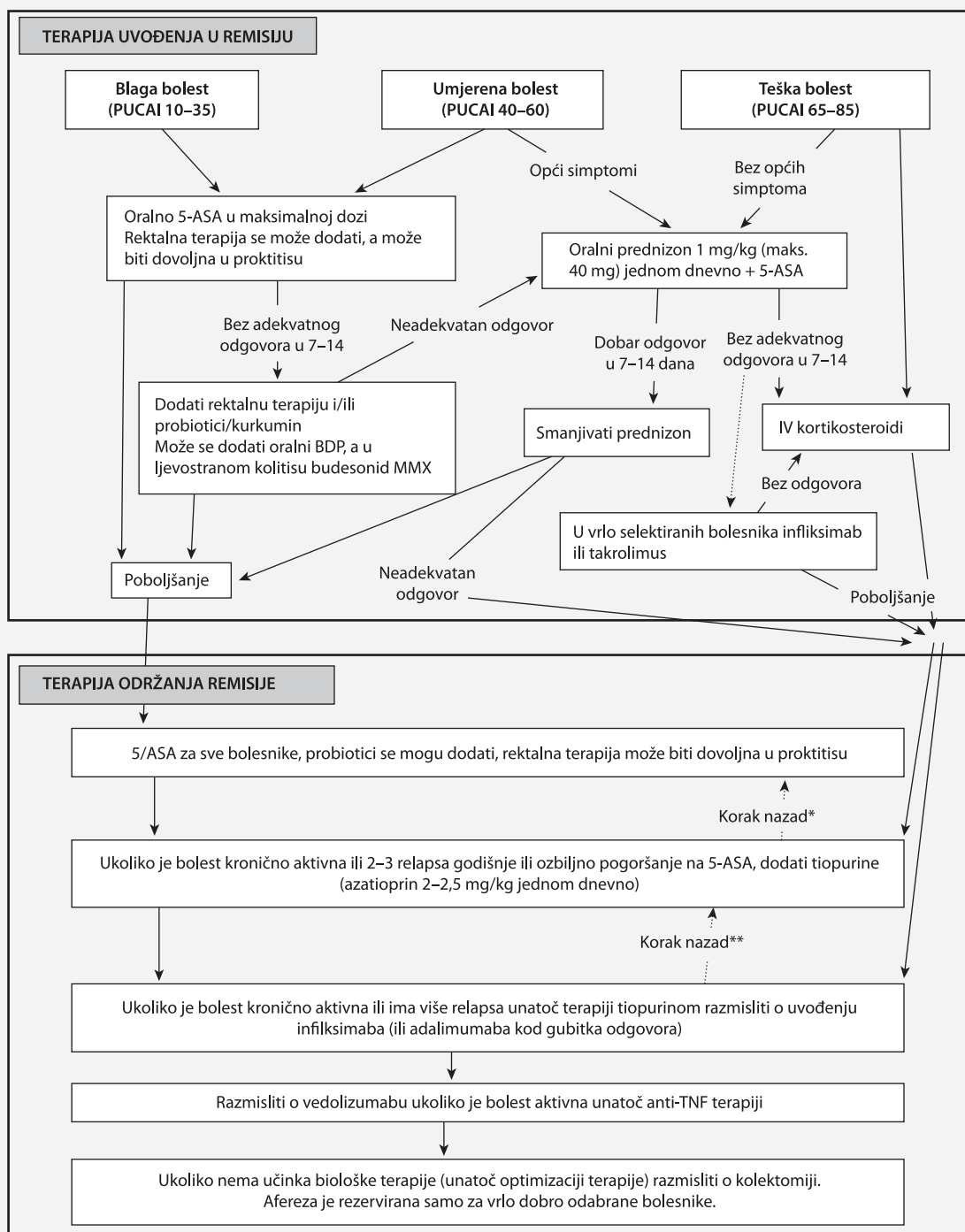
Kod blage ili umjereno aktivne bolesti, koja ne reagira na mesalazin, može se pokušati sa sulfasalazinom (u dozi od 40–70 mg/kg/dan, maksimalna doza 4 g/dan) koji se pokazao i nešto učinkovitijim u održavanju remisije^{97–99}. Dozu sulfasalazina treba postupno povišiti kroz 7–14 dana.

Nuspojave 5-ASA najčešće su blage (kao što su glavobolja, gastrointestinalni simptomi), a teške nuspojave su rijetke te uključuju pankreatitis, intersticijski nefritis, perikarditis, pneumonitis².

Važno je zapamtiti da idiosinkratska reakcija na 5-ASA može imati iste simptome kao relaps kolitisa, a kada se ova reakcija klinički dokaže opterećenjem, kontraindicirano je liječenje bilo kojim 5-ASA lijekom i oblikom.

Učinkovitost se povišuje istodobnom primjenom lokalne terapije, mesalazinskih čepića, pjene ili klizmi. Supozitoriji mogu biti dovoljni u liječenju ulceroznog proktitisa. Doze više od 1 g mesalamina za rektalnu primjenu nemaju nikakvog dodatnog terapijskog učinka, stoga se više doze ne preporučuju u djece. U pacijenata koji ne mogu primiti 5-ASA preparate, a imaju ulcerozni proktitis opcije su ili rektalni kortikosteroidni preparati ili supozitorij takrolimusa².

Kod bolesnika s umjereno teškom bolesti i općim simptomima te onih s teškom aktivnom bolesti za postizanje remisije koriste se kortikosteroidi 1 mg/kg do maksimalne doze 40 mg na dan (tablica 3). U bolesni-



BDP beklometazon dipropionat / beclomethasone dipropionate,

* može se probati ukinuti tiopurin i ostaviti samo 5-ASA ako je bolesnik u dugotrajnoj dubokoj remisiji / thiopurine can be omitted from the therapy leaving only 5-ASA if the patient is in stable long-term deep remission;

** ukoliko je infliksimab uveden u pacijenta koji nije primao tiopurine, mogu se uvesti tiopurini, a infliksimab ukinuti nakon 4–8 mjeseci / If infliximab has been used in thiopurine-naïve disease, thiopurines may be added and infliximab discontinued after 4–8 months if complete remission.

SLIKA 3. ALGORITAM LIJEČENJA ULCEROZNOG KOLITISA; PRILAGOĐENO PREMA (2)

FIGURE 3. TREATMENT ALGORITHM FOR ULCERATIVE COLITIS; BASED ON (2)

ka s blagim oblikom bolesti u obzir dolazi primjena lokalno djelujućih kortikosteroida beklometazon dipropionat (BDP) ili budesonid MMX (za djecu s tjele-

snom masom >30 kg doza BDP je 5mg dnevno kroz 4 tjedna, a za budesonid MMX 9 mg kroz 8 tjedana) (2). U bolesnika s teškom formom bolesti (PUCAI ≥65)

kortikosteroidnu terapiju najčešće treba primijeniti intravenski.

U terapiji održanja remisije u bolesnika koji ne toleriraju mesalazin, koji unatoč njegovoj primjeni imaju aktivnu bolest ili su se prezentirali teškim akutnim UC, koriste se imunomodulatori – tiopurini. Također, tiopurine treba preporučiti u bolesnika sa steroid ovisnom formom bolesti. To je forma bolesti kod koje se kortikosteroidi ne mogu ukinuti kroz 3 mjeseca, a da bolesnik ne razvije kliničku sliku. Preporučena doza azatioprina je 2–2,5 mg/kg u jednoj dozi. Preporuke o uvođenju tiopurina i monitoriranju nalaza jednake su kao u Crohnovoj bolesti (molimo vidjeti pod liječenje Crohnove bolesti). Preporuča se nastaviti primjenu 5-ASA zajedno s tiopurinima. U bolesnika koji su u dugotrajnoj (minimalno godinu dana) stabilnoj dubokoj remisiji s dokazanim cijeljenjem sluznice može se razmisliti o ukidanju tiopurina, ali uz obavezni nastavak liječenja s 5-ASA.

Valja naglasiti da se metotreksat u liječenju UC nije pokazao učinkovitim i stoga se ne preporučuje, osim u slučajevima u kojih druge opcije liječenja nisu moguće².

Ukoliko je bolest i dalje aktivna, ima česte relapse ili je ovisna o kortikosteroidima unatoč 5-ASA i imunomodulatornoj terapiji primjenjuje se biološka terapija infliksimabom. Početna doza infliksimaba je 5 mg/kg po dozi (indukcija 0, 2, 6 tjedana) nakon toga svakih 8 tjedana, a o inicijalno višoj dozi treba razmisliti u djece manje tjelesne mase (<30 kg) ili s visokim indeksom tjelesne mase, težim oblikom bolesti s visokim upalnim parametrima i hipoalbuminijom. Ciljne razine prije 4. doze iste su kao i u Crohnovoj bolesti (5mg/mL). Odgovor na infliksimab očekuje se između 1–4. tjedna nakon prve primjene, a potpuni odgovor i 12 do 16 tjedana nakon uključenja terapije¹⁰⁰.

Nuspojave, način uvođenja i monitoriranja terapije jednaki su kao i u Crohnovoj bolesti (vidjeti pod terapija u Crohnovoj bolesti).

Adalimumab (ili golimumab) se može preporučiti samo u bolesnika koji su prvotno ušli u remisiju na infliksimab, ali su izgubili terapijski odgovor, budući da je njihova indukcijska terapijska učinkovitost niska¹⁰¹. Doze za adalimumab preuzete su, i jednake onima u Crohnovoj bolesti. Golimumab se preporuča u indukcijskoj dozi od 200mg tjedan 0, a nakon toga 100 mg tjedan 2 za one koji imaju više od 45 kg. U djece niže tjelesne mase doza se treba odrediti prema tjelesnoj površini (115 i 60 mg/m² za tjedne 0 i 2). Doze održavanja su svaka 4 tjedna 60mg/m² ukoliko je tjelesna masa manja od 45 kg i 100 mg ukoliko je veća od 45 kg. Ciljne serumske razine lijeka tijekom doze održavanja su >2mg/mL.

Kao druga linija biološke terapije u djece s kronično aktivnom ili steroid ovisnom formom bolesti koja

nema odgovor ili je izgubila odgovor na anti-TNF terapiju preporuča se vedolizumab. Doza vedolizumaba je 5 mg/kg do maksimalno 300mg po dozi u tjednima 0,2,6 i nakon toga svakih 8 tjedana. U djece lakše od 30 kg potrebne su više doze te se preporuča prilagodba doze prema tjelesnoj površini (vidjeti pod terapija Crohnove bolesti). Učinak vedolizumaba očekuje se nakon indukcije (tjedna 6), ali konačni učinak može se javiti tek nakon 14 tjedana. Kod neke djece je za održanje učinka ili bolji klinički odgovor potrebno skratiti interval davanja tijekom faze održavanja na 4 tjedna (2).

Zaključci:

- *Peroralni pripravci 5-ASA prva su linija terapije uvođenja i održanja remisije bolesnika s blagim do umjerenim oblikom UC-a.*
- *Kombinacija peroralne i rektalne 5-ASA terapije je učinkovitija od same peroralne terapije.*
- *Izolirana rektalna terapija preporuča se samo za blagi do umjereni ulcerozni proktitis.*
- *Peroralna kortikosteroidna terapija preporuča se kao druga linija liječenja blagog do umjerenog oblika UC koji nije odgovorio na 5-ASA terapiju ili kao prva linija terapije u ozbiljnijoj umjerenom aktivnoj bolesti.*
- *Teški oblik UC najčešće zahtijeva liječenje intravenskom kortikosteroidnom terapijom.*
- *Kortikosteroidna terapija ne koristi se u održanju remisije.*
- *Tiopurini se preporučuju u liječenju bolesnika sa steroid ovisnom formom bolesti ili sa čestim relapsima unatoč optimiziranoj 5-ASA terapiji; također tiopurini se trebaju uključiti i nakon liječenja akutnog teškog oblika UC.*
- *Tiopurini se ne koriste kao terapija uvođenja u remisiju.*
- *U bolesnika s kronično aktivnom formom bolesti, bolesti koja je ovisna o kortikosteroidima i koja nije kontrolirana 5-ASA terapijom i tiopurinima, infliksimab se koristi za uvođenje i održanje remisije.*
- *Adalimumab (ili golimumab) mogu se koristiti u bolesnika koji su ušli u remisiju tijekom liječenja infliksimabom, ali su izgubili odgovor; ovi lijekovi ne primjenjuju se u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje infliksimabom.*
- *U bolesnika koji imaju kronično aktivnu bolest ili bolest koja je steroid ovisna unatoč anti-TNF terapiji preporuča se liječenje vedolizumabom.*

Ostala terapija

Peroralni takrolimus (FK-506) se može preporučiti pomno odabranim bolesnicima s UC kao alternativa kortikosteroidima, a kao terapija koja će premostiti do punog kliničkog odgovora tiopurina ili vedolizuma-

ba¹⁰². Kod uvođenja potrebno je postići visoke razine u serumu (10–15 ng/mL) koje s vremenom trebaju biti niže (5–10 te naposljetku 2–5 ng/mL) s ciljem smanjenja ozbiljnih nuspojava.

U određenih bolesnika dugotrajna primjena takrolimusa u niskim dozama (ciljne razine u serumu 2 ng/mL) može biti učinkovita, međutim prilikom odluke treba uzeti u obzir nuspojave i druge bolesti.

Dva probiotska pripravka (*Escherichia coli* Nissle 1917 i kombinacija 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Bifidobacterium breve* DSM 24732, i *Streptococcus thermophilus* DSM 24731 ranije poznata pod nazivom VSL#3)^{103–106} mogu se primijeniti za održavanje remisije kao dodatak terapiji ili u bolesnika koji ne mogu primati 5-ASA, a koji imaju blagi UC. Doza *E. coli* Nissle 1917 je 200 mg/dan, a doza kombinacije sojeva ovisi o tjelesnoj masi i sastoji se od 1–4 vrećice na dan.

U svrhu uvođenja i održanja remisije može se koristiti i kurkumin¹⁰⁷, ali samo kao dodatak terapiji.

Za učinkovitost drugih vrsta terapije, uključujući i aferezu granulocita/monocita, antibiotike, fekalnu transplantaciju, u djece zasada nema dovoljno dokaza.

Akutni teški ulcerozni kolitis

Akutni teški UC je hitno medicinsko stanje koje je definirano prema PUCAI indeksu kao vrijednosti više ili jednake 65³. Liječenje teškog akutnog UC u djece vrlo je zahtjevno i treba ga provoditi u specijaliziranom centru u kojem pored „standardnog ekspertnog tima“ postoji i kirurški tim s iskustvom u operativnom zbrinjavanju djece s teškim/fulminantnim UC. Preporuča se da u timu budu i koloproktološki kirurg i dječji abdominalni kirurg¹⁰⁸. Algoritam liječenja naveden je na slici 4.

U početku treba isključiti bakterijske uzročnike (uključujući i *Clostridium difficile*) kao moguće uzroke akutnog teškog kolitisa, te na vrijeme primijeniti antimikrobnu terapiju³. Prva linija liječenja je intravenska kortikosteroidna terapija (metilprednizolon) u dozi od 1 mg/kg/dan (maksimalno 40 mg/dan), a ako nema značajnijeg poboljšanja 1,5 mg/kg/dan (maksimalno 60 mg/dan). Kod primitka u bolnicu treba učiniti abdominalni RTG, posebice u djece s općim simptomima, bolnim trbuhom ili distenzijom. Navedeno pomaže u ranom otkrivanju toksičnog megakolona kojeg karakterizira promjer poprečnog kolona na RTG-u od ≥ 56 mm za djecu stariju od 10 godina i >40 mm za one mlađe od 10 godina te sljedeće simptome: vrućicu iznad 38°C, tahikardiju, dehidraciju, elektrolitski disbalans, promijenjeno stanje svijesti, hipo-

tenziju i šok¹⁰⁹. U slučaju znakova toksičnog megakolona nužno je odmah uključiti iskustvog kirurga, a u terapiju, uz kortikosteroide, uključiti antibiotike (npr. ampicilin, gentamicin i metronidazol), korigirati elektrolitski disbalans te nadoknaditi tekućinu intravenski. Osim toga, važno je prekinuti svu prehranu na usta³. U nekih bolesnika pomaže postavljanje nazogastrične sonde te pažljiva rektalna dekompresija. Uloga druge linije terapije u toksičnom megakolonu je upitna.

U bolesnika s akutnim teškim UC u kojih nema poboljšanja, odnosno ako je PUCAI indeks >45 treći dan kortikosteroidne terapije, treba pripremiti drugu liniju terapije, koja se mora primijeniti ako je PUCAI indeks >65 peti dan kortikosteroidne terapije.

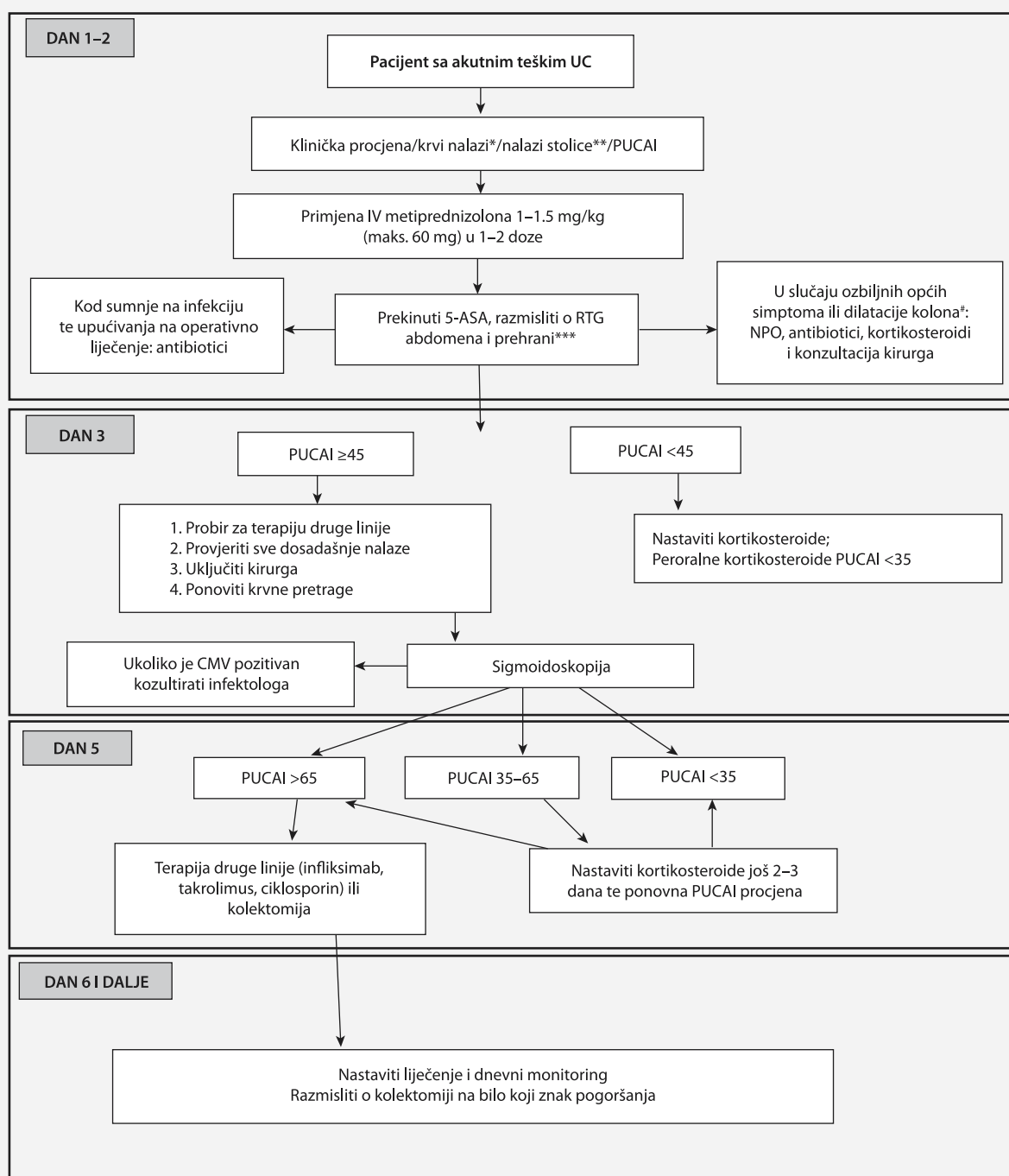
Kod dijela bolesnika s akutnim teškim UC potrebno je uvesti i antikoagulantnu terapiju s ciljem prevencije tromboembolije koja je česta u ovom obliku bolesti, ali ipak značajno niža no u odraslih bolesnika. Preporuča se niskomolekularni heparin u adolecenata koji imaju barem jedan od rizičnih čimbenika: pušenje, oralni kontraceptivi, potpuna nepokretnost, centralni venski kateter (uključujući i PICC), pretilost, dodatne infekcije, poznate poremećaje koagulacije, u osobnoj i obiteljskoj anamnezi tromboembolijsku bolest².

Infliksimum se preporuča kao terapija druge linije, a kao alternativa mogu poslužiti i takrolimus i ciklosporin³. Međutim, infliksimum se može nastaviti primijenjivati kao terapija održavanja, dok se takrolimus i ciklosporin preporuča ukinuti nakon 4 mjeseca primjene, odnosno prijeći na tiopurine. U bolesnika koji nisu primali tiopurine, inicijalna biološka terapija može poslužiti kao most dok se ne postigne njihov zadovoljavajući učinak (potrebno nekoliko mjeseci davanja prije postizanja terapijskog učinka). Inicijalna doza infliksimuma je 5–10 mg/kg po dozi, a u bolesnika s akutnim teškim UC, zbog gubitka lijeka, često su potrebne više doze (10 mg/kg/dan); koje se nakon smirivanja simptoma mogu vratiti na standardne doze održavanja.

Unatoč svojoj adekvatnoj terapiji oko 30% djece s akutnim teškim UC-om zahtijevat će kolektomiju, ako ne u akutnoj fazi, onda tijekom sljedeće godine praćenja¹¹⁰.

Zaključci:

- Akutni teški ulcerozni kolitis ozbiljno je medicinsko stanje koje se mora zbrinjavati u specijaliziranom centru koji u multidisciplinarnom timu ima i iskustvene kirurge (pedijatrijski abdominalni i koloproktološki kirurg).
- Važno je rano procijeniti stanje djeteta, isključiti infektivne uzroke te na vrijeme započeti terapiju.
- Prva linija liječenja je intravenska kortikosteroidna terapija.



* kompletna krvna slika, elektroliti, jetreni enzimi, albumin, CRP, sedimentacija, hemokulture (u slučaju febriliteta) / Complete blood count, electrolytes, liver enzymes, albumin, C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, blood culture (if febrile);

** koprokulture, dokazivanje virusa u stolici te toksini C. difficile / Stool culture, viruses and Clostridium difficile toxin;

*** do teškog pogoršanja zadržati normalnu prehranu, ako nije moguće uvesti enteralnu prehranu, a kod dilatacije kolona i prijetće operacije parenteralnu prehranu / Continue normal diet if possible, if adequate oral intake is not tolerated, support with enteral tube feeding, if enteral tube feeding is not tolerated or in the presence of colonic dilatation or when surgery is imminent, then parenteral nutrition may be needed;

dilatacija na RTG-u abdomena ako je širina kolona > 56 mm u djeteta starijeg od 10 godina i > 40 mm u mlađeg od 10 godina / Dilatation on plain abdominal x-ray is suggested by colonic width of > 56 mm in children older than 10 years of age and > 40 mm in younger children

NPO – ništa peroralno (na tašte) / nothing peroral.

SLIKA 4. ALGORITAM ZA LIJEČENJE AKUTNOG TEŠKOG ULCEROZNOG KOLITISA, PRILAGOĐENO PREMA (3)

FIGURE 4. TREATMENT ALGORITHM FOR ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS, BASED ON (3)

- Kao druga linija liječenja primjenjuje se prvenstveno infliksimab, a kao alternativna terapija mogu poslužiti i takrolimus i ciklosporin.
- U bolesnika bez adekvatnog odgovora na terapiju te u bolesnika sa znakovima akutnog toksičnog megakolona potrebno je rano uključiti kirurga u zbrinjavanje jer imaju visok rizik za kolektomiju.

Kada uputiti na kirurško liječenje

Elektivna kolektomija dolazi u obzir kao metoda liječenja u djece s aktivnom, steroid ovisnom formom bolesti koja je rezistentna na optimiziranu medikamentoznu terapiju, ali i u djece s displazijom u debelom crijevu. Proktokolektomija s anastomozom ilealnog rezervoara (pouch) i analnog kanala je metoda izbora u djece. Liječenje kortikosteroidima (prednizon/prednizolon >0,25 mg/kg/dan) češće dovodi do komplikacija nakon kirurškog liječenja, stoga je potrebno dozu kortikosteroida smanjiti prije kirurškog zahvata kada god je to moguće. Negativni prognostički čimbenik je i hipoalbuminemija koju treba korigirati prije pristupanja zahvatu.

Anti-TNF terapija također povećava rizik od postoperativnih komplikacija, stoga se preporuča, kad god je to moguće, operativni zahvat odgoditi 4–6 tjedana nakon posljednje doze infliksimaba. Tiopurini i inhibitori kalcineurina ne povećavaju rizik od komplikacija kirurškog liječenja.

Nakon kirurškog liječenja u dijela bolesnika (24–67%) može nastati upala ilealnog rezervoara, tzv. pouchitis^{111–113}. U slučaju da se endoskopski potvrdi pouchitis preporuča se kao prva linija terapije ciprofloksacin i/ili metronidazol kroz 14 dana, a ukoliko nema odgovora preporuča se kombinacija ova dva antibiotika uz topičku terapiju budesonidom². U kroničnom pouchitisu preporuča se primjena kombinacije 8 probiotskih sojeva (navedena u detalje gore). U slučajevima u kojima nema jasnog odgovora na ovu terapiju u obzir dolazi liječenje tiopurinima ili anti-TNF terapijom, iako su razine dokaza za navedeno jako male.

Zaključci:

- Elektivna kolektomija dolazi u obzir kao metoda liječenja u djece s aktivnom, steroid ovisnom formom UC koja je rezistentna na optimiziranu medikamentoznu terapiju, ali i u djece s displazijom u kolonu.
- U slučaju endoskopske potvrde pouchitisa preporuča se kao prva linija terapije ciprofloksacin i/ili metronidazol kroz 14 dana, a ukoliko nema odgovora preporuča se kombinacija ova dva antibiotika uz topičku terapiju budesonidom.

LITERATURA

1. Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac P, Konjik V, i sur. Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2020;59(13):1182–90.
2. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, i sur. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):257–91.
3. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, i sur. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):292–310.
4. van Rheenen PF, Aloji M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, i sur. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020.
5. *Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition*. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1–7.
6. Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac P, Konjik V, i sur. IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. *Pediatr Res* 2020;88(6):950–6.
7. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood* 2003;88(11):995–1000.
8. Cezard JP, Touati G, Alberti C, Hugot JP, Brinon C, Czernichow P. Growth in paediatric Crohn's disease. *Hormone research* 2002;58 Suppl 1:11–5.
9. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006;118(1):124–9.
10. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, i sur. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(11):1234–9.
11. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(2):125–34.
12. de Bie CI, Paarregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):378–85.
13. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, Annese V, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(3):346–55.
14. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, i sur. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):370–7.

15. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, *i sur.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795–806.
16. Siddique I, Khan I. Mechanism of regulation of Na-H exchanger in inflammatory bowel disease: role of TLR-4 signaling mechanism. *Dig Dis Sci* 2011;56(6):1656–62.
17. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, *i sur.* Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119(6):1113–9.
18. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(5):637–45.
19. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *The American journal of surgical pathology* 2004;28(2):183–9.
20. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martin-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, *i sur.* Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(3):414–30.
21. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317(26):1625–9.
22. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Mounoury V, *i sur.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):505–12.
23. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(4):392–8.
24. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Ussouf K, *i sur.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423–32.
25. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, *i sur.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439–47.
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, *i sur.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1314–21.
27. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD000542.
28. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2019;15(1):26–36.
29. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, *i sur.* Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(4):687–708.
30. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Dore J, *i sur.* Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(7):846–55.
31. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000542.
32. Hojsak I, Matic K, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S. Characteristics of polymeric formula and route of delivery of exclusive enteral nutrition have no effect on disease outcome and weight gain in pediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2020;39(4):1108–11.
33. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, *i sur.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179–207.
34. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, *i sur.* Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(2):440–50 e8.
35. Niseteo T, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S, Hojsak I. Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. *Nutr Clin Pract* 2021.
36. Winter DA, Joosse ME, de Wildt SN, Taminiou J, de Ridder L, Escher JC. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Revised Dosing Considerations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(6):763–76.
37. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, *i sur.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–73; quiz 1165–6.
38. Ruemmele FM, Rosh J, Faubion WA, Dubinsky MC, Turner D, Lazar A, *i sur.* Efficacy of Adalimumab for Treatment of Perianal Fistula in Children with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from IMAGINE 1 and IMAGINE 2. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1249–54.
39. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, *i sur.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):661–73.
40. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(10):CD000067.
41. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bundgens B, Buning J, Miehke S, *i sur.* Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis* 2016;10(1):61–8.
42. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):985–1002.
43. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert opinion on drug safety* 2016;15(4):493–501.

44. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(8):874–81.
45. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert review of clinical immunology* 2016;12(12):1337–45.
46. de Francisco R, Castano-García A, Martínez-González S, Perez-Martínez I, González-Huerta AJ, Morais LR, *i sur.* Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(7):723–30.
47. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, *i sur.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443–68.
48. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, Serban DE, Banaszkiwicz A, *i sur.* Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multi-center Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESP-GHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(9):1407–14.
49. Hojsak I, Misak Z, Jadresin O, Mocic Pavic A, Kolacek S. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(10):1208–13.
50. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8):CD006884.
51. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(10):2135–41.
52. Scherckenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's Disease in Children. *Ann Pharmacother* 2016;50(1):60–9.
53. Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):389–93.
54. van Rheenen H, van Rheenen PF. Long-Term Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Luminal Crohn's Disease: A Systematic Review of Real-World Evidence Studies. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23(2):121–31.
55. Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otley A, *i sur.* Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(10):1748–56.
56. Yarur AJ, Kubiłian MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, *i sur.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1118–24 e3.
57. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, *i sur.* Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2233–40 e1–2; quiz e177–8.
58. Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Pellegatta G, De Maria C, *i sur.* Adalimumab trough serum levels and anti-adalimumab antibodies in the long-term clinical outcome of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(9):1081–6.
59. Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Lo Pumo S, Brunacci M, *i sur.* Infliximab trough levels and persistent vs transient antibodies measured early after induction predict long-term clinical remission in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2018;50(5):452–6.
60. Merras-Salmio L, Kolho KL. Clinical Use of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(2):272–8.
61. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, *i sur.* Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology* 2019;157(4):985–96 e2.
62. Clarkston K, Tsai YT, Jackson K, Rosen MJ, Denson LA, Minar P. Development of Infliximab Target Concentrations During Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(1):68–74.
63. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, *i sur.* Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(1):150–5.
64. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, *i sur.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946–60.
65. Sandborn W, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Panaccione R, Panes J, *i sur.* The Crohn's Disease-Ulcerative Colitis Clinical Appraisal Update: Emerging Trends in Clinical Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(9):e121–2.
66. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, *i sur.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367(16):1519–28.
67. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572.
68. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, *i sur.* Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69(1):61–7.
69. Chavannes M, Martínez-Vinson C, Hart L, Kaniki N, Chao CY, Lawrence S, *i sur.* Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2019;13(5):578–84.
70. Kim FS, Patel PV, Stekol E, Ali S, Hamandi H, Heyman MB, *i sur.* Experience Using Ustekinumab in Pediatric Patients With Medically Refractory Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73(5):610–4.
71. Rosh JR, Turner D, Griffiths A, Cohen SA, Jacobstein D, Adedokun OJ, *i sur.* Ustekinumab in Paediatric Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Results from UniStar, a Phase 1 Study. *J Crohns Colitis* 2021;15(11):1931–42.

72. *Attaoui M, Burisch J, Seidelin JB.* Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(1):53–8.
73. *Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfing SR, Yarur A, i sur.* Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(4):849–60.
74. *Lenti MV, Levison S, Eliadou E, Willert R, Kemp K, Carter A, i sur.* A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study. *Dig Liver Dis* 2018; 50(12):1299–304.
75. *Kotze PG, Ma C, McKenna N, Almutairi A, Kaplan GG, Raf-fals LE, i sur.* Vedolizumab and early postoperative complications in nonintestinal surgery: a case-matched analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818783614.
76. *Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, i sur.* Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018;53(9): 1048–64.
77. *Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U.* Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(2):245–57.
78. *Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernelle G, Tops S, i sur.* Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(12):1937–46 e8.
79. *Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, i sur.* Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(7):719–27.
80. *Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, i sur.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369 (8):711–21.
81. *Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, i sur.* Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(11):2461–7.
82. *Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W.* Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1079–93.
83. *Lazzerini M, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, i sur.* Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20): 2164–73.
84. *Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, i sur.* Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(9): 1382–9 e1.
85. *Logan M, Clark CM, Ijaz UZ, Gervais L, Duncan H, Garrick V, i sur.* The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(6):664–74.
86. *Schulman JM, Pritzker L, Shaoul R.* Maintenance of Remission with Partial Enteral Nutrition Therapy in Pediatric Crohn's Disease: A Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:5873158.
87. *Levine A, Kori M, Kierkus J, Sigall Boneh R, Sladek M, Escher JC, i sur.* Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease : a randomised controlled trial. *Gut* 2019;68(2):239–47.
88. *Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, i sur.* Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD012730.
89. *Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, i sur.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150(7):1568–78.
90. *De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, i sur.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42 (7):867–79.
91. *Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956–63.
92. *Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, Jabbour R, Hallit R, Khoury N, i sur.* Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(6):409–17.
93. *Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, i sur.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340–61.
94. *Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Iburguen-Secchia E, Iwan-czak B, Kaczmarek M, i sur.* High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(6): 767–72.
95. *Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, i sur.* Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis* 2017;11(5):527–33.
96. *Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, i sur.* Outcome following aminosalicilate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(1):12–8.
97. *Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD000543.
98. *Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M.* A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009;54(6):1157–70.
99. *Feagan BG, Chande N, MacDonald JK.* Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(9):2031–40.

100. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *i sur.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462–76.
101. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8(7):571–81.
102. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD007216.
103. Henker J, Muller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008;46(9):874–5.
104. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. *Escherichia coli* Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015;24(4):499–505.
105. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(12):CD007443.
106. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):437–43.
107. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, *i sur.* Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1502–6.
108. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, *i sur.* Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):574–88.
109. Benchimol EI, Turner D, Mann EH, Thomas KE, Gomes T, McLernon RA, *i sur.* Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: clinical and radiographic characteristics. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1524–31.
110. Romano C, Syed S, Valenti S, Kugathasan S. Management of Acute Severe Colitis in Children With Ulcerative Colitis in the Biologics Era. *Pediatrics* 2016;137(5).
111. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, *i sur.* Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics* 2009;123(5):1377–82.
112. Shannon A, Eng K, Kay M, Blanchard S, Wyllie R, Mahajan L, *i sur.* Long-term follow up of ileal pouch anal anastomosis in a large cohort of pediatric and young adult patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 2016;51(7):1181–6.
113. Orłanski-Meyer E, Topf-Olivestone C, Ledder O, Dotan I, Folmer-Hansen L, Kindermann A, *i sur.* Outcomes Following Pouch Formation in Paediatric Ulcerative Colitis: A Study From the Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(3):346–53.
114. Strik AS, Bots SJ, D’Haens G, Lowenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert review of clinical pharmacology* 2016;9(3):429–39.