

# Nespecifické střevní záněty u dětí – část 2.: terapie a komplikace

**MUDr. Nabil El-Lababidi**

Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) VFN a 1. LF UK, Praha

Nespecifické střevní záněty (IBD) jsou skupinou zánětlivých onemocnění postihujících zažívací trakt. Zatímco předchozí část textu se věnovala problematice IBD od etiologie až po stanovení diagnózy, tato část se věnuje léčbě a komplikacím IBD. Terapie IBD by se měla řídit doporučenými postupy ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Cílem terapie je dosažení remise a její udržení. K tomu slouží v případě Crohnovy choroby (CD) nutriční intervence, dále farmakoterapie a v indikovaných případech chirurgické zákroky. Mezi možné komplikace CD patří zejména riziko tvorby stenóz a píštělí. U ulcerózní kolitidy je riziko rozvoje ASC (acute severe colitis) nebo toxického megakolonu.

**Klíčová slova:** nespecifické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, remise, relaps, léčba – dieta, medikace, operace, komplikace – stenózy, píštěle, acute severe colitis, toxické megakolon.

## Inflammatory bowel disease in children – part 2: treatment and complications

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory illnesses affecting the gastrointestinal tract. While the first part of this paper focused on IBD from aetiology to establishing the diagnosis, this part focuses on treatment and complications of IBD. Treatment should be guided by ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) guidelines. Treatment goals consist of reaching and maintaining remission. This can be achieved in case of Crohn's disease (CD) with nutritional intervention, in addition to pharmacotherapy and in certain indicated cases with surgical intervention. Stricture formations and fistulas are among possible CD complications. Ulcerative colitis is associated with risk of development of acute severe colitis (ASC) or toxic megacolon.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, remission, relapse, treatment – dietary, pharmacological, surgical, complications – strictures, fistulas, acute severe colitis, toxic megacolon.

## Terapie

V dnešní době se IBD považují za léčitelné, ale nevyлéčitelné. V první fázi terapie je zapotřebí dosáhnout tzv. remise, tj. období, kdy je pacient bez klinických a laboratorních známek onemocnění, a následně její udržení. Při recidivě zdravotních obtíží se hovoří o tzv. relapsu onemocnění.

## Crohnova choroba – indukce remise lumenální formy onemocnění

Dle poslední revize společných doporučených postupů ECCO-ESPGHAN (European

Crohn's and Colitis Organization a European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) (50) lze k indukci remise CD použít exkluzivní enterální výživu (EEN), kortikoidy nebo anti-TNF- $\alpha$ .

EEN spočívá v izolovaném příjmu tekuté polymerní enterální výživy po dobu 6–8 týdnů (50). Četné meta-analýzy prokázaly, že není statisticky významný rozdíl v úspěšnosti indukce remise CD v porovnání s kortikoidy (50). Byl však prokázán rozdíl v dosažení slizničního hojení v prospěch EEN (50). S ohledem na náročnost dodržování EEN je pravděpodobnější, že dětské pacienty přestanou tuto terapii dodr-

žovat v porovnání s kortikoidy (50). Nejčastější důvody ukončení EEN jsou chuťové vlastnosti enterální výživy a intolerance nazogastrické sondy (50). Mezi časté nežádoucí účinky EEN patří zvracení a průjemovitá stolice (50). Dalším rizikem je rozvoj tzv. refeeding syndromu při dlouhodobé malnutrici při pozdně stanovené diagnóze CD (50).

Při intoleranci EEN nebo nedostatečném terapeutickém efektu po 2–4 týdnech lze zvážit použití steroidů (50). Použití kortikoidů je asociováno se zvýšeným rizikem infekcí a tvorby břišních nebo pánevních abscesů (50). Pacienti vnímají zejména negativně

velký nárůst hmotnosti, nespavost a rozvoj Cushingoidního habitu (50).

Poslední revize doporučených postupů připouští použití anti-TNF- $\alpha$  v indukci remise u pacientů s vysokým rizikem rozvoje komplikovaného průběhu onemocnění. Anti-TNF- $\alpha$  používaná v souvislosti s CD, infliximab a adalimumab, jsou porovnatelně vysoce efektivní v dosažení klinické a endoskopické remise. Časné nasazení anti-TNF- $\alpha$  je asociováno s nižším rizikem rozvoje penetrující formy nemoci, ale nesnižuje riziko tvorby stenóz (50, 51). Použití anti-TNF- $\alpha$  v indukci remise by mělo být zváženo u dětí s těžkou růstovou retardací v době stanovení diagnózy nebo u pacientů, kteří po ukončení indukce EEN nebo steroidy nedosáhli klinické a laboratorní remise (50).

### Crohnova choroba – indukce remise fistulizující formy onemocnění

U pacientů s fistulizující perianální chorobou se doporučuje použití anti-TNF- $\alpha$  v induk-

ci a udržení remise onemocnění (50). Tato terapie by se měla použít současně s antibiotickou léčbou a/nebo chirurgickou intervencí (50). Za antibiotika volby se považují ciprofloxacín nebo metronidazol (50). Pacienti léčení anti-TNF- $\alpha$  současně se ciprofloxacinem mají ve studiích lepší výsledky než pacienti na monoterapii anti-TNF- $\alpha$  (50, 52).

### Crohnova choroba – udržení remise

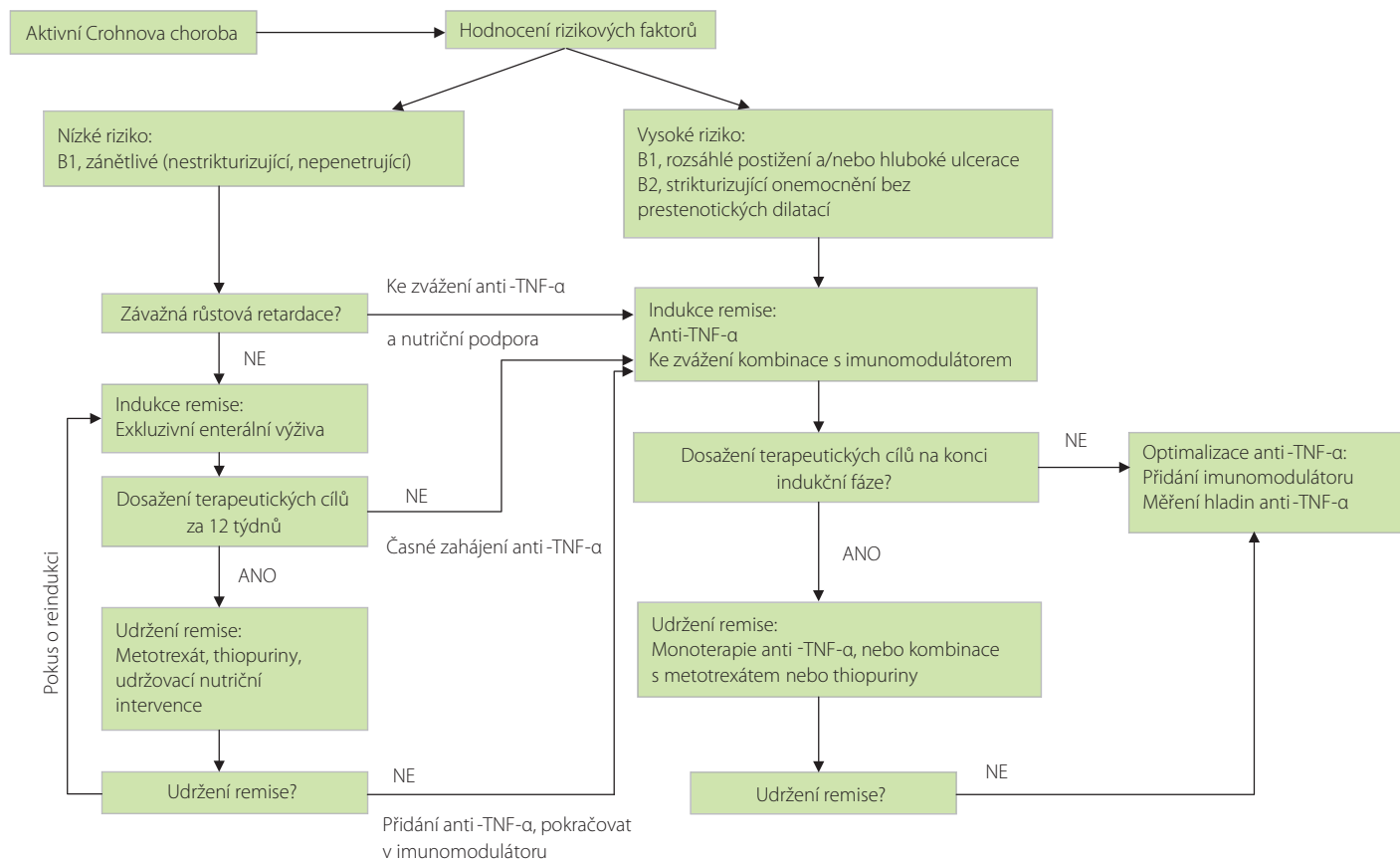
Dle recentní revize doporučených postupů (50) se metotrexát považuje za imunomodulátor volby v udržení remise nebo při selhání nebo intoleranci terapie thiopuriny. Mezi nejčastější nežádoucí účinky terapie metotrexátem patří nauzea, zvracení, elevace jaterních testů, bolesti hlavy, častější infekce a útlum kostní dřeně (50, 53).

U pacientů, kteří dosáhli remise onemocnění, lze používat thiopuriny (azathioprin nebo 6-merkaptopurin) k jejímu udržení (50). Thiopuriny mají v porovnání s metotrexátem vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků,

zejména pankreatitidy, leukopenie, nauzey a infekce (50). Hematotoxicity byla popsána u 2–14 % pacientů, zatímco pankreatitida v 7 % (50). Pankreatitida vzniká na idiosynkratickém podkladě v průběhu prvních týdnů od nasazení terapie thiopuriny a obvykle vyžaduje ukončení podávání (50). Před nasazením azathioprinu se doporučuje genotypizace TPMT (thiopurin S-metyltransferáza) k minimalizaci rizika rozvoje nežádoucích účinků (50). U tzv. pomalých a intermediárních metabolizérů je vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků a dávka azathioprinu by se měla náležitě redukovat (50). Doporučuje se také měření hladin metabolitů (6-TGN (6-Thioguanine nucleotides) a 6-MMP (6-methylmercaptapurine)) ke sledování adherence pacienta k terapii a optimalizaci suboptimálních dávek léku (50). Měření těchto metabolitů však není v ČR běžně dostupné.

Při nemožnosti dosažení nebo udržení remise při použití anti-TNF- $\alpha$  a současného podávání imunomodulátoru by se měla zvážet změna biologické léčby na ustekinumab nebo vedolizumab (50).

**Graf 1.** Zjednodušené terapeutické schéma Crohnovy choroby dle doporučených postupů ECCO-ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organization, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Převzato a graficky modifikováno z van Rhee PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohns Colitis. 2021;171-194.



Doporučený terapeutický postup dle ECCO-ESPGHAN – viz graf 1. Dávkování jednotlivých léků při IBD – viz tab 4.

### Crohnova choroba – jiné možné nutriční intervence

Níže uvedené terapeutické intervence vykazují slibné výsledky, ale dosud nejsou součástí oficiálních doporučení ECCO-ESPGHAN (50).

#### CDED (Crohn's disease exclusion diet)

CDED je dieta založená na vyloučení konkrétních potravin z jídelníčku pacienta (54). Potraviny se dělí na povinné, povolené a zakázané. Seznam povolených složek se rozšiřuje s délkou trvání diety, zatímco seznam zakázaných potravin se zmenšuje (54). CDED se dělí na tři fáze, přičemž první dvě fáze trvají každá

6 týdnů a trvání třetí fáze se odvíjí od ochoty pacienta v dietě pokračovat (54). V první fázi pochází 50 % kalorií z parciální enterální výživy (PEN – Partial Enteral Nutrition) a 50 % ze stravy, zatímco ve druhé fázi tvoří PEN jen 25 % kalorického příjmu a zbytek pochází ze stravy (54). Ve třetí fázi jsou dva volné dny, kdy má pacient značnou volnost ve své dietě, ostatní dny jsou identické s druhou fází (54).

Možný efekt CDED byl popsán v řadě observačních studií. V první z nich z roku 2014 (55), došlo u pacientů mezi 0. a 6. týdnem terapie ke statisticky významnému zlepšení HBI (Harvey-Bradshaw Index), PCDAI (Pediatric Crohn's disease activity index), CRP a FW. Tento pozitivní efekt trval i ve 12. týdnu, kdy došlo i ke statisticky významnému zlepšení hladiny albuminu (55). Jiná obser-

vační studie z roku 2017 poukázala na možnost opětovného získání odpovědi na biologickou terapii po její přechodné ztrátě po nasazení CDED s PEN (56). Randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) publikovaná v roce 2019 porovnávala účinnost EEN s CDED s PEN (54). Studie trvala 12 týdnů. Na konci 6. týdne byla remise srovnatelná v obou ramenech ale tolerance diety byla statisticky významně lepší v rameni CDED s PEN. Na konci 12. týdne byla dosažená a udržená remise statisticky významně lepší v prospěch ramene s CDED s PEN. Ke statisticky významnému poklesu FC došlo v 6. týdnu v obou ramenech ale po uvolnění diety po 6 týdnech EEN došlo k jeho vzestupu, zatímco pokles v rameni CDED s PEN byl přítomen i ve 12. týdnu.

**Tab. 4.** Doporučené dávky farmakoterapie při nespecifických střevních zánětech dle ECCO-ESPGHAN (European Crohn's and Colitis Organization, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).

Zpracováno dle van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2021;171–194; Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179–207; Turner D, Ruemmele FM, Orlansko-Meyer E, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):257–291.

Účinná látka	Dávkování
Prednison	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Při CD: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1,0–1,5 mg/kg/den, maximum 40–60 mg/den</li> </ul> </li> <li>■ Při UC: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1,0 mg/kg/den, maximum 40 mg/den</li> </ul> </li> </ul>
Budesonid (jen při mírné ileální formě CD)	Při hmotnosti > 40 kg 9 mg/den
Metotrexát	15 mg/m <sup>2</sup> 1× týdně s.c., maximum 25 mg/dávku
Thiopuriny:	
Azathioprin	2,0–2,5 mg/kg/den
6-merkaptopurin	1,0–1,5 mg/kg/den
Anti-TNF-α:	
Infliximab	5 mg/kg/dávku i.v.: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Indukční fáze: v 0., 2. a 6. týdnu</li> <li>■ Udržovací fáze: à 8 týdnů</li> <li>■ Při nutnosti intenzifikace: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zkrácení intervalu podávání na à 4–6 týdnů</li> <li>■ Zvýšení dávky až na 10 mg/kg/dávka</li> </ul> </li> </ul>
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Indukční fáze: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hmotnost &gt; 40 kg <ul style="list-style-type: none"> <li>0. týden: 160 mg/dávku s.c.</li> <li>2. týden: 80 mg/dávku s.c.</li> <li>4. týden: 40 mg/dávku s.c.</li> </ul> </li> <li>■ Hmotnost &lt; 40 kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>0. týden: 80 mg/dávku s.c.</li> <li>2. týden: 40 mg/dávku s.c.</li> <li>4. týden: 20 mg/dávku s.c.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>■ Udržovací fáze: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hmotnost &gt; 40 kg: 40 mg/dávku s.c., à 2 týdny</li> <li>■ Hmotnost &lt; 40 kg: 20 mg/dávku s.c., à 2 týdny</li> </ul> </li> <li>■ Při nutnosti intenzifikace: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aplikace 1× týdně</li> </ul> </li> </ul>
5-aminosalicyláty (jen při UC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mesalamin: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ P.o. 60–80 mg/kg/den, maximum 4,8 g/den</li> <li>■ P.r. 25 mg/kg/den, maximum 1 g/den</li> </ul> </li> <li>■ Sulfasalazin: 40–70 mg/kg/den, maximum 4 g/den</li> </ul>

CD – Crohnova choroba, UC – ulcerózní kolitida, s.c. – podkožní podání, p.o. – per orálně

### CD-TREAT (Crohn's disease treatment with eating diet)

Jedná se o personalizovanou dietu, která se podobá EEN odstraněním některých dietních složek, např. lepku a laktózy, a podáním zbylých nutričních komponent pomoci běžné stravy (58). Randomizovaná kontrolovaná studie prokázala dobrou toleranci této diety a vedla ke změnám ve složení střevní mikrobioty identických se změnami v souvislosti s EEN a k redukci střevního zánětu (58). U dětských pacientů měla tato dieta u 80 % probandů klinickou odpověď a v 60 % vedla k indukci remise a ke statisticky významnému poklesu FC (58). Tato studie obsahovala jen 5 dětských pacientů, a proto nelze její výsledky generalizovat (58). Jedná se ale o slibný koncept dietoterapie.

### Terapie UC

Za lékovou skupinu první volby při lehkých až středně těžkých formách UC se považují 5-aminosalicyláty (5-ASA), přičemž se kombinovaná terapie orální a rektální považuje za efektivnější než orální monoterapie (9). Rektální monoterapie by měla být vyhrazena pro lehké až středně těžké UC omezené na rektum (9). Závažné nežádoucí účinky 5-ASA jsou vzácné a zahrnují renální, pankreatické, plicní a kardiální komplikace (9). Intolerance 5-ASA může napodobovat akutní exacerbaci onemocnění, která po vysazení 5-ASA spontánně ustoupí a recidivuje po návratu 5-ASA do terapeutického schématu.

Za lék druhé volby při selhání terapie lehké až středně těžké UC pomoci 5-ASA se považují steroidy (9). Při těžkých formách UC by se kortikoidy měly podávat parenterálně (9). Orální steroidy druhé generace, kam se řadí beklometazon a budesonid, lze použít při mírné UC rezistentní na terapii 5-ASA (9). S ohledem na nežádoucí účinky dlouhodobého podávání by se kortikoidy neměly používat při udržování remise UC (9).

U dětí, u kterých se rozvinula kortikodependence nebo relabují častěji než 2× ročně,

by mělo být zahájeno podávání thiopurinů (9). Podobně jako u CD se doporučuje stanovení genotypu TPMT a měření hladin metabolitů azathioprinu (9). Při absenci terapeutické odpovědi na thiopuriny nebo jejich intoleranci lze zvážit podávání metotrexátu.

Při chronické aktivní nebo kortikodependentní UC, která neodpovídá dostatečně na 5-ASA a thiopuriny lze zvážit zahájení biologické léčby anti-TNF- $\alpha$ , preferenčně infliximabem. Při ztrátě terapeutické odpovědi na infliximab by se mělo zvážit podání adalimumabu nebo golimumabu (9). Při absenci odpovědi na infliximab lze zvážit podání vedolizumabu (9).

### Chirurgická terapie IBD

Chirurgické resekce u dětských pacientů s CD se vyhrazují pro případy, kdy je onemocnění rezistentní na biologickou léčbu anti-TNF- $\alpha$ , stenozy s preteotickými dilatacemi nebo fistulizující (50). Chirurgický zákrok není obvykle terapeutický a často dochází k rekurenci onemocnění (50). Riziko relapsu lze snížit profylaktickým podáváním farmakoterapie (50). Dle výsledků RCT u dospělé populace se zdá, že pooperační podávání anti-TNF- $\alpha$  snižuje riziko rekurence onemocnění v místě anastomózy (50, 58).

V případě UC se elektivní kolektomie vyhrazuje pro děti s aktivní nebo kortikodependentní formou onemocnění i přes adekvátní optimalizaci farmakoterapie. Kolektomie by měla být zvážena při přítomnosti dysplastických změn sliznice tlustého střeva (9). Chirurgické zákroky pro UC bývají trojdobé (9). V první době se provádí subtotalní kolektomie s vyšitím ileostomie, ve druhé době se provádí restorativní proktokolektomie s ileo-pouch-anaestomózou nebo ileorektální anastomózou a ve třetí době se zanořuje ileostomie (9).

### Komplikace IBD

Mezi komplikace CD patří sklon onemocnění k tvorbě píštělí, abscesů a stenóz (50).

Závažnou komplikací UC je tzv. acute severe colitis (ASC) (9, 59). Jedná se o emergentní stav, kdy je nutná okamžitá hospitalizace a po vyloučení infekce, zejména klostridiové, zahájení parenterálního podávání kortikosteroidů (59). Při nedostatečném efektu terapie by se měla doplnit sigmoidoskopie a zahájit terapie léky druhé linie (infliximab, takrolimus nebo cyklosporin) (59). Při nelepším stavu by se měla zvážit indikace kolektomie (59). Urgentní, ale vzácnou, život ohrožující komplikací ASC s vysokou úmrtností je tzv. toxické megakolon (59). Diagnózu toxického megakolon lze stanovit pomocí nativního RTG snímku břicha a měla by se ihned zvážit kolektomie (59). Pokus o konzervativní terapii lze provést pouze u stabilních pacientů a neměla by trvat déle než 24–72 hod. od stanovení diagnózy (59). Při selhání konzervativní terapie by se mělo přistoupit ke kolektomii (59). Ke stanovení diagnózy může také přispět sonografie břicha zkušeným sonografistou (59).

### Závěr a shrnutí do praxe

IBD jsou nespecifické střevní záněty a jejich incidence a prevalence v dětském věku jsou na vzestupu. Klinicky dominují bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem s/bez makroskopické příměsi krve, imperativní defekace, tenesmy, hubnutí a neprospívání. Při podezření na IBD by se měla, kromě podrobné anamnézy a fyzikálního vyšetření, provést základní laboratorní vyšetření a případně sonografie břicha. K definitivnímu stanovení diagnózy přispějí zejména endoskopická vyšetření s odběrem dostatečného počtu biopsií vzorků. Stanovení diagnózy, dispenzarizace a terapie dětí s IBD by se měla soustřeďovat do center s bohatými zkušenostmi s touto skupinou onemocnění.

*Tato článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN 64165/2012.*

### LITERATURA

1. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease (Updated 1.7.2021). In: StarPearls (Internet). Treasure Island (FL): StarPearls Publishing 2021.
2. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):820-842.
3. Thurgate LE, Lemberg DA, Da AS, et al. An Overview of Inflammatory Bowel Disease Unclassified in Children. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(3):97-103.
4. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207.
5. Benchimol EL, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-439.
6. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1424-1429.



7. Schwarz J, Sýkora J, Cvalínová D, et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):4090-4101.
8. Ghione S, Sarter H, Fumery M, et al. EPIMAD Group. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease [1988–2011]: a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:265-272.
9. Turner D, Ruemmele FM, Orlansko-Meyer E, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.
10. Van Limbergen J, Russel RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristic of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1114-1122.
11. Benchimol EI, Bernstein CN, Bittton A, et al. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120-1134.
12. Sartor R. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:390-407.
13. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088-1103.
14. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62:630-649.
15. Philpott DJ, Viala J. Towards and understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:555-568.
16. Wang MH, Achkar JP. Gene-environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:277-282.
17. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146:1489-1499.
18. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130:e794-e803.
19. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2925-2931.
20. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2016;6:19032. doi: 10.1038/srep19032.
21. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E. coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 2014;63(1):116-124. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304119.
22. Ananthakrishnan AN, Khalil IH, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-977. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
23. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Depleted Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
24. Wagner SJ, Schmidt A, Effenberger MJ, et al. Semisynthetic diet ameliorates Crohn's disease-like ileitis in TNFARE/WT mice through antigen-independent mechanisms of gluten. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1285-1294.
25. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519(7541):92-96. doi: 10.1038/nature14232.
26. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66(8):1414-1427. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313099.
27. Nickerson KP, Chanin R, McDonald C. Dysregulation of intestinal anti-microbial defense by the dietary additive, maltodextrin. *Gut Microbes*. 2015;6(1):78-83. doi: 10.1371/journal.pone.0101789.
28. Nickerson KP, Homer CR, Kessler SP, et al. The dietary polysaccharide maltodextrin promotes *Salmonella* survival and mucosal colonization in mice. *PLoS One*. 2014;9(7):e101789. doi: 10.1371/journal.pone.0101789.
29. Fahoum L, Moscovici A, David S, et al. Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Mol Nutr Food Res*. 2017;161(3). doi: 10.1002/mnfr.201600545.
30. Diefenbach KA, Breuer CK, et al. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-3212.
31. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, et al. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331-338.
32. Jang H-J, Kang B, Choe B-H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4-15.
33. Stawarski A, Iwańczak B, Krzesiek E, et al. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkuri Lekarski*. 2006;20(115):22-25.
34. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):140-145.
35. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:2083.
36. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.
37. Eriksson C, Hendriksson I, Brus O, et al. Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(6):638-645.
38. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics*. 2007;119(1):e193-199.
39. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):69-71.
40. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):414-420.
41. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):262-272.
42. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-1119.
43. de Bie CL, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(3):374-380.
44. Kovacs M, Muller KE, Arato A, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis*. 2021;6(1):86-94.
45. Paerregaard A. What does the IBD patient hide in the upper gastrointestinal tract? *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1101-1104.
46. Goodsall TM, Nguyen TM, Parker CE, et al. Systematic Review: Gastrointestinal Ultrasound Scoring Indices for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):125-142.
47. Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systemic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:280-286.
48. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2218-2222.
49. Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P, et al. The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. *Gut*. 2009;58:1467-1472.
50. van Rheeën PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021;171-194.
51. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389:1710-1718.
52. Khan KJ, Ullman TA, Ford C, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661-673.
53. Scherckenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the management of Crohn's disease in children. *Ann Pharmacother*. 2016;50:60-69.
54. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):440-450.e8.
55. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial Enteral Nutrition with a Crohn's Disease Exclusion Diet is Effective for Induction of Remission in Children and Young Adults with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1353-1360.
56. Sigall-Boneh R, Sarbagili Shabat CS, Yanai H, et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11(10):1205-1212.
57. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1354-1367.e6.
58. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. PREVENT Study Group. Infliximab reduces endoscopis, but not clinical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology*. 2016;150:1568-1578.
59. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. 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.