

Θεραπεία ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στην παιδική ηλικία

Σαμαρτζή Πετρίνα¹, Κατσάρας Γεώργιος²

1. *Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας – Νοσοκομειακή Μονάδα Έδεσσας*
2. *Ιατρός, MSc, PhD, Επιμελητής Β' ΕΣΥ Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας – Νοσοκομειακή Μονάδα Έδεσσας*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) στην παιδική ηλικία έχει αυξηθεί σημαντικά. Οι απώτερες επιπλοκές των ΙΦΝΕ καθιστούν επιτακτική την όσο πιο δυνατόν άμεση και έγκυρη θεραπεία.

Σκοπός: Η ανάδειξη της θεραπευτικής προσέγγισης των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία στοχεύοντας στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης και την πρόληψη-αντιμετώπιση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που επιφέρει η κάθε νόσος.

Υλικό και Μέθοδος: Διενεργήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar με τη χρήση λέξεων κλειδιών: inflammatory bowel disease, crohn's disease, ulcerative colitis, childhood, treatment.

Αποτελέσματα: Οι στόχοι της θεραπείας αποσκοπούν στην επίτευξη του καλύτερου δυνατού κλινικού και εργαστηριακού ελέγχου της κάθε νόσου με τις ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες, επιτρέποντας παράλληλα την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής των ασθενών. Η θεραπεία περιλαμβάνει μια σειρά φαρμάκων και χειρουργικών τεχνικών για την επίτευξη και τη διατήρηση της ύφεσης. Με την πάροδο του χρόνου, η θεραπεία έχει αλλάξει αντανακλώντας την ανάπτυξη νέων βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν σε συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς της κάθε νόσου.

Συμπεράσματα: Η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των ΙΦΝΕ έχει οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές και στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες ωστόσο δεν έχουν οδηγήσει σε ίαση, αλλά έχουν βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των νεαρών ασθενών. Αν και η αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ είναι απαιτητική και πολύπλοκη, δύναται να οδηγήσει έναν βαρέως πάσχον σε ένα καλώς ευημερούν παιδί.

Λέξεις Κλειδιά: Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, παιδική ηλικία, νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα, θεραπεία.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Πετρίνα Σαμαρτζή, Τέρμα Εγνατίας, 58200 Έδεσσα, τηλ: 6980146618, e-mail: petrinasamartzi@gmail.com

Treatment of inflammatory bowel diseases in childhood

Samartzi Petrina¹, Katsaras Georgios²

1. *Paediatrics Resident, Paediatric Department, General Hospital of Pella – Hospital Unit of Edessa, Edessa, Greece*
2. *MD, MSc, PhD, Consultant in Paediatrics, Paediatric Department, General Hospital of Pella – Hospital Unit of Edessa, Edessa, Greece*

ABSTRACT

Background: The last decades, the incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) in childhood has increased significantly. The long-term complications of IBD pose the need for an immediate and valid treatment as soon as possible.

Objective: The study of the therapeutic approach of IBD in childhood aiming at achieving and maintaining the remission and the prevention of long-term complications caused by each disease.

Material and Method: The PubMed, Scopus and Google Scholar databases were searched using the keywords: inflammatory bowel disease, crohn's disease, ulcerative colitis, childhood, treatment.

Results: The aim of the treatment is the achievement of the best possible clinical and laboratory control of each disease with the least possible side effects, while allowing the best possible quality of life for patients. Treatment includes a range of medications and surgical techniques to achieve and maintain remission. Over time, treatment has changed to reflect the development of new biological agents that target specific pathogenetic mechanisms of each disease.

Conclusions: A better understanding of the pathophysiological mechanisms of IBD has led to more effective and targeted therapies, which, however, have not led to a cure, but have significantly improved the quality of life of young



patients. Although the treatment of IBD is demanding and complex, it can turn a seriously ill child to a well-thriving child.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, childhood, crohn's disease, ulcerative colitis, treatment.

Corresponding Author: *Petrina Samartzi, End of Egnatia, 58200 Edessa, Tel: 6980146618, e-mail: petrinasamartzi@gmail.com*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσική πορεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντες κύκλους φλεγμονής. Έτσι, η θεραπεία προσανατολίζεται στον έλεγχο αυτής της φλεγμονώδους δραστηριότητας και στην πρόληψη των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν τόσο από την ίδια τη νόσο όσο και από την θεραπεία. Υπάρχουν ορισμένες διαφορές στις θεραπευτικές επιλογές μεταξύ της νόσου Crohn (NC) και της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) λόγω των διαφορών στην εντόπιση της νόσου και της φύσης της φλεγμονής. Οι θεραπευτικοί στόχοι (**Πίνακας 1**) περιλαμβάνουν τον έλεγχο της φλεγμονής του εντέρου για την πρόληψη μακροχρόνιων ιστικών βλαβών και επιπλοκών, τη βελτιστοποίηση της σωματικής, της εφηβικής και της ψυχολογικής ανάπτυξης, της διατροφής και της ποιότητας ζωής και την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία.

Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο φάσεις: την επίτευξη ύφεσης (απενεργοποίηση ενεργής φλεγμονής) και τη διατήρηση της ύφεσης.¹ Αν και η ύφεση μπορεί να εξεταστεί σε κλινικό και βιοχημικό επίπεδο, η ιστολογική ύφεση

θεωρείται ως ο ιδανικός στόχος θεραπείας.² Ορισμένες θεραπείες έχουν γενικευμένες αντιφλεγμονώδεις δράσεις, ενώ άλλες είναι στοχευμένες θεραπείες που επικεντρώνονται σε συγκεκριμένα στοιχεία της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού και των φλεγμονωδών οδών.¹ Θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη της ύφεσης πρέπει να διαχωρίζονται από εκείνες που χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης, ενώ η επιλογή της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή και κλινική περίπτωση και μπορεί να υπάρχουν περισσότερες από μία αποδεκτές θεραπευτικές στρατηγικές.^{1,2}

Εντερική διατροφή

Η αποκλειστική εντερική διατροφή (ΑΕΔ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προκαλέσει ύφεση σε ασθενείς με νέα διάγνωση ή οξεία έξαρση της νόσου.³ Η εντερική διατροφή (πολυμερική ή στοιχειακή) πρέπει να χορηγείται για 6 - 8 εβδομάδες ως αποκλειστική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, δεν πρέπει να καταναλώνονται άλλα τρόφιμα εκτός από νερό και τσίχλες χωρίς ζάχαρη. Ο τύπος

τροφοδοσίας καθορίζεται από την εκάστοτε τοπική μονάδα. Η απαιτούμενη ποσότητα καθορίζεται από το βαθμό διατροφικής βλάβης και τη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Συχνά είναι χρήσιμο να ξεκινήσει η θεραπεία με έγχυση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν πονοκέφαλο και μετεωρισμό. Μετέπειτα, οι περισσότεροι ασθενείς θα ανεχθούν μέρος της διαίτας από το στόμα. Η τροφή μπορεί να επανεισαχθεί στο τέλος της περιόδου της εντερικής διατροφής.⁴

Οι στοιχειακές δίαιτες δεν φαίνεται να είναι ανώτερες από τις πολυμερικές δίαιτες^{3,5,6} που βασίζονται σε ολικές πρωτεΐνες.⁵ Μελέτες με λιπίδια έχουν δείξει ότι τροφές εμπλουτισμένες με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου μειώνουν σταδιακά την εντερική φλεγμονή. Επιπλέον, τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου φαίνεται να ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση.⁷

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, η ΑΕΔ προσφέρει αποτελεσματικότητα και οφέλη στην σωματική αύξηση και την ανάπτυξη της εφηβείας.⁵⁻⁷ Με την χορήγηση ΑΕΔ, τα ποσοστά ύφεσης είναι ισοδύναμα με αυτά των κορτικοστεροειδών (ΚΣ),^{2,3,5} ανεξάρτητα από τη θέση εντόπισης της νόσου.⁵ Οι ενδοσκοπικές εξετάσεις ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία έχουν αποκαλύψει υψηλά ποσοστά epύλωσης του βλεννογόνου.^{2,8} Η ΑΕΔ ως μεμονωμένη επιλογή θεραπείας δεν

λειτουργεί για όλους τους ασθενείς. Σε αντίθεση με πολλές άλλες θεραπείες, η ΑΕΔ δεν έχει ανοσοκατασταλτικές παρενέργειες.^{5,7}

Κορτικοστεροειδή

Στην πράξη, τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) χρησιμοποιούνται ευρέως ως κύρια θεραπεία για την πρόκληση ύφεσης σε παιδιά με ΙΦΝΕ.^{2-4,9-13} Εάν η ΑΕΔ είναι ανεπαρκώς ανεκτή ή είναι αναποτελεσματική μετά από 2-4 εβδομάδες καλής συμμόρφωσης, τα συστηματικά ΚΣ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίτευξη της ύφεσης.^{12,13} Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι τα 2 mg/kg είναι πιο αποτελεσματικά από το 1 mg/kg.⁴ Η δόση των ΚΣ θα πρέπει προοδευτικά να μειώνεται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση,^{4,12-14} αλλά όχι αργότερα από 4 εβδομάδες μετά την έναρξη.^{12,13} Μόλις το παιδί βρίσκεται σε κλινική ύφεση, η δόση του ΚΣ σταδιακά μειώνεται κατά 5 mg/ημέρα κάθε εβδομάδα σε χρονικό διάστημα 8-12 εβδομάδων.^{4,14}

Η **βουδεσονίδη** είναι ένα ΚΣ που εμφανίζει υψηλή συγγένεια με τον εντερικό υποδοχέα ΚΣ και δυνητικά χαμηλότερη συστηματική έκθεση σε ΚΣ. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις NC που περιορίζονται στον ειλεό και το δεξιό κόλον αλλά μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική και στη διαχείριση ασθενών με ΕΚ.¹⁴ Η βουδεσονίδη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση της



δραστηριότητας της νόσου σε ~60% των παιδιατρικών ασθενών με ενεργό ειλεϊκή ή ειλεοκολονική ΝΚ.¹⁴ Οι συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ελαφρώς μικρότερη αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε σύγκριση με τα συμβατικά ΚΣ.¹⁰

Οι περισσότερες παρενέργειες (**Πίνακας 2**) φαίνεται να εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Μερικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ψευδοαρθρίτιδα καθώς τα ΚΣ μειώνονται. Η απώλεια οστικής μάζας είναι μια σημαντική επιπλοκή που εμφανίζεται ιδιαίτερα γρήγορα, μέσα σε λίγες εβδομάδες έως μήνες από τη χορήγηση.⁶ Η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με τη βουδεσονίδα είναι μικρότερη από ό,τι με τα συμβατικά ΚΣ.^{6,12} Περίπου το 20-30% των ασθενών με οξεία ΙΦΝΕ δεν θα ανταποκριθεί σε από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση ΚΣ. Περίπου 30-40% των ασθενών γίνονται κορτικοεξαρτώμενοι. Μόνο μια μειονότητα ασθενών θα παρουσιάσει ενδοσκοπική ύφεση μετά από την θεραπεία με ΚΣ.¹⁴ Όταν οι ασθενείς χρειάζονται ΚΣ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το αναμενόμενο για να επιτύχουν ύφεση (>6-8 εβδομάδες) ή όταν υπάρχει εξάρτηση από ΚΣ, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η εντατικοποίηση της θεραπείας ή η αξιολόγηση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση.³

Αμινοσαλικυλικά

Τα Αμινοσαλικυλικά (5-ASA) χρησιμοποιούνται για περισσότερα από 40 χρόνια και παρέχουν αντιφλεγμονώδη δράση στον εντερικό βλεννογόνο είτε από το στόμα είτε μέσω κλύσματος.¹¹ Σε αυτή την ομάδα φαρμάκων συμπεριλαμβάνονται η σουλφασαλαζίνη, η μεσαλαμίνη, η ολσαλαζίνη, η μεσαλαζίνη, η βαλσαλαζίδη.¹⁵ Η χορήγηση φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης της ενεργής ΕΚ.⁹ Η νεότερη γενιά των 5-ASA (μεσαλαμίνη, βαλσαλαζίδη και ολσαλαζίνη) είναι γενικά καλύτερα ανεκτά από την παλαιότερη σουλφασαλαζίνη και αποτελεσματικά τόσο στην επίτευξη ύφεσης όσο και στη θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΕΚ.¹¹ Αναφορικά με την ΝΚ, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα υπέρ ή κατά της χρήσης των 5-ASA στα παιδιά.⁹ Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα 5-ASA πιθανότατα έχουν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη νόσο του παχέος εντέρου ανεξάρτητα από το εάν η διάγνωση είναι ΝΚ ή ΕΚ.¹⁰ Εάν χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία συντήρησης, θα πρέπει να συνεχιστούν για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την τελευταία υποτροπή.⁴ Η πιο σημαντική «παρενέργεια» είναι η μειωμένη ποιότητα ζωής λόγω του αριθμού των χαπιών ή των καψουλών που καταναλώνονται κάθε μέρα, κάτι που συχνά λαμβάνεται υπόψη στη θεραπεία παιδιών με ΙΦΝΕ.¹⁰ Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

θα πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα φυλλικού οξέος για την πρόληψη επιπλοκών που σχετίζονται με ανεπάρκειά του.^{6,14} Τα νεότερα φάρμακα είναι πιο δαπανηρά και έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν σχετίζονται με τη δόση στο 14-24% των ασθενών.⁶

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ως θεραπεία συντήρησης και/ή ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με βιολογικό παράγοντα για τη μείωση του σχηματισμού αντισωμάτων έναντι του αντι-TNF σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Αυτά τα φάρμακα έχουν βραδεία δράση και η επίδρασή τους μπορεί να χρειαστεί δύο έως τρεις μήνες για να είναι η βέλτιστη.³

Οι **θειοπουρίνες (6-μερκαπτοπουρίνη και αζαθειοπρίνη)** είναι αποτελεσματικά φάρμακα στη θεραπεία συντήρησης των ΙΦΝΕ στους παιδιατρικούς ασθενείς.^{3,10,11,16} Τα φάρμακα αυτά είναι ανταγωνιστές των πουρινών, βασικών συστατικών του DNA, του RNA και ορισμένων συνενζύμων, και αναστέλλουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω αναστολής της σύνθεσης πρωτεϊνών, του μεταβολισμού νουκλεϊκών οξέων και του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων.^{14,17} Η S-μεθυλτρανσφεράση (TPMT) εμπλέκεται στο μεταβολισμό της αζαθειοπίνης (AZA) και της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP). Η

δραστηριότητά της θα πρέπει να μετράτε πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι μη ανιχνεύσιμη, απαιτείται εναλλακτική θεραπεία. Σε ασθενείς που έχουν χαμηλή έως ενδιάμεση δραστηριότητα TPMT, οι θειοπουρίνες θα πρέπει να χορηγούνται σε χαμηλότερη δόση.^{3,11,14} Οι θειοπουρίνες χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της κλινικής υποτροπής σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με 5-ASA απέτυχε, που δεν μπορούν να απογαλακτιστούν από ΚΣ, που απαιτούν 6-MP/AZA ως μέρος του θεραπευτικού σχήματος και που έχουν απογαλακτιστεί από κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους. Επίσης, είναι χρήσιμες στη διαχείριση παιδιών με περιπρωκτική ΝΚ. Έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν βλεννογονική καθώς και κλινική ύφεση. Αν και είναι αποτελεσματικές, οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν κλινικά οφέλη για έως και 6-10 εβδομάδες υπό αγωγή.¹⁴ Οι θειοπουρίνες είναι καλά ανεκτές από την πλειοψηφία (82%) των παιδιατρικών ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (**Πίνακας 2**) ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Ωστόσο πρέπει να διακόπτονται σχεδόν στο 20% των παιδιών λόγω αντιδράσεων τύπου υπερευαισθησίας ή μολυσματικών παρενεργειών.^{1,3,11,14} Όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, το λέμφωμα είναι περίπου τέσσερις φορές πιο πιθανό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία με θειοπουρίνες. Η μεγαλύτερη διάρκεια

θεραπείας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.¹ Δεδομένα έχουν δείξει ότι υπάρχει μικρός αλλά μετρήσιμος αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος θετικού για τον ιό Epstein-Barr.¹⁴

Η **μεθοτρεξάτη (MTX)** είναι αναστολέας της διυδροφολικής αναγωγάσης (DHFR), ενός ενζύμου που συμμετέχει στη σύνθεση τετραϋδροφυλλικών οξέων. Ο μηχανισμός δράσης της περιλαμβάνει την αναστολή της σύνθεσης DNA, RNA, θυμιδυλικών και πρωτεϊνών,¹⁸ των προφλεγμονωδών κυτοκινών καθώς και τη μείωση των ενεργοποιημένων T κυττάρων και ουδετερόφιλων.¹⁴ Χρησιμοποιείται

περισσότερο στη NC παρά στην ΕΚ.^{1,6,14} Η MTX χρησιμοποιείται για την διατήρηση της ύφεσης ως ανοσοτροποποιητικό φάρμακο πρώτης γραμμής ή ως φάρμακο δεύτερης γραμμής σε περίπτωση δυσανεξίας ή αποτυχίας της AZA/6-MP.^{3,9,12,14} Χρησιμοποιείται για την διατήρηση της ύφεσης, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την επίτευξή της.^{1,10} Στις περισσότερες μελέτες, οι ασθενείς με NC στους οποίους χορηγήθηκε υποδόρια εμφάνισαν κλινικά οφέλη σε 3-4 εβδομάδες.^{12,14}

Η καθημερινή λήψη φυλλικού οξέος μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (**Πίνακας 2**) που μπορεί να προκληθούν από την MTX.^{12,14} Η διάμεση ίνωση δεν σχετίζεται με τη δόση ούτε με την χρονική διάρκεια χορήγησης.^{6,14}

Συστήνονται βιοψίες επιτήρησης του ήπατος μόνο για ασθενείς που παρουσιάζουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.¹⁴ Εβδομαδιαίες εξετάσεις αίματος και ηπατικής λειτουργίας απαιτούνται κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας για την παρακολούθηση της πιθανής τοξικότητας.^{1,4} Δεν υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις ότι ο κίνδυνος κακοήθειας αυξάνεται με τη χρήση MTX.¹ Η MTX αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό.^{1,3,12} Για τον λόγο αυτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με NC και για 6 μήνες μετά διακοπή του φαρμάκου.¹²

Η **κυκλοσπορίνη** είναι ένα κυκλικό πεπτίδιο 11 αμινοξέων που προέρχεται από έναν μύκητα.⁴ Η κυκλοσπορίνη συνδέεται με τις ενδοκυτταρικές κυκλοφιλίνες και ως εκ τούτου αναστέλλει την καλσινευρίνη, με αποτέλεσμα την αναστολή τόσο της σύνθεσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όσο και της χημειοταξίας των ενεργοποιημένων T κυττάρων και των ουδετερόφιλων.¹⁴ Κατάλληλοι υποψήφιοι για θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα ΕΚ, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία πρώτης γραμμής (σουλφασαλαζίνη, μεσαλαζίνη και ΚΣ) ή στους οποίους η θεραπεία με AZA ή 6-MP απέτυχε.⁶ Οι περισσότερες μελέτες σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς

αναφέρουν αρχικά ποσοστά ανταπόκρισης 60-90%, με μέσους χρόνους απόκρισης 6-7 ημέρες. Οι ενδοσκοπικές και ιστολογικές αποκρίσεις συχνά υστερούν σε σχέση με την κλινική πορεία. Οι μελέτες παρακολούθησης καταδεικνύουν ότι η δραστηριότητα της νόσου θα επανέλθει με προσπάθειες απογαλακτισμού ή διακοπής της κυκλοσπορίνης. Τελικά, το 40-70% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη θα προχωρήσουν σε κολεκτομή εντός 6 μηνών από τη διακοπή της θεραπείας.¹⁴ Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή στο 50-75% των παιδιατρικών ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (**Πίνακας 2**) που σχετίζονται με την κυκλοσπορίνη μπορεί να είναι ανεξάρτητες από τη δόση.^{4,6,14} Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη έχει βρεθεί ότι προκαλεί μια ελαφρά αύξηση της επίπτωσης (έως 0,3%) του κακοήθους λεμφώματος σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο.⁶

Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) είναι μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται σε Th1-τύπου αποκρίσεις από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Κύτταρα που εκφράζουν τον TNF-α μπορούν να βρεθούν στον βλεννογόνο του εντέρου και στον ορό των ασθενών με NC.^{4,6} Η βιολογική (anti-TNF) θεραπεία ενδείκνυται ως θεραπεία επαγωγής και διατήρησης της ύφεσης σε καταστάσεις

στις οποίες ο ασθενής δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενες θεραπείες ή όταν η σταδιακή προσέγγιση δεν είναι πιθανό να είναι επιτυχής.^{3,10-12,19} Σε νεοεμφανιζόμενους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για μια πολύπλοκη πορεία της νόσου, συνιστάται θεραπεία με αντι-TNF για την πρόκληση ύφεσης. Μια ανάλυση πρότεινε ότι η πρώιμη αντι-TNF μονοθεραπεία είχε υψηλότερα ποσοστά ύφεσης χωρίς ΚΣ και χειρουργική επέμβαση σε 1 έτος από ό,τι η επαγωγή με ΑΕΔ ή ΚΣ ακολουθούμενη από ανοσοτροποποιητική θεραπεία.¹²

Το **Infliximab** είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG σχεδιασμένο να δεσμεύεται ειδικά και να εξουδετερώνει την προφλεγμονώδη κυτοκίνη TNF-α. Επιπρόσθετα, η ικανότητα αυτού του μορίου να αναγνωρίζει τον συνδεδεμένο με τα κύτταρα TNF-α, και έτσι να ενεργοποιεί την κυτταρόλυση των μονοκυττάρων που παράγουν TNF-α με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος, πιθανότατα συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα.¹⁴

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (**Πίνακας 2**), η φυματίωση είναι πιο συχνή από άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις. Έτσι είναι σκόπιμο να πραγματοποιείται διερεύνηση για λανθάνουσα φυματίωση πριν από τη χρήση της θεραπείας με infliximab.^{4,6} Αναφορικά με τη χρήση του infliximab στη NC, μπορεί να υπάρχει μικρός κίνδυνος ανάπτυξης

λεμφώματος (περίπου 8/10.000), ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό με ανάλογα πουρίνης.⁹ Ενδείκνυται η επιτήρηση του καρκίνου, επειδή οι μελέτες παρακολούθησης εξακολουθούν να είναι μικρής διάρκειας.⁶ Η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων φαίνεται να μειώνει το ρυθμό ανάπτυξης ανθρώπινων αντιχμιαρικών αντισωμάτων (HACAs).⁶

Το **adalimumab** είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την ικανότητα της προφλεγμονώδους κυτοκίνης TNF-α να συνδέεται με τον υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας. Αυτός ο παράγοντας έχει αξιολογηθεί σε μια μικρή open-label μελέτη σε ασθενείς αλλεργικούς ή ευαισθητοποιημένους στο infliximab.¹⁴ Ενόψει των στοιχείων σχετικά με την υποδοσολογία σε μικρά παιδιά, ενδέχεται να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.¹² Η υποδόρια χορήγηση του adalimumab ήταν καλά ανεκτή και μείωσε τους δείκτες κλινικής και βιοχημικής δραστηριότητας της νόσου. Η παιδιατρική εμπειρία με το adalimumab παραμένει περιορισμένη.¹⁴

Η **θαλιδομίδη** είναι ένα συνθετικό παράγωγο γλουταμινικού οξέος. Έχει αποδειχθεί ότι η θαλιδομίδη έχει αντι-TNF αποτελέσματα in vitro.⁴ Μικρές open-label μελέτες που ολοκληρώθηκαν σε ενήλικες έδειξαν ότι η

θαλιδομίδη είναι γενικά αποτελεσματική σε >50% των εξαρτημένων από ΚΣ ασθενών με NC και έχει ως αποτέλεσμα βελτιώσεις σε κλινικό, βιοχημικό, ενδοσκοπικό και ιστολογικό επίπεδο, καθώς και μείωση της ημερήσιας δόσης ΚΣ. Η θαλιδομίδη μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη στη θεραπεία ασθενών με ενεργό ΕΚ.¹⁴ Ο έλεγχος εγκυμοσύνης πρέπει να γίνεται σε νεαρές γυναίκες με NC πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη. Η αντισύλληψη είναι υποχρεωτική σε νεαρές γυναίκες με NC ξεκινώντας τη θαλιδομίδη, εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα σεξουαλικής δραστηριότητας. Η θαλιδομίδη ως θεραπεία επαγωγής περιορίζεται σε ασθενείς με NC που έχουν δυσανεξία σε θεραπείες που χορηγούνται παρεντερικά ή θεραπείες ανθεκτικές σε διάφορα βιολογικά φάρμακα.¹²

Νέα βιολογικά φάρμακα

Η **βεδολιζουμάμπη (VEDO)** είναι ένα ενδοφλεβίως χορηγούμενο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την ιντεγκρίνη, με αποτέλεσμα την εντερική εκλεκτική αντιφλεγμονώδη δράση. Είναι αποτελεσματική στην πρόκληση και διατήρηση της κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία στα ΚΣ, τα ανοσοκατασταλτικά ή τους αντι-TNF παράγοντες. Η VEDO φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην ΕΚ.¹² Η

αποτελεσματικότητά της είναι χαμηλότερη σε ασθενείς στους οποίους η προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF ήταν ανεπιτυχής.^{11,19} Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για την παιδιατρική δοσολογία. Η ανταπόκριση στο φάρμακο είναι πιθανό να εμφανιστεί μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα (≥ 16 εβδομάδες). Η χρήση της δεν έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων ή κακοήθειας.¹²

Η **ουστεκινουμάμπη (USTE)** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά της ιντερλευκίνης 12 και της ιντερλευκίνης 23 μέσω της κοινής υπομονάδας p40. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή NC έδειξαν ότι η USTE είναι ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε ανθεκτικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία με αντι-TNF. Είναι λιγότερο αποτελεσματική σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με αντι-TNF έχει αποτύχει.¹⁹ Σε μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα σε ασθενείς με NC που έπαιρναν VEDO έναντι USTE έδειξε ότι η USTE ήταν πιο πιθανό να οδηγήσει σε κλινική ύφεση χωρίς ΚΣ, βιοχημική ύφεση και συγκρίσιμα αποτελέσματα ασφάλειας.¹¹

Οι δοσολογίες όλων των φαρμάκων αναφέρονται στον **Πίνακα 3**.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Ασθενείς με ανθεκτική στα φάρμακα νόσο, που αναπτύσσουν επιπλοκές (αποστήματα ή

κακοήθεια) ή δεν ανέχονται την φαρμακευτική θεραπεία, ή και τα δύο, είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Ομοίως, ασθενείς που παρουσιάζουν αποφρακτικά συμπτώματα και δεν υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής, δεν επωφελούνται από τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και επομένως μπορεί να χρειαστούν χειρουργική εκτομή **(Πίνακας 4)**.¹⁹

Η δραστηριότητα της ΕΚ περιορίζεται στο κόλον. Ως εκ τούτου, η κολεκτομή σε αυτούς τους ασθενείς είναι θεραπευτική^{14,16} και μπορεί να αποκαταστήσει την ανάπτυξη.¹⁶ Ενώ μια υφολική κολεκτομή με σχηματισμό ειλεοστομίας μπορεί να γίνει καλά ανεκτή από τα παιδιά, η καθυστέρηση μιας τέτοιας σοβαρής χειρουργικής επέμβασης μέχρι να ολοκληρωθεί η αύξηση, η ανάπτυξη και η εκπαίδευση μπορεί να έχει τα πλεονεκτήματά της.¹⁶

Το 80-90% των παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με NC θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση, αλλά η νόσος θα υποτροπιάσει στους περισσότερους και έως και το 80% θα απαιτήσει άλλη χειρουργική επέμβαση εντός 15 ετών.¹⁴ Λόγω της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας φύσης της NC και του αυξανόμενου κινδύνου υποτροπής της νόσου με την ηλικία, υπάρχει επίσης η πιθανότητα για επαναλαμβανόμενες εκτομές που καταλήγουν σε σύνδρομο βραχέος εντέρου.²⁰ Η ειλεοκυφλική εκτομή για περιορισμένη (περιορισμένο τμήμα < 40 cm) μη επιπλεγμένη



τερματική ελείτιδα θα πρέπει να θεωρείται μια βιώσιμη θεραπευτική επιλογή, η οποία συγκρίνεται ευνοϊκά με τη αντι-TNF θεραπεία.¹¹

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

Διατροφικά ελλείμματα

Η διατροφική υποστήριξη είναι απαραίτητη για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση και την ποιότητα ζωής.³ Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ πρέπει να υποβάλλονται σε ολική διαιτητική και διατροφική αξιολόγηση σε κάθε επίσκεψη στο ιατρείο.²¹ Απώλεια βάρους εμφανίζεται σε έως και 70% των παιδιών με NC και στο 34% με ΕΚ.³ Τα παιδιά με ΙΦΝΕ διατρέχουν κίνδυνο για ανεπάρκεια μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών.^{3,21} Οι ασθενείς με NC λεπτού εντέρου, ειδικά εκείνοι με εκτεταμένη νόσο ή εκτομές που αφορούν τον τελικό ειλεό, θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδική αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης Β12, φυλλικού οξέος και ψευδαργύρου. Ασθενείς με NC που έχουν υποβληθεί σε τελική εκτομή ειλεού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη απορρόφηση χολικών οξέων, η οποία έχει ως επακόλουθο την υπεραφθονία ελεύθερου οξαλικού. Τελικά, η αυξημένη νεφρική κάθαρση του οξαλικού μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λίθων οξαλικού ασβεστίου στους νεφρούς. Η χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια σιδήρου και

αναιμία.²¹ Ωστόσο, η αναιμία είναι πιθανό να οφείλεται σε συνδυασμό χρόνιας ανεπάρκειας σιδήρου (μικροκυτταρική) και αναιμίας χρόνιας νόσου (νορμοκυτταρική). Επιπλέον, οι θειοπυρίνες προκαλούν μεγαλοβλάστωση. Καθώς λοιπόν οι αιτίες της αναιμίας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πολλαπλές είναι σκόπιμο να γίνει προσδιορισμός του MCV έτσι ώστε να ανιχνευτεί η πραγματική αιτία.³

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα συχνή σε παιδιά με ΙΦΝΕ που ζουν σε βόρεια γεωγραφικά πλάτη η οποία προκαλείται από περιορισμένη έκθεση σε ακτινοβολία UVB. Οι γιατροί που φροντίζουν παιδιά με ΙΦΝΕ θα πρέπει να κάνουν τακτικά μια διατροφική αξιολόγηση, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη D, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων, των εμπλουτισμένων δημητριακών, των λιπαρών ψαριών και ορισμένων μυκήτων (π.χ. μανιτάρια). Η αξιολόγηση της βιταμίνης D πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο, και μάλιστα την άνοιξη όπου τα

επίπεδα είναι χαμηλότερα.²¹ Η θεραπεία εκλογής για την υποβιταμίνωση D θα πρέπει να είναι 50 000 IU/εβδομάδα για να διασφαλιστεί συγκέντρωση πάνω από 32 ng/mL 25-OH βιταμίνης D.³

Ανάπτυξη και οστική υγεία

Η ανεπαρκής ανάπτυξη εμφανίζεται περίπου στο 40% των ασθενών με NC και στο 10% εκείνων με ΕΚ.¹¹ Επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν η έναρξη της νόσου στην προεφηβική ηλικία, η καθυστερημένη διάγνωση, η εμπλοκή της νήστιδας ή του λεπτού εντέρου και η σοβαρότητα της νόσου.²² Το ύψος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, με υπολογισμό του ρυθμού αύξησης και αξιολόγηση της εφηβικής ανάπτυξης.^{2,10} Η θεραπεία θα πρέπει επομένως να εστιάζεται στον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου και στην παροχή επαρκών θερμίδων.¹⁰ Τα βιολογικά φάρμακα anti-TNF είναι η μόνη αποδεδειγμένη θεραπεία για την αποφυγή αποτυχίας ανάπτυξης στους εφήβους.¹

Ο μηχανισμός δράσης των ΙΦΝΕ επηρεάζει και τα οστικά κύτταρα στα παιδιά, με αποτέλεσμα τη μειωμένη οστική πυκνότητα. Αυτό το έλλειμμα των οστών οφείλεται, εν μέρει, στην απώλεια μυϊκής δύναμης στα παιδιά, με αποτέλεσμα λιγότερη υγιή καταπόνηση των οστών και συνεπώς μειωμένη οστική δύναμη.¹ Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου είναι επίσης κρίσιμη για

τη διασφάλιση της φυσιολογικής μεταλλοποίησης των οστών.²¹

Καρκίνος παχέος εντέρου

Οι νέοι που διαγιγνώσκονται με ΙΦΝΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου και ο υψηλότερος κίνδυνος σχετίζεται με τη μικρότερη ηλικία διάγνωσης, την παρουσία πανκολίτιδας ή πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.¹¹ Επιπλέον, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νόσο (π.χ. κακώς ελεγχόμενη φλεγμονή του παχέος εντέρου) όσο και τη θεραπεία.²² Μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης οποιουδήποτε καρκίνου του γαστρεντερικού είναι υπερδιπλάσιος σε ασθενείς με ΕΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς με NC. Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με NC σχετίζεται με την ειλεοκολική και κολονική προσβολή. Η παρουσία πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΕΚ, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο για τους ασθενείς με NC.²² Όσον αφορά την θεραπεία φαίνεται πως η χρήση των θειοπουρινών σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών.³ Η προληπτική κολονοσκόπηση με βιοψία θα πρέπει να ξεκινά 7 έως 10 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται κάθε 3 έως

5 χρόνια, με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου ή με ύποπτες βλάβες.¹¹

Ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα

Οι ΙΦΝΕ, όπως και άλλες χρόνιες ασθένειες, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής.³ Οι παιδιατρικοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κατάθλιψης, άγχους, κοινωνικής απομόνωσης, αλλοιωμένης εικόνας για τον εαυτό τους, οικογενειακών συγκρούσεων, προβλήματα συμμόρφωσης στην θεραπευτική αγωγή και απουσίες από το σχολείο.²¹ Οι έφηβοι με ΙΦΝΕ ανέφεραν ότι το άγχος σχετίζεται με τις παρενέργειες των θεραπειών, την τροποποιημένη εικόνα σώματος και το αίσθημα έλλειψης ελέγχου της ζωής τους.²² Αν και τα παιδιά με ΙΦΝΕ σε ύφεση ή με ήπια νόσο φαίνεται να έχουν ψυχοκοινωνική λειτουργία παρόμοια με υγιή παιδιά, αρκετές παιδιατρικές μελέτες έχουν βρει ότι οι έφηβοι με ενεργό ΙΦΝΕ είναι πιο πιθανό να εκφράσουν μεγαλύτερη ψυχοκοινωνική δυσκολία. Η κατάθλιψη συγκεκριμένα έχει συσχετιστεί με πόνο, διάρροια, απώλεια βάρους και αυξημένη ΤΚΕ σε παιδιά με ΙΦΝΕ.²¹ Συμπτώματα όπως η κόπωση, το μειωμένο επίπεδο ενέργειας και η διαταραχή της όρεξης δεν θα πρέπει να αποδίδονται αυτόματα σε ασθένεια, χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν μια διαταραχή της διάθεσης.³ Τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης μπορεί να μειώσουν τη

συμμόρφωση στη θεραπεία. Η μη συμμόρφωση μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει σε χειρότερη πορεία της νόσου.²² Η παραπομπή για γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της λειτουργικότητας σε παιδιά με ΙΦΝΕ.²¹

Προοπτικές

Φροντίδα και μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση

Η αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών όπως οι ΙΦΝΕ μπορεί να είναι δύσκολη για παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Τα κέντρα φροντίδας είναι ζωτικής σημασίας για το μέλλον των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία. Η συνεργασία των ασθενών, των οικογενειών, των κλινικών γιατρών και των ερευνητών επιτρέπουν μια συντονισμένη προσπάθεια για τη βελτίωση της φροντίδας των παιδιών με ΙΦΝΕ. Καθώς τα παιδιά γίνονται πιο ώριμα με αυξημένη αυτονομία, οι ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης αλλάζουν. Ένα δομημένο πρόγραμμα μετάβασης είναι απαραίτητο για την παροχή εκπαίδευσης, την υποστήριξη της τήρησης των θεραπειών διαχείρισης και τη διασφάλιση της μετάβασης στη φροντίδα ενηλίκων.¹¹

Μεταμόσχευση μικροβιώματος

Δεδομένου του ρόλου που διαδραματίζει η βακτηριακή φόρτωση και η μικροχλωρίδα

του εντέρου στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, η μεταμόσχευση μικροβιώματος είναι ένας τομέας έντονου ενδιαφέροντος και καινοτομίας. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 4 μελετών με 277 ασθενείς διαπίστωσε ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση της μεταμόσχευσης είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για την πρόκληση ύφεσης σε ενεργή ΕΚ. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω προτού να θεωρηθεί ως θεραπεία ρουτίνας.¹¹

Συμπεράσματα

Η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των ΙΦΝΕ έχει οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές και στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες ωστόσο δεν έχουν οδηγήσει σε ίαση. Μπορεί να έχει βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των νεαρών ασθενών, αλλά οι αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες των νέων φαρμάκων θα πρέπει να αντισταθμίζονται από την κατάλληλη, χρονικά, χειρουργική παρέμβαση. Αν και η αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ είναι απαιτητική και πολύπλοκη, δύναται να οδηγήσει ένα βαρέως πάσχον σε ένα καλώς ευημερούν παιδί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, Kaplan GG et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc*

Gastroenterol 2019 ;2(Supplement_1):49–67.

2. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012;18(41):5862–9.
3. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ* 2017;357:j2083.
4. Beattie RM, Bremner ARF. Therapy of Crohn's disease in childhood. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(7):809–25.
5. Medical A, Escher JC. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood 2001;1994–1996.
6. Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA & Grand RJ. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood: Best Available Evidence. *Inflamm. Bowel Dis*, 2003;9(1):34–58.
7. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):885–913.
8. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S et al. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*

- 2006;4(6):744–753.
9. Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):14–34.
10. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Highlighting Pediatric Differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38(4):611–628.
11. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr* 2021;68:121–142.
12. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis* 2021;15(2):171–194.
13. Walker-Smith JA. Therapy of Crohn's disease in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(3):593–610.
14. Rufo PA, Bousvaros A. Current Therapy of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Drugs* 2006;8(5):279–302.
15. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Garry R, Goh KL et al. World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2016;50(10):813–818.
16. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(6):839–849.
17. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(8):753–767.
18. Rajagopalan PTR, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(21):13481–13486.
19. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet (London, England)* 2017;389(10080):1741–1755.
20. Neville JJ, Macdonald A, Fell J, Choudhry M, Haddad M. Therapeutic strategies for stricturing Crohn's disease in childhood: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2021;37(5):569–577.
21. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

2012;55(1):93-108.

22. Nasiri S, Kuenzig ME, Benchimol EI.
Long-term outcomes of pediatric
inflammatory bowel disease. Semin
Pediatr Surg 2017;26(6):398-404.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Στόχοι θεραπείας των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία

Έλεγχος της φλεγμονής του εντέρου (επίτευξη επούλωσης του βλεννογόνου, πρόληψη εντερικής βλάβης)

Προαγωγή της σωματικής ανάπτυξης και της διατροφής

Προαγωγή της ψυχολογικής ανάπτυξης

Βελτίωση της ποιότητας ζωής

Ελαχιστοποίηση της τοξικότητας

Πρόληψη επιπλοκών της νόσου

Μεγιστοποίηση της συμμόρφωσης

Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, Kaplan GG et al. J Can Assoc Gastroenterol 2019;2(Supplement_1):49-67 ¹

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικής αγωγής των ΙΦΝΕ στην παιδική ηλικία

Κορτικοστεροειδή

Συμβατικά ΚΣ Μείωση της γραμμικής ανάπτυξης, κατακράτηση υγρών, αύξηση βάρους, ραβδώσεις, οίδημα προσώπου, ακμή, ανακατανομή λίπους, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υποκαψικός καταρράκτης, οστεοπενία, οστεονέκρωση, μυοπάθεια, συναισθηματικές διαταραχές, λοιμώξεις, ενδοκοιλιακά ή πυελικά αποστήματα

Βουδεσονίδη Επίμονη χαμηλή μέση ταχύτητα, ενδοκρανιακή υπέρταση

Αμινοσαλικυλικά

Σουλφασαλαζίνη Ναυτία, δυσπεψία, μυαλγίες ή αρθραλγίες, κεφαλαλγία, υπερευαισθησία (εξάνθημα, πυρετός), μειωμένη απορρόφηση φυλλικού οξέος (ελαττώματα του νευρικού σωλήνα, αναιμία), αναστρέψιμες ανωμαλίες του σπέρματος

Νεότερα φάρμακα (πχ μεσαλαζίνη) Επιδείνωση κολίτιδας, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, αναιμία, διάμεση νεφρίτιδα, πρωτεϊνουρία

Ανοσοτροποποιητικά

Θειοπουρίνες Μυελοκαταστολή, ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, λοιμώξεις, αδιαθεσία, ναυτία, διάρροια, εξάνθημα

Μεθοτρεξάτη Ναυτία, ανορεξία, στοματίτιδα, διάρροια, κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, αλλαγές της διάθεσης, ηπατοτοξικότητα, τοξικότητα μυελού των οστών (λευκοπενία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία), πνευμονική νόσο, ευκαιριακές λοιμώξεις (σπάνιες/εντοπισμένες-διάχυτες/έρπηος ζωστήρας, μυκητίαση, P.carinii), συγγενείς ανωμαλίες, αυτόματες αποβολές

Κυκλοσπορίνη Υπέρταση, υπερπλασία των ούλων, λοίμωξη, νεφρική τοξικότητα, παραισθησία, τρόμος, τραχιά χαρακτηριστικά του προσώπου, υπερτρίχωση, ηπατοτοξικότητα, σακχαρώδης διαβήτης, επιληπτικές κρίσεις, υπερκαλιαιμία

Αντι-TNF

Infliximab Λοιμώξεις (αναπνευστικού), ανάπτυξη HACAs, αυτοαντισώματα-σύνδρομα like-ΣΕΛ, λέμφωμα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου (πυρετός, κνησμός, οίδημα προσώπου ή δυσφαγία), αντιδράσεις μετά από έγχυση (δύσπνοια και συσφικτικός πόνος στο στήθος)

Θαλιδομίδη Καταστολή, περιφερική νευροπάθεια, τερατογένεση, δυσκοιλιότητα, εξάνθημα, κόπωση, ζάλη

ΚΣ: Κορτικοστεροειδή

Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR, Otley AR, Griffiths AM, Kaplan GG et al. J Can Assoc Gastroenterol



2019;2(Supplement_1):49-67 ¹

Oliveira SB, Monteiro IM. BMJ 2017;357:j2083³

Beattie RM, Bremner ARF. Expert Opin Pharmacother. 2002;3(7):809-25 ⁴

Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58 ⁶

Rufo PA, Bousvaros A. Pediatr Drugs 2006;8(5):279-302 ¹⁴

Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50(Suppl 1):14-34 ⁹

Rubalcava NS, Gadepalli SK. Adv Pediatr 2021;68:121-42 ¹¹

van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. J Crohn's Colitis 2021;15(2):171-94 ¹²

Πίνακας 3. Δόσεις και τρόπος χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής

<i>Πρεδνιζολόνη</i>	1-2 mg/kg/H για 2 εβδομάδες, p.o, max 60-80 mg
<i>Βουδεσονίδη</i> Θεραπεία εφόδου Θεραπεία συντήρησης	9 mg/H για 6 εβδομάδες, p.o Μείωση 3mg κάθε 2 εβδομάδες
<i>Αμινοσαλικυλικά</i>	50-100 mg /kg, p.o
<i>Αζαθειοπρίνη</i>	2-2,5 mg/kg/H, p.o
<i>6-Μερκαπτοπουρίνη</i>	1-1,5 mg/kg/H, p.o
<i>Μεθοτρεξάτη</i>	15 mg/m ² /εβδομάδα ή 25 mg/εβδομάδα σε μεγαλύτερα παιδιά, i.m ή υποδόρια
<i>Κυκλοσπορίνη</i>	4 mg/kg/H, i.v ή 4-10 mg/kg/H p.o, Κατώτατα επίπεδα 150-300 ng/mL
<i>Infliximab</i> Θεραπεία εφόδου Θεραπεία συντήρησης < 30 kg, εκτεταμένη νόσο και χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού	5 mg/kg με τρεις επαγωγικές δόσεις σε 6 εβδομάδες (0-2-6), i.v 5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες, i.v 10 mg/kg, μικρότερα διαστήματα δοσολογίας ή και τα δύο
<i>Adalimumab</i> > 40 kg, υποδόρια δόση επαγωγής 2 ^η εβδομάδα συντήρηση κάθε 2 ^η εβδομάδα <40 kg, υποδόρια εβδομάδα 0 2 ^η εβδομάδα 4 ^η εβδομάδα και μετά	160 mg 80 mg 40 mg 80 mg 40 mg 20 mg
<i>Θαλιδομίδη</i> Αρχικές δόσεις Στα μικρά παιδιά μειωμένες δόσεις	50 mg ημερησίως, p.o (εφήβους με NC) Σταδιακή αύξηση αναλόγως την ανοχή και ανταπόκριση



Βεδολιζουμάμπη	
≥40 kg	
Θεραπεία εφόδου	300 mg με τρεις επαγωγικές δόσεις για 6 εβδομάδες (0-2-6), i.v
Θεραπεία συντήρησης	300 mg κάθε 8 εβδομάδες, i.v
Νεότεροι ασθενείς	6 mg/kg , max 300 mg
Ουστεκινουμάμπη	6mg/kg/ κάθε 8 εβδομάδες, i.v 90mg κάθε 8 εβδομάδες, υποδόρια
p.o: per os, i.v: ενδοφλέβια, Η: ημέρα Rufo PA, Bousvaros A. <i>Pediatr Drugs</i> 2006;8(5):279–302 ¹⁴ Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A et al. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2010;50(Suppl 1):14–34 ⁹ van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. <i>J Crohn's Colitis</i> 2021;15(2):171–94 ¹²	

Πίνακας 4. Ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης σε παιδιά με ΙΦΝΕ

Νόσος Crohn

Ανθεκτική νόσος, στενώσεις, συρίγγια,
σηματισμός αποστήματος,
περιπρωκτική νόσος, αιμορραγία,
σηψαιμία, μακροχρόνια πανκολίτιδα,
εξωεντερικές επιπλοκές

Ελκώδης κολίτιδα

Κεραυνοβόλο ή ανθεκτικό νόσημα,
συμπεριλαμβανομένου του τοξικού
μεγάκολου, εξωεντερικές εκδηλώσεις πχ
καθυστέρηση της ανάπτυξης, προφύλαξη
από τον καρκίνο

Beattie RM, Bremner ARF. Expert Opin Pharmacother 2002;3(7):809–825 ⁴

Rufo PA, Bousvaros A. Pediatr Drugs 2006;8(5):279–302 ¹⁴

Rubalcava NS, Gadepalli SK. Adv Pediatr 2021;68:121–142 ¹¹