

儿童克罗恩病内科治疗的ECCO/ESPGHAN共识指南

F.M. Ruemmele^{a,b,c,*}, G. Veres^{d,1}, K.L. Kolho^{e,1}, A. Griffiths^{f,1}, A. Levine^{g,1}, J.C. Escher^{h,1}, J. Amil Dias^{i,1}, A. Barabino^{j,1}, C.P. Braegger^{k,1}, J. Bronsky^{l,1}, S. Buderus^{m,1}, J. Mart ín-de-Carpi^{n,1}, L. De Ridder^{o,1}, U.L. Fagerberg^{p,1}, J.P. Hugot^{q,r,1}, J. Kierkus^{s,1}, S. Kolacek^{t,1}, S. Koletzko^{u,1}, P. Lionetti^{v,1}, E. Miele^{w,1}, V.M. Navas López^{x,1}, A. Paerregaard^{y,1}, R.K. Russell^{z,1}, D.E. Serban^{aa,1}, R. Shaoul^{ab,1}, P. Van Rhee^{ac,1}, G. Veereman^{ad,1}, B. Weiss^{ae,1}, D. Wilson^{af,1}, A. Dignass^{ai,1}, A. Eliakim^{aj,1}, H. Winter^{ag,1}, D. Turner^{ah,1}

^a Department of Paediatric Gastroenterology, APHP Hôpital Necker Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75015 Paris, France

^b Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité 2 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

^c INSERM U989, Institut IMAGINE, 24 Bd Montparnasse, 75015 Paris, France

^d Department of Paediatrics I, Semmelweis University, Bóky János str. 53, 1083 Budapest, Hungary

^e Department of Gastroenterology, Helsinki University Hospital for Children and Adolescents, Stenbäckinkatu 11, P.O. Box 281, 00290 Helsinki, Finland

^f Department of Paediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, M5G 1X8 Toronto, ON, Canada

^g Paediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Tel Aviv University, Edith Wolfson Medical Center, 62 HaLohamim Street, 58100 Holon, Israel

^h Department of Paediatric Gastroenterology, Erasmus Medical Center, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, Netherlands

ⁱ Unit of Paediatric Gastroenterology, Hospital S. João, A Hernani Monteiro, 4202-451, Porto, Portugal

^j Gastroenterology and Endoscopy Unit, Istituto G. Gaslini, Via G. Gaslini 5, 16148 Genoa, Italy

^k Division of Gastroenterology and Nutrition, and Children's Research Center, University Children's Hospital Zurich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zurich, Switzerland

^l Department of Pediatrics, University Hospital Motol, Uvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic

^m Department of Paediatrics, St. Marien Hospital, Robert-Koch-Str.1, 53115 Bonn, Germany

ⁿ Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Hospital Sant Joan de Déu, Paseo Sant Joan de Déu 2, 08950 Barcelona, Spain

^o Department of Paediatric Gastroenterology, Erasmus Medical Center, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, Netherlands

^p Department of Pediatrics, Centre for Clinical Research, Entrance 29, Västermanland Hospital, 72189 Västerås/Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^q Department of Gastroenterology and Nutrition, Hôpital Robert Debré 48 Bd Séurier, APHP, 75019 Paris, France

^r Université Paris-Diderot Sorbonne Paris-Cité 75018 Paris France

^s Department of Gastroenterology, Hepatology and Feeding Disorders, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Ul. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warsaw, Poland

^t Department of Paediatric Gastroenterology, Children's Hospital, University of Zagreb Medical School, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Croatia

^u Department of Paediatric Gastroenterology, Dr. von Hauner Children's Hospital, Lindwurmstr. 4, 80337 Munich, Germany

^v Department of Gastroenterology and Nutrition, Meyer Children's Hospital, Viale Gaetano Pieraccini 24, 50139 Florence, Italy

^w Department of Translational Medical Science, Section of Paediatrics, University of Naples "Federico II", Via S. Pansini, 5, 80131 Naples, Italy

^x Paediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Hospital Materno Infantil, Avda. Arroyo de los Ángeles s/n, 29009 Málaga, Spain

^y Department of Paediatrics 460, Hvidovre University Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre, Denmark

z Department of Paediatric Gastroenterology, Yorkhill Hospital, Dalnair Street, Glasgow G3 8SJ, United Kingdom

aa 2nd Department of Paediatrics, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Emergency Children's Hospital, Crisan nr. 5, 400177 Cluj-Napoca, Romania

ab Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Rambam Health Care Campus Rappaport Faculty Of Medicine, 6 Ha'alya Street, P.O. Box 9602, 31096 Haifa, Israel

ac Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University Medical Center Groningen, P.O. Box 30001, 9700 RB Groningen, Netherlands

ad Department of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's University Hospital, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

ae Paediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, 52625 Tel Hashomer, Israel

af Child Life and Health, Paediatric Gastroenterology, Royal Hospital for Sick Children, 9 Sciennes Road, Edinburgh EH9 1LF, United Kingdom

ag Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Mass General Hospital for Children, 175 Cambridge Street, 02114 Boston, United States

ah Pediatric Gastroenterology Unit, Shaare Zedek Medical Center, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

ai Department of Medicine I, Agaplesion Markus Hospital, Wilhelm-Epstein-Str. 4, 60431 Frankfurt/Main, Germany

aj 33-Gastroenterology, Sheba Medical Center, 52621 Tel Hashomer, Israel

关键词： 儿科； 克罗恩病； 指南； 医学治疗

摘要

儿童和青少年克罗恩病（CD）患者的病程通常比成年患者更加复杂。此外，CD对患者生长发育、青春期和情感发育的潜在影响也特别需要对幼年起病的CD患者有特殊管理策略。为制定第一个循证且由共识驱动的幼年起病CD指南，欧洲克罗恩病和结肠炎组织和欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会在内部公开召集了33名IBD专家组成了一个专家组。目的是在全面回顾现有证据的基础上制定儿童和青少年CD治疗和长期管理的指南，依据不同的临床情况作出获益-风险分析以采取个体化的治疗方案。对尚未完全发育的儿童和青少年，全肠内营养（EEN）是首选诱导治疗，因其具有卓越的安全性，优于糖皮质激素，同样能诱导缓解。幼年起病CD的大部分患者需要以免疫调节剂为基础的维持治疗。专家们讨论有几个因素可能预示着不良疾病预后（如严重肛周瘘管病、严重狭窄/穿透性疾病、严重发育迟缓、全肠道疾病、充分诱导治疗后仍持续严重的疾病），可能需要采取一种以抗TNF为基础的降阶梯治疗方法。本指南旨在为关注儿童和青少年CD患者的（儿科）胃肠病学家提供实用的（尽量基于证据）解决方案；它们不代表准则或法律标准，因为还存在有许多不同的临床情况需要采用指南未涵盖或与此不同的治疗策略。

1. 引言

儿童克罗恩病(CD)的发病率在全世界

范围内持续上升, 每 100,000 人中有 2.5 至 11.4 例¹, 估计患病率为 58/100,000²。幼年起病 CD 受遗传因素影响更大, 因此比成年患者更容易在家族内多次出现^{3,4}。儿童期是身体动态变化的时期, 骨骼生长和发育伴随着情感成熟。儿童炎症性肠病 (IBD) 病变更广泛, 伴随着更具侵袭性的疾病进程, 包括病情更倾向于扩展以及早期的免疫调控⁵⁻⁷。

儿童发展为复杂 CD (如瘻管或狭窄性疾病) 的累计风险与成年患者相似, 但由于起病较早, 儿童更可能在成年早期就已经进行了手术。到 30 岁时, 幼年起病和成年起病患者的手术切除风险分别是 48 ± 5% 和 14 ± 2%⁷。在临床试验中, 新开发的药物可能改变疾病的自然病程, 但会增加成本和毒性。循证共识声明可以为医师管理这类脆弱又复杂的患者提供指导。

本指南的目的在于, 通过全面回顾现有证据, 为儿童和青少年 CD 患者的治疗和长期管理提供技术指导, 同时根据风险和获益使治疗个体化。本指南旨在帮助和支持那些有儿童和青少年疾病管理经验的 (儿科) 胃肠病学专家。

1.1 共识/指南制定策略

本指南由来自欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会 (ESPGHAN) 和欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO) 的儿科 IBD 专家组成的国际工作组进行准备, 随后公开召集协会成员组成指南制定小组 (GDG)。总共有 25 个主题被分配给 5 个工作组, 这样每个主题至少有 2 个作者负责, 他们也对相关文献进行了系统回顾。

所用数据库包括 Medline-PubMed, Pre medline, Embase 和 Cochrane Library, 使用与临床问题相关的适当检索策略 (详情备索); 检索截止日期是 2013 年 6 月 30 日。尽管没有对所纳入的研究进行正式的质量评价, 但会议期间讨论了这部分内容。根据牛津循证医学中心 2011 年证据水平

标准

(http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf) 对证据水平进行评分。本指南对于疗效和安全性的短期和长期预后数据给予了特别的关注。

所有成员在两次面对面会议中当面进行了沟通, 并通过电子邮件 (采用修正的 Delphi 法) 和互动电子平台进行了反复的沟通。

存在争议或缺乏证据的推荐由专家共识确定。专家组对所有推荐进行了投票, 只有支持率达到 ≥80% 的推荐才会被指南接受。ECCO 所属国家的代表以及 ESPGHAN 理事会成员担任外部评审, 并为指南终稿的完成做出了重要贡献。

1.2 发布与更新

本指南将使用英文发表并发布在 ESPGHAN 和 ECCO 的网站上。同时将会提供有助于指南使用 (即治疗路径) 的工具以及补充列表。指南编写专家将会把本指南提供给各自国家的学会, 并适时进行翻译。本指南计划每 3-4 年由 ECCO/ESPGHAN IBD 儿科工作组进行更新。工作组将会对指南的实用性和影响力进行评估, 以便于对指南进行更新。

1.3 治疗目标

传统上儿童 CD 的治疗目的一直都是缓解症状, 有利于生长发育, 提高生活质量, 同时尽量降低毒性。“实现黏膜愈合有可能改变疾病的自然病程并减少手术的需求”这一观念使得“深度缓解” (也就是黏膜愈合) 成为人们关注的焦点, “深度缓解”已经成为人们期望实现的治疗目标。早期使用生物制剂和免疫调节剂治疗可以提高成人患者的黏膜愈合率以及临床缓解率⁸⁻¹⁰, 并且首次出现了儿童 CD 患者方面的证据¹¹。在法国的 GETAID 对比研究中, 51 名成年 CD 患者被纳入分析, 使用甲氨蝶呤 (MTX)、硫唑嘌呤 (AZA) 和英

夫利西单抗 (IFX) 的患者实现黏膜愈合的比例分别为2/18 (11%)、9/18 (50%) 和9/15 (60%)¹²。对于成年CD患者, 在疾病早期使用IFX诱导完全的黏膜愈合可预测持续性的临床缓解和无激素缓解¹³。

然而, 对于缓解期患者采用达标治疗策略的风险和获益仍然存在争议, 而且推荐对低风险患者进行升级药物治疗来实现这一目标, 以及选择何种病人进行早期高强度免疫治疗的问题, 其证据仍然难以确定。此外, 黏膜愈合所必须达到的程度以及跨黏膜愈合所必须达到的深度仍未明确。基于儿童磁共振成像 (MRI) 结果的炎症和损伤评分系统正处于开发阶段, 该系统类似于成人CD的MaRIA和Lemann评分系统, 将会用于评估多种指标, 而不仅限于评价黏膜愈合^{14, 15}。

黏膜愈合的非侵入性生物标记物如粪便钙卫蛋白对于儿童患者监测肠道炎症的消除与复发非常有用¹⁶, 但用于提示需要改变治疗策略的不同情况下的临界值仍然有待确认。

生活质量的改善是CD管理的另一个重要结局, 对于儿童而言尤为重要, 而通常生活质量 (QoL) 会随着疾病炎症情况的控制而得到改善。线性生长障碍是青春期前儿童CD患者独有的特征, 主要是由慢性炎症造成的结果¹⁷。骨量会在青春期后期达到峰值, 并作为一生的“骨质库”, 儿童CD患者的峰值骨量会下降近一半, 营养不良的患者尤为明显¹⁸。生长发育和骨密度恢复可以作为儿童患者疾病控制与治疗成功的标志, 但是即使很早就接受免疫调节剂和生物制剂治疗, 也很难实现这一目标¹⁹。炎症控制失败以及线性生长和骨健康监测不力可能导致儿童无法达到本来的生长预期, 同时会增加骨折的发生风险。

尽管有很多论据支持早期使用免疫调节剂和生物制剂治疗以诱导黏膜愈合^{20, 21}, 但最适合接受治疗的患者, 即具有预后不良的高风险患者的选择, 必须要依据预测性因素进行。对于成年患者, 这些因素包括年龄低于40岁、病变广泛、肛周病

变、吸烟以及使用糖皮质激素²²。诊断或复发时出现深度溃疡也可能是风险因素²³, 但尚未被其他研究证实。大型队列研究GETAID研究表明, 较低年龄、上消化道及直肠受累 (不包括结肠和回肠)、以及穿透性疾病是影响15年后疾病状态的不良预后因素, 而接受高等教育是一个保护性因素²⁴。前面提到的因素大多不适用于儿童, 而年龄本身就可以将儿童置于高风险组。此外, 吸烟对于大部分儿童并不适用, 并且很多存在广泛性疾病或上消化道受累的儿童通常会使用EEN治疗。

ESPGHAN的波尔图IBD工作组正在进行的研究, 以及美国克罗恩病与结肠炎基金所支持的RISK研究都旨在确定适用于儿童的更加精确的预测工具。在这些研究得出结果之前, 可以考虑将以下因素作为预后不良的可能预测因素:

- 内镜检出深度结肠溃疡
- 使用充分诱导治疗后仍持续的严重疾病
- 病变广泛 (全肠道)
- 明显的生长发育迟缓 > -2.5 (身高Z评分为 -2.5)
- 严重的骨质疏松
- 起病时为狭窄性及穿透性疾病 (疾病行为分型为B2及/或B3^{25, 26})
- 严重的肛周疾病

这些不良结局的提示性因素可以优化治疗, 有助于合理使用能够改变疾病自然病程的治疗, 包括免疫调节剂、生物制剂以及适时的手术切除。存在的不良预后因素越多、情况越严重, 那么不良结局的可能性就越大, 这是一个较为合理的推测。不同研究发现的预测因素存在明显差别, 使得目前还无法明确需要加强治疗的预测因素的量化标准。然而, 临床医生应该将前文提及的预测性因素作为一个整体来考虑, 同时结合整个临床背景来进行个体化的治疗。

2. 诱导缓解

2.1 营养治疗

推荐 1

推荐使用全肠内营养(EEN)作为儿童活动性肠内CD患者的一线治疗来诱导缓解[证据水平1级;EL1]支持率96%

推荐 2

不应使用部分肠内营养来诱导缓解[EL2]支持率100%

实践要点:

1. 为了促进黏膜愈合、恢复骨矿物质密度以及改善生长发育,与糖皮质激素相比,更推荐使用EEN来治疗所有患有炎症性肠腔内病变(包括结肠受累)的儿童患者。然而,对于严重的孤立性克罗恩全结肠炎,并没有相关EEN疗效的可靠数据。此外也没有证据支持使用EEN治疗孤立性的口腔或肛周疾病
2. EEN作为诱导治疗的持续时间通常为6-8周
3. 营养物质须经口服使用并采用全蛋白配方。仅当存在特定适应症时(即牛奶蛋白过敏)才应使用要素营养。当口服摄入营养不足时可使用鼻胃管,但要根据患者不同的治疗方案而平衡各自的生活质量与身体意象
4. 若使用EEN治疗2周内没出现临床应答,则应考虑其他治疗方案
5. 尚无证据支持在EEN结束后便重新开始正常饮食。共识小组建议在降低营养配方总量的同时逐渐恢复正常饮食,配方总量可每2-3天减量一次,并在2-3周内停用。

2.1.1 EEN的疗效

迄今为止尚无针对儿童CD患者的随机对照试验(RCT研究)将使用液体配方营养的EEN与安慰剂进行对照,但是有几项RCT研究^s将EEN与标准治疗进行对比。三项荟萃分析对这些研究进行了总结,得出EEN治疗儿童CD总体联合缓解率为73%(相对风险(RR)为0.95,95%置信区间(CI)为0.67-1.34²⁸以及RR 0.97,95% CI 0.7-1.4²⁹)。在最新的一项荟萃分析中,7项RCT研究(两项非同行评审的研究)被

纳入分析,总计包括204名研究对象(100名在糖皮质激素组,104名在肠道内营养组,年龄4-18.6岁),分析对比了要素营养³⁰⁻³²、半要素营养^{33,34}或大分子聚合物液体饮食^{35,36}与激素治疗的疗效。不同研究在治疗时间(变化范围3-10周)、疾病部位与患病时间(新发或复发疾病)、联用治疗等方面存在明显的异质性。但该分析所得出的总体结论为,对于儿童CD患者,使用EEN诱导缓解的疗效与糖皮质激素相同^{28,29}。在那之后又有一项针对儿童的RCT研究³⁷以及多项不同类型的开放性研究^{38,39}被发表。绝大多数已发表的研究支持CD患者使用EEN诱导缓解,开始EEN几天内便可观察到临床和生化指标的应答^{40,41}。两项包含超过100名患者的大型单中心队列研究独立确认了EEN的治疗有效率接近80%^{42,43}。一项RCT研究显示EEN治疗的缓解率优于部分肠内营养,所采用的评价指标是治疗第6周的儿童克罗恩病活动指数(PCDAI),结果分别为10/24[42%]和4/26[15%], $p = 0.035$ ⁴⁴。

2.1.2 治疗方式

在多项RCT研究^s^{37,45-47}研究、开放性儿童研究⁴⁸以及成人试验的荟萃分析²⁷中,蛋白质的膳食来源(即大分子聚合物或要素配方)似乎并不影响治疗的效果。此外,聚合物喂养耐受性更好、更加经济划算、更少需要使用鼻胃管饲喂^{43,48}。口服EEN可能与连续性的鼻胃管饲喂一样有效⁴³。另外,尽管EEN已被证明能够提高儿童CD患者的生活质量^{49,50},使用鼻胃管可能降低部分患者的获益⁵⁰。鉴于这些原因,患者最初应使用口服大分子聚合物配方的营养物质,只有在无法实现充足的能量摄入时(接近每日所需热量的120%)才使用鼻胃管⁵¹。尚无对照性研究证明EEN治疗较好的或最佳的持续时间是多久,但在临床研究中治疗时间的变化范围是2-12周,而6-8周是最常采用的时间⁵²。

2.1.3 对于不同疾病部位与疾病行为的疗效

历史上人们认为EEN对于小肠疾病患者更有效，因为有研究显示回肠和结肠黏膜的愈合率存在差异^{53,54}；然而，许多其他研究以及Cochrane荟萃分析都支持使用EEN作为诱导缓解方案治疗所有肠内病变的患者，不论炎症发生在哪里。在专门评估孤立性结肠疾病患者的研究中，并未发现与疾病部位相关的缓解率的差异^{27,42,43,55,56}。此外，这些研究纳入了各种各样的结肠受累的患者，对于孤立性严重克罗恩性结肠炎，EEN是否也像糖皮质激素一样有效这一问题无法得到确认。迄今为止尚无数据支持使用EEN治疗活动性关节炎、其他肠外病变或者穿透性疾病。

2.1.4 EEN与黏膜愈合

在6项研究中使用EEN治疗的儿童患者黏膜愈合率的范围为19%–75%^{36,43,49,53,57,58}。不同研究中黏膜愈合的定义不同，所以无法对这些结果进行总结。唯一一项RCT研究使用黏膜愈合的改善作为治疗结局，对比了EEN与糖皮质激素的疗效，结果显示治疗10周后EEN的疗效明显更好，改善率分别为74%和33%³⁶。文献中有关EEN治疗后缓解持续时间的数据存在争议，部分研究显示与糖皮质激素治疗相比，EEN治疗后至复发的时间较短^{30,32}，而其他一些研究表明EEN治疗的结果较长⁵⁷。EEN治疗后10个月，有39%的患者复发⁵³。在最近的一项病例系列研究中，经过EEN治疗6周后，有三分之一的患者缓解状态维持了2年⁵⁹，使用大分子聚合物饮食治疗的患者至复发的平均天数为162(范围：53–301天)³⁷。

2.2 糖皮质激素

推荐 3

推荐使用口服糖皮质激素作为不适合EEN的儿童中重度肠内活动性病变CD患者的缓解诱导方案[EL2(儿童)，EL1(成人)]支持率96%

推荐 4

对于轻中度回盲部CD儿童患者，可以使用布地奈德代替全身糖皮质激素来诱导缓解[EL2(儿童)，EL2(成人)]支持率

96%

推荐 5

不应使用糖皮质激素作为维持治疗(EL4)支持率100%

实践要点：

1. 儿童活动性CD患者口服泼尼松/泼尼松龙(或等效药物)的推荐剂量(大多数儿童)为1 mg/kg(最高为40 mg/天)，每天一次。若疗效不满意，则可以考虑将剂量增加至1.5 mg/kg，最高剂量为每天60 mg
2. 口服糖皮质激素治疗失败后，部分患者使用静脉给药可能有效
3. 对于儿童患者的诱导缓解，布地奈德的初始剂量为9 mg，治疗最初的4周内可使用的剂量为不超过12 mg。布地奈德的剂量可在10–12周内逐渐减少
4. 儿童UC指南中采用的激素减量方案也可用于CD患者(表1)；本表的主要依据为治疗惯例和专家共识

2.2.1 糖皮质激素的疗效

由于很少有关于儿童IBD患者使用糖皮质激素的研究，所以儿童患者的治疗策略主要是由成人的治疗经验外推而来^{39,61}。两项儿童RCT研究^{62,63}研究对比了泼尼松和布地奈德的疗效，另一项研究⁶⁴对比了泼尼松与泼尼松龙加6-巯基嘌呤(MP)治疗新诊断的儿童CD患者的疗效。此外，儿童IBD登记和一般人群研究提供了额外的数据。在RCT研究⁶²中，儿童使用泼尼松治疗的30天缓解率范围是57%⁶³–79%⁶⁴，而在一般人群研究中这一比例为62%⁶⁵。这些研究采用了在8⁶²到12⁶⁴周内减少剂量的治疗策略。在临床实践中，糖皮质激素的初始剂量与减量并无统一标准，主要根据医生的经验来确定^{39,60,66}。早晨一次服用全剂量的激素可以减轻其对于生长发育的不良抑制⁶⁷。静脉使用糖皮质激素仅限于严重的活动性疾病^{68,69,69}。

2.2.2 糖皮质激素与黏膜愈合

临床应答与内镜下改善并不相关，并且只有两项研究表明儿童CD患者使用糖

皮质激素治疗可实现内镜下应答：Berni Canani⁵⁷的研究表明经过8周治疗，4/10的患者出现内镜下改善但无人黏膜愈合；Borrelli等人³⁶的研究显示使用糖皮质激素治疗后第10周有6/18(33%)的患者出现黏膜部分愈合。类似地，在成人患者中，使用糖皮质激素治疗并实现临床缓解的CD患者，第7周和第9周的黏膜愈合率分别为25%和29%^{70,71}。在一项1年的维持治疗研究中，单用布地奈德实现的完全或接近完全内镜下愈合的比例为24%，而使用硫唑嘌呤治疗的患者为83%⁷²。

2.2.3 治疗方式及不同病变部位或疾病行为的疗效

与成人患者一样，儿童患者对于糖皮质激素的应答情况并不取决于疾病的表型或部位^{65,73-75}。然而对于中低活动度的回肠病变(或升结肠病变)，可使用布地奈德作为泼尼松的替代治疗^{63,76,62,77,78}。口服布地奈德的两种剂型，即pH依赖剂型(Budenofalk®)与回肠控释剂型(Entocort®)都具有很高的局部激素活性以及很低的系统生物利用度(10%)^{79,78}。Levine⁶³的研究纳入了结肠炎症发生在近端肝曲部位的患者，在两项儿童研究中第8周诱导缓解成功率分别为42%⁶³和55%⁶²，疗效明显低于泼尼松，但副作用较少。在

表 1. 诱导治疗阶段的激素减量

第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7周	第8周	第9周	第10周	第11周
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12.5	10	7.5	5	2.5	0
15	15	15	12.5	10	10	7.5	7.5	5	2.5	0

一项随访研究中，Levine等⁸⁰报告指出12 mg剂量与标准的9 mg剂量组相比，第7周的缓解率和应答率更高(分别为66%和74% vs. 42%和51%)。在远端结肠疾病中，可以像成人患者一样使用含激素的灌肠剂⁸¹。对于较小的患者，布地奈德的剂量不应根据年龄和体重进行调整。

对于口服糖皮质激素的减量并没有证据支持的指南，但通常在实践中会在初始的2-4周诱导期结束后^{62,75}每隔7-10天减少一次剂量^{64,60}。不推荐使用糖皮质激素

来维持缓解，对于激素依赖性患者必须使用节制激素的治疗策略。

2.2.4 激素的安全性与副作用

就激素的副作用而言，最早会在开始治疗一周后就出现肾上腺抑制⁸²。不良反应的风险与剂量和治疗时间相关⁸³，但不同个体对于治疗的敏感性差异巨大。与泼尼松相比，使用布地奈德治疗的儿童副作用发生率较低，但并非毫无副作用^{63,62}。遗憾的是，目前尚无能够预测不良反应发生风险的生物标记物^{84,85,66,86}。儿童CD患者使用糖皮质激素治疗的一个重要问题是生长发育迟缓。无论何时都应尽可能选择无激素或低激素的治疗策略。

2.3 抗生素

推荐 6

推荐使用甲硝唑或环丙沙星等抗生素治疗肛周瘻管性疾病[EL3(儿童)EL1(成人)]支持率80%

推荐7

对于更加严重的肛周瘻管性疾病，应使用抗生素作为辅助治疗(EL3)支持率88%

实践要点:

1. 对于肛周疾病，以甲硝唑/环丙沙星为基础的治疗方案短期疗效较好，可用

于桥接免疫抑制药物治疗

2. 甲硝唑的每日常用剂量为10-20 mg/kg，环丙沙星为20 mg/kg
3. 对于轻中度肠内炎症的儿童CD患者，阿奇霉素与利福昔明可能有助于诱导缓解
4. 没有证据支持推荐使用抗分支杆菌类抗生素

2.3.1 抗生素的疗效

2.3.1.1. 穿透性病变 评价抗生素治

疗活动性肛周CD的首个安慰剂对照试验结果显示,在第10周,使用环丙沙星、甲硝唑、安慰剂治疗的患者中分别有3/10、0/8、1/7名出现缓解(所有瘻管均闭合)($P=0.41$)⁸⁷。一项纳入三项试验共计123名伴肛周瘻管的成人CD患者的荟萃分析⁸⁸显示使用环丙沙星或甲硝唑可以显著减少瘻管渗液($RR = 0.8$; $95\% CI = 0.66-0.98$);需要治疗的人数为5($95\% CI = 3-20$)。迄今为止尚无儿童试验。

CD患者的腹部脓肿使用抗生素单药治疗可能是一个不错的选择,对于小型脓肿,尤其是那些不伴有瘻管以及未经免疫调节剂治疗的患者疗效较好。对于其他患者,手术可以带来更好的结果,而经皮引流可以使一部分患者不必进行手术。Bermejo等⁸⁹分析了128名伴腹部脓肿的成人CD患者的数据,1年有效率最高的治疗为手术治疗(91%),而相对应地单用抗生素治疗以及抗生素联合经皮引流的有效率分别为63%和30%。与初始抗生素治疗失败相关的因素包括诊断时使用免疫调节剂($OR: 8.45$; $95\% CI 1.16 - 61.5$; $P = 0.03$)、瘻管($OR 5.43$; $95\% CI 1.18 - 24.8$; $P = 0.02$)以及脓肿大小($OR 1.65$; $95\% CI 1.07 - 2.54$; $P = 0.02$)。

2.3.1.2. 肠内病变 遗憾的是,目前尚无关于抗生素控制CD患者肠内炎症的疗效的儿童RCTs研究。在成人研究中,一项交叉试验⁹⁰显示对于78名活动性肠内病变的成人CD患者,甲硝唑与柳氮磺胺吡啶相比并无临床获益(各组缓解率均为25%)。类似地在一项6周的RCT⁹¹研究中环丙沙星(缓解率56%)与美沙拉嗪疗效相当(55%)。一项安慰剂对照试验研究了抗鸟型副结核分枝杆菌(MAP)鸡尾酒方案(克拉霉素+利福布汀+氯苯吩嗪 vs. 安慰剂联合激素减量方案)治疗213名成人CD患者的疗效,结果显示抗生素组(66%)与安慰剂组(50%)相比存在显著差异($P=.02$)。然而在维持治疗阶段,抗生素组与安慰剂组第1年复发率为39% vs. 56%,第2年复发率为26% vs. 43%,第3年为59% vs. 50%。一项

纳入6项抗分支杆菌治疗相关研究的荟萃分析显示,其中2项使用糖皮质激素诱导缓解的试验影响了疾病病程⁹²。尽管一项荟萃分析显示长期使用硝基咪唑或氯苯吩嗪治疗对于CD患者维持缓解有一定帮助⁹³,但是艰难梭菌感染的风险、细菌耐药性的形成以及治疗副作用限制了这类药物的长期使用。

在最近的一项针对活动性CD的系统回顾与荟萃分析中,共有10项RCTs(1160名患者)被纳入分析⁸⁸。结果显示抗生素的疗效显著优于安慰剂(未缓解的活动性CD的 $RR=0.85$; $95\% CI 0.73 - 0.99$, $P = 0.03$)。研究使用了不同的抗生素(抗结核治疗、大环内酯类、氟喹诺酮类、硝基咪唑类、利福昔明),用药方式为单用或联用。利福霉素衍生物单用或与其他抗生素联合用于活动性CD的诱导缓解疗效显著⁸⁸。

对于儿童患者,Levine和Turner回顾性分析了32名活动性CD儿童患者使用相同的阿奇霉素与甲硝唑联合方案治疗8周的结果。使用阿奇霉素是因为它可以诱导凋亡(Bcl-xL的下调节)并且具有抵抗生物膜及细胞内细菌的疗效。阿奇霉素与甲硝唑联合使用时的用药剂量为7.5-10 mg/kg,每天1次(最大剂量:500 mg),前4周内每周连续5天用药,之后4周每周用药3次。经过8周的治疗,21/32(66%)名患者达到临床完全缓解,其中54%的患者C反应蛋白(CRP)恢复正常。病情较轻的患者疗效较好。一项针对23名IBD儿童患者(12名CD)的回顾性报告显示,使用利福昔明10-30 mg/kg治疗4周可以改善12名(60%)患者的症状⁹⁵。

3. 维持治疗

3.1 硫嘌呤类

推荐 8

推荐使用硫嘌呤类(硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤)作为无激素缓解期的维持治疗选择,用于治疗存在不良疾病结局风险的儿童患者[(EL2(儿童)EL1(成人))]支持率96%

推荐 9

不推荐单独使用硫嘌呤类作为诱导治疗(EL3)支持率100%

实践要点:

1. 硫嘌呤类可能需要治疗8-14周才能发挥最大疗效
2. 对于新陈代谢正常的患者, 硫唑嘌呤的推荐剂量为2.0-2.5 mg/kg, 而它的前体药物6-巯基嘌呤的推荐剂量为1.0-1.5 mg/kg, 每日一次
3. 可以在最开始就使用全剂量的硫嘌呤, 而不需要逐渐增加剂量。对于硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因为杂合子或酶活性为中等的患者, 通常有必要减少剂量。对于罕见纯合子患者或者酶活性极低的患者, 禁忌使用硫嘌呤
4. TPMT活性(基因型或表现型)检测有助于明确存在早期深度骨髓抑制风险的

通常需要停止用药。应仔细考虑以区分真正的硫嘌呤治疗相关毒性与表现为胰腺炎的IBD肠外病变

7. 对于出现流感样或急性胃肠道症状的患者, 可以考虑转换使用硫唑嘌呤与6-巯基嘌呤
8. 可能出现一过性的转氨酶升高超过正常值上限2倍, 可在减量或停药后恢复正常
9. 对于存在丙氨酸转氨酶(ALAT)升高、血细胞减少、或者应答质量较差的患者, 应考虑通过确定硫嘌呤代谢物(6TGN与6MMP)来监测依从性(表2)
10. 若患者加用了别嘌呤醇, 则应将硫嘌呤的剂量降低至初始剂量的25%-33%, 同时重新评估代谢物。别嘌呤醇的成人标准剂量为100 mg/d, 儿童使用别嘌呤醇需降低剂量(根据体重降低至

表 2. 当出现疑似剂量依赖性不良事件或难治性疾病时硫嘌呤代谢物的提示意义

6-TGN (pmol/8.10 ⁸ RBC) ¹³⁴	6-MMP (pmol/8.10 ⁸ RBC)	剂量依赖性不良事件	提示	建议
低水平(<230)	低-正常水平(<5700)	-	剂量偏低或依从性低	增加依从性或适当增加硫嘌呤的剂量
低水平(<230)	高水平(≥5700)	肝毒性与其他事件	TPMT 快速代谢物	加用别嘌呤醇, 并将剂量降低至标准剂量的 25-33%; 或者改变用药
治疗水平(230-450)	正常或高水平	肝毒性与其他事件	治疗失败	若出现临床耐药性, 则换用另一类药物
高水平(>450)	正常水平	骨髓抑制	TPMT 低活性(杂合子或纯合子)	若为纯合子(或 TPMT 无活性), 则换用其他免疫调节剂; 若为杂合子(或 TPMT 为中低活性), 则剂量减半
高水平	高水平	骨髓抑制与肝毒性	剂量过高	减少剂量, 若临床耐药则换用另一类药物

本表所使用的临界值是根据 Lennard¹³⁴所使用的方法给出的; 当根据 Dervieux 和 Boulieu¹³⁵的方法进行分析时需采用更高的临界值(6TGN 的治疗范围是 600-1200 pmol/8.10⁸RBC).

患者, 推荐在治疗前进行检测(条件允许情况下); 然而即使TPMT活性正常, 也可能出现血细胞减少, 此时也无法明确存在其它毒性或过敏性不良事件风险的患者。若患者在之前3个月内接受过红细胞输注, 酶活性的实际检测值并不可靠

5. 对于所有使用硫嘌呤治疗的患者(不考虑TPMT状态), 都需要在治疗第一个月内定期监测全血细胞计数(CBC)与肝酶, 最开始每1-2周监测一次, 之后逐渐降低频率, 但要保持在治疗期间每3个月一次继续进行监测
6. 使用硫嘌呤诱导治疗后早期(前6周)可能出现胰腺炎, 并且与剂量无关,

50-75 mg)

11. 推荐所有正在使用或曾经使用过硫嘌呤的患者采取终身防晒措施并定期进行皮肤病筛查

3.1.1 硫嘌呤的疗效

一项安慰剂对照试验和多项观察性研究评估了硫嘌呤用于儿童CD患者维持缓解的疗效。在Markowitz⁶⁴所进行的RCT研究中, 新诊断的中重度CD患者使用泼尼松诱导缓解后, 6-MP组(n=27)第6个月和第18个月的复发率分别为4%和9%, 而安慰剂组(n=28)的复发率分别为26%和47%。在回顾性病例研究中, AZA与缓解维持时间的延长以及住院、糖皮质激素使用、以及

手术比例的下降相关^{6,96-99}。然而，Markowitz研究中所观察到的维持18个月的近90%的缓解率数据尚未被儿童回顾性研究(报告缓解率接近60%)⁹⁶⁻⁹⁸或者成人RCT研究(见下文)所复制。

近期一项针对成年静止期CD患者的Cochrane综述总结出硫嘌呤对于维持缓解具有积极作用¹⁰⁰，该综述共包括8项试验¹⁰¹⁻¹⁰⁸总计550名患者(208人使用AZA，47人使用6-MP，295人使用安慰剂)。AZA、6-MP(50 mg/d的较低剂量)、安慰剂治疗组1年缓解率分别为71% (95%CI 64 - 77%)、51% (36 - 66%)以及55% (95%CI 49 - 61%)，AZA的OR值为2.32(1.55-3.49)，6-MP的OR值为3.32(1.4-7.87)。AZA较高剂量(2.5 mg/kg/d)比较低剂量(1.0或2.0 mg/kg/d)有效。成人观察性试验显示硫嘌呤维持缓解可以降低手术率并预防肛周疾病，早期开始治疗作用尤为明显¹⁰⁹⁻¹¹¹，但其他一些近期的研究对于硫嘌呤的维持缓解作用提出了质疑^{112,113}。

有关硫嘌呤与线性生长的相关数据很少。CD儿童患者使用高剂量(3 mg/kg)的AZA治疗，有36%的患者身高z评分保持不变或者升高¹¹⁴。Markowitz等⁶⁴的研究未观察到治疗18个月后6-MP与安慰剂组患者之间生长发育的差异。然而，生长经常在黏膜愈合之后发生；D' Haens等¹¹⁵报告经过AZA治疗24.4±13.7个月后，结肠黏膜完全愈合率为70%，而Mantzaris等⁷²发现一年之后AZA治疗的患者黏膜愈合率为58%，而布地奈德治疗的患者愈合率为15%。SONIC研究提供了成人CD患者例数最多的前瞻性的黏膜愈合数据；在115名接受硫嘌呤治疗的患者中，黏膜愈合(溃疡消失)的比例为16.5%¹¹⁶。

3.1.2 硫嘌呤的安全性与副作用

文献报告的与使用硫嘌呤相关的药物不良反应(ADR)发生率为15-46%¹¹⁷⁻¹¹⁹。其中8%-28%的患者因ADR而降低剂量，18%-43%的患者因此停止治疗。IBD儿童患者使用较高剂量(3 mg/kg/d)的AZA所导致的停药率为30%¹¹⁴。剂量依赖性毒性，包括

肝毒性与骨髓抑制等，可能在初始治疗1周至数年后出现。使用常规剂量时血液学毒性发生率为1.8%-13.7%¹¹⁷⁻¹¹⁹。感染的发生风险为~8%¹¹⁹，但在近期的大型儿童DEVELOP和成人TREAT登记研究中，免疫调节剂与感染风险增加无关，而生物制剂使该风险增加2倍以上^{120,121}。

剂量无关性毒性通常在治疗第1周内出现。胰腺炎在多数情况下是一种过敏反应，发生率为3-4%。其他剂量无关性不良反应包括胃肠道不耐受(5-8%)、发热、流感样症状、肌痛、关节痛以及皮疹(发生率~9%)。对于AZA不耐受的患者，尤其是出现肌痛或关节痛的患者，换用6-MP可能消除反应，对于使用AZA后出现肝毒性、胃肠道症状、流感样疾病或皮疹的患者，换用6-MP也可能有效¹¹⁸。近期的小型病例系列研究提示使用AZA后引发胰腺炎的部分儿童尝试使用6-MP可能安全而有效，但该方法还不是一种惯用做法¹²²。接近9%的IBD患者使用硫嘌呤无效¹²³，那些TPMT较高(>14 U/ml RBC)的患者治疗获益可能性较低¹²⁴。北美儿科胃肠病学、肝病和营养学会(NASPGHAN)近期的一项声明总结得出应该在硫嘌呤治疗开始之前检测(如果可能)TPMT的活性，并且生化酶活性检测优于遗传分析¹²⁵。此外，三项IBD研究证实TPMT检测具有经济实惠的特点¹²⁶⁻¹²⁸。当硫嘌呤代谢物6-TGN水平>235 pmol/8×10⁸个红细胞时，儿童IBD患者的治疗效果明显更好，而肝毒性与6-甲基巯基嘌呤(MMP)水平升高(>5700 pmol/8×10⁸个红细胞)相关¹²⁹。一项纳入6项研究的荟萃分析显示6-TGN的水平与药物的临床疗效密切相关，OR值为3.27(95%CI 1.7-6.3)¹³⁰。检测代谢物水平可以明确用药不足或依从性低的患者，以及TPMT代谢过快(即6-TGN低水平与6MMP高水平)的患者(表2)。对于这些患者，加用别嘌呤醇的同时降低硫嘌呤的剂量可以成功恢复期望的6-TGN/6-MMP的平衡以及临床疗效^{131,132}。如果加用了别嘌呤醇，那么硫嘌呤的剂量应该减少到初始剂量的25%-33%，并在条件允许时重新评估代谢物。近期的一项回顾性研究显示，将

硫嘌呤的剂量分割使用也可以恢复部分患者的代谢物平衡，但这有待进一步确认¹³³。

就副作用而言，使用硫嘌呤治疗的IBD患者，尤其是男性患者，患淋巴瘤的相对风险增加近4倍，但儿童和青少年的绝对风险较低^{136,137}。对于儿童患者，该风险为4.5例/10,000患者年¹³⁸，并且在儿童DEVELOP登记研究中也记录了这一风险¹³⁹。此外，在青少年与年轻成年IBD患者中，致命性肝脾T细胞淋巴瘤(HSTCL)出现了近40例，患者几乎都为男性，其中50%的患者在肿瘤形成时年龄未超过20岁。近一半的患者曾经长期仅使用硫嘌呤治疗，另一半患者除长期的硫嘌呤外还使用持续时间差别明显的抗肿瘤坏死因子抗体治疗¹⁴⁰。硫嘌呤还可能使非黑色素瘤皮肤癌的风险增加4-5倍，甚至在患者50岁以前就出现^{141,142}。值得一提的是，硫嘌呤在近期被证明可以降低CD和UC患者发生结肠肿瘤的风险，并且其化学预防效果可能比5-ASA治疗更好¹⁴³。在EBV感染期间应注意避免使用硫嘌呤，因为可能存在EBV相关淋巴瘤的风险。

3.2 甲氨蝶呤

推荐 10

推荐使用甲氨蝶呤作为无激素缓解期的维持治疗选择，用于治疗存在不良疾病结局风险的儿童患者[(EL4(儿童)EL1(成人)]支持率96%

推荐 11

甲氨蝶呤可以作为初始维持治疗或者在硫嘌呤类治疗失败后使用[(EL4(儿童)EL1(成人)]支持率92%

实践要点：

1. 甲氨蝶呤(MTX)的常规剂量为15 mg/m²(体表面积)，每周一次，最大剂量为25 mg
2. 完全缓解持续几个月、炎症标记物恢复正常后，可以尝试将剂量降低至10 mg/m²每周一次，最大剂量降至15 mg
3. 甲氨蝶呤常用的给药途径为皮下注射，效果可能与肌注给药相当；口服甲氨

蝶呤的生物利用度差异很大并且尚无对照性研究对比口服用药与非口服用药

4. 建议用药期间口服叶酸(MTX用药后24-72小时内使用5 mg，每周一次；或者每日一次用药1 mg，每周使用5天)
5. 处于稳定缓解状态的患者应定期监测血细胞计数与ALAT。若患者的ALAT与ASAT原本正常，则使用MTX后不需要监测肝活检
6. 妊娠女性及其男性伴侣绝对禁忌使用MTX，必须适时采取有效的避孕措施
7. 首次注射MTX之前1小时使用昂丹司琼可以减少恶心并提高耐受性

3.2.1 MTX的疗效

7项儿童回顾性队列研究表明对于硫嘌呤治疗失败或不耐受的儿童，MTX的有效率为50-80%，第6、第12个月的缓解率分别为37-62%与25-33%，超过1年的缓解率为16-35%¹⁴⁴⁻¹⁵⁰。一项针对成人RCT研究的Cochrane荟萃分析显示第16周的缓解率范围是19%-67%^{151,152}。该维持治疗综述纳入了3项研究(n=98)，并在一项汇总分析中总结出肌注低于诱导剂量(15 mg/周)的MTX比安慰剂有效(OR 3.11;95%CI 1.31 - 7.41; NNT = 4)。包含两项小型研究(n=50)的汇总分析表明对于维持缓解，MTX与6-MP的疗效没有差异(OR 2.63; 95%CI 0.74 - 9.37; P=0.14)。

只有一项成人研究对MTX诱导黏膜愈合的可能性进行了评估，该研究显示MTX组黏膜愈合率为2/18(11%)，AZA组为9/18(50%) (P=0.011 vs. MTX)，IFX组为9/15(60%) (P=0.008 vs. MTX)¹²。目前尚无相关儿童研究。一项儿童队列研究表明，对于MTX的临床应答与应答儿童线性生长(包括追赶生长)的显著改善相关¹⁴⁴；这可以间接表明黏膜炎症得到了有效控制。

3.2.2 治疗方式

MTX的有效剂量为15 mg/m²(最多25 mg)，每周肌注或皮下注射一次^{151,152}；皮下注射方式可能同样有效并且可以增加依

从性¹⁵³。关于儿童CD患者口服用药的鲜有的几项报告通常是纳入疾病活动性不太严重的患者(基线PCDAI较低¹⁴⁴)，或者是经皮下注射治疗病情稳定或缓解后换用口服MTX治疗的患者¹⁴⁹。协同使用叶酸可以减少不良反应，推荐所有患者使用；尚无支持每周一次或每日一次用药的相关数据。

妊娠期或计划妊娠前3个月内禁忌使用MTX，除妊娠女性外，其男性伴侣也应禁止用药，用药期间必须采取避孕措施。与硫嘌呤类不同，MTX与恶性肿瘤之间并无明显相关性，但在MTX治疗患者中有罕见的EBV相关淋巴瘤病例报告¹⁵⁴。

3.2.3 MTX的安全性与副作用

不良事件是当前限制MTX广泛使用的主要因素。MTX相关不良事件包括恶心/呕吐、流感样症状、肝细胞肝病以及较少发生的骨髓抑制。恶心与呕吐的问题尤为严重，常常会导致停用MTX¹⁵⁴；在Uhlen等¹⁴⁵的研究中，恶心/呕吐发生率为7/61(11%)，而在Turner等¹⁴⁴的研究中，口服MTX组和皮下MTX组儿童患者恶心/呕吐的发生率分别为4/17(24%)和6/39(15%)。提前使用血清素5-羟色胺(HT)3受体拮抗药物(昂丹司琼)可以预防恶心和呕吐的发生¹⁵⁵。肺毒性是一种非常严重的MTX治疗相关并发症，但极其罕见，目前尚无儿童CD病例报告。不超过30%的患者会出现肝酶升高，通常会在暂时停用MTX及/或降低剂量后得到缓解。儿童患者出现显著纤维化或肝硬化的情况极其罕见，因此如果患者的肝酶原本正常，那就不需要进行常规肝脏活检¹⁵⁴。一项系统性综述筛选出12项高质量的研究，对儿童IBD患者使用MTX治疗后的肝毒性进行了研究¹⁵⁶。肝毒性，即肝生化异常的发生率为1/10，而1/15的患者需要降低剂量，1/22的患者需要停用MTX¹⁵⁶。中位随访0.6年(范围0-4.1年)后，有49%的患者经历过不良事件，其中13(14%)例患者停用了药物。然而并未出现严重不良反应，所有不良事件均在MTX停药或改变剂量后得到解决。补充叶酸无法预防恶心或呕吐(服用叶酸组24% vs. 21%)¹⁵⁰。

3.3 生物制剂(抗肿瘤坏死因子(TNF)治疗

推荐 12

推荐使用抗TNF治疗作为诱导和维持缓解方案，用于治疗经过优化的免疫调节剂治疗后仍存在慢性活动性肠内病变的儿童CD患者(EL2)支持率100%

推荐 13

推荐使用抗TNF治疗作为诱导缓解方案，用于治疗激素难治的活动性CD儿童患者(EL2)支持率100%

推荐 14

推荐使用抗TNF治疗与手术干预联合作为一线诱导和维持方案，用于治疗活动性肛周瘘管性疾病的儿童患者(EL2)支持率84%

推荐 15

使用抗TNF治疗诱导方案有效的患者，维持治疗应采取定期用药的治疗方式，而非间断式用药[EL2]支持率100%

实践要点：

1. 对于活动性肛周瘘管性疾病，在肛周损伤经过适当的药物(抗生素)及外科(如瘘管/脓肿引流、放置泄液线等)处理后，抗TNF治疗是最佳的治疗选择
2. 对于预后不良风险较高的部分儿童患者(见前文预测因素列表)，可以考虑使用抗TNF治疗作为初始诱导方案。
3. 对于存在严重肠外病变(如严重关节炎，坏疽性脓皮病)的患者，应考虑在治疗早期使用抗TNF药物
4. 应在使用第2或第3剂药物之后评估抗TNF治疗的初始疗效，若未观察到明显的应答(即初始治疗失败)，应该停止用药
5. 现有证据表明，对于未使用过抗TNF治疗的患者，英夫利西单抗(IFX)与阿达木单抗(ADA)疗效相当，不良事件相近，可以根据可用性、用药途径、患者意愿、成本及地方规定等具体情况选择用药
6. 尚无充足证据确定所有CD儿童患者使用单药或联合疗法的风险/获益比；但

是似乎在初始6个月内使用联合疗法与较低的抗体形成与失去应答比例之间存在相关性，但是这一获益同时也伴随着个体使用硫嘌呤后淋巴瘤风险的增加(也与疾病结局预测因素相关)。联合使用低剂量的MTX可能更安全，但证据更少

7. 不建议在抗TNF治疗之前常规使用对乙酰氨基酚、糖皮质激素或抗组胺药物
8. 在开始抗TNF治疗之前，必须检测肺结核(胸部X线、纯蛋白衍化物(PPD)皮试和/或 γ 干扰素释放分析)
9. IFX的使用剂量为诱导阶段5 mg/kg，在6周内使用3次(第0-2-6周)，维持阶段5 mg/kg，每8周使用1次。对于失去应答或药物水平较低的患者可能需要使用较高剂量(不超过10 mg/kg)并/或将用药间隔缩短至每4周1次。当药物谷值超过8-10 μ g/ml并且已经实现缓解时，医师应考虑降低IFX的剂量
10. ADA在诱导阶段的使用剂量为基线时2.4 mg/kg(最高160 mg)，第2周1.2 mg/kg(最高80 mg)，之后隔周使用0.6 mg/kg(最高40 mg)。或者按以下方法用药：体重低于40kg的患者建议使用80-40-20 mg的方案，而体重超过40kg的患者建议使用160-80-40 mg的方案。对于失去应答或药物谷值较低的患者，应考虑每周1次的用药间隔
11. 对于部分应答或失去应答的患者，无论使用IFX还是ADA，血清药物谷值与抗体检测都有助于调整治疗决策，应根据结果优化或停止治疗
12. 若患者对一种抗TNF药物无法耐受或失去应答，可以考虑换用另一种抗TNF药物；然而这些患者的缓解率比未使用过抗TNF药物的患者低
13. 实现持续缓解的患者既可以选择继续使用抗TNF治疗，也可以向下选择使用硫嘌呤或MTX治疗，特别是那些未使用过这些药物的患者以及那些长期维持深度缓解的患者(经内镜、粪便钙卫蛋白及/或影像学检查确认)

14. 生物仿制药是创新生物医药产品的后续版本，由不同的生产商在创新药物专利到期后生产。英夫利西单抗和阿达木单抗的生物仿制品迅速崛起，已经获得EMA(儿童和成人)和加拿大卫生部(仅成人)的批准用于治疗IBD。然而，迄今为止只有风湿病领域对生物仿制药的疗效进行了评估，因此本指南并未专门进行推荐。此问题有望在近期得到进一步的解答

3.3.1 抗TNF治疗的疗效

3.3.1.1 肠内病变 多项高质量的研究肯定了IFX作为诱导和维持治疗对于儿童CD的疗效。在随机性REACH试验中¹⁵⁷，年龄在6-17岁之间、经过糖皮质激素和免疫调节剂治疗后仍为活动性CD的儿童患者，在第0、2、6周接受IFX治疗。在第10周112名患者中有99名(88%)实现应答，59%实现临床缓解。第10周应答者被随机分组，每8周或每12周使用1次IFX(5 mg/kg)，同时继续联合使用免疫调节剂(通常为一种硫嘌呤)。间隔8周用药的疗效比间隔12周更好，两组第54周维持缓解状态且不需要升高剂量的应答者比例分别为56%和24%¹⁵⁷。法国的儿童随机性GFHGNP试验得出了相近的有效率，第10周缓解率为85%(34/40)。随机分组后IFX定期给药组与按需给药组第60周的缓解率分别为61%和23%。其它支持IFX用于中重度CD的治疗获益的证据来自非随机性队列研究(附录表1)^{11, 159-166}。对于特定的高风险患者，在疾病早期就使用IFX可能带来更好的结局^{160, 163}，但这些非对照性研究得出的结果需要通过足够有力的临床试验进行确认，从而确定获益/风险/成本比率以及最适合进行早期治疗的患者。儿童患者使用IFX的数据与大量成人CD患者的数据保持一致，近期的一项荟萃分析对此进行了总结¹⁶⁷。

IMaGINE试验是评估ADA治疗儿童CD患者的疗效的首个双盲随机试验，研究对象为192名年龄在6-17岁之间、经过口服糖皮质激素及/或免疫调节剂治疗后病情仍为中重度(PCDAI>30)的儿童患者¹⁶⁸。先

前对IFX应答但后来失去应答或者对IFX不耐受的患者也可入组。在开放性的诱导治疗结束后，患者被随机分到高剂量或低剂量ADA组。第54周时，高剂量组中有31/93(33.3%)名儿童实现临床缓解(低剂量组为22/95(23.2)名； $P=0.1$)。在高剂量组患者中，未使用过IFX的51名患者第54周的缓解率为45.1%(而先前失去应答或不耐受IFX的42名患者的缓解率为19%)。类似地，一项回顾性多中心研究显示，115名儿童CD患者(95%患者曾使用过IFX)接受至少1剂ADA治疗后，1年无激素缓解率为42%¹⁶⁹。英国儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(BSPGHAN)发表过一项回顾性分析，结果显示70名CD儿童患者(94%曾使用过IFX)使用ADA治疗后，第1、6、12个月的缓解率分别为24%、58%和41%¹⁷⁰。

儿童患者使用ADA的数据与成人ADA试验报告的结果相当：成人CD的CLASSIC试验的研究对象是未使用过抗TNF药物的患者，研究所得到的临床缓解率为36%¹⁷¹。GAIN试验显示，对于IFX不耐受或不应答的中重度活动性CD患者，ADA诱导治疗第4周的缓解率为21%(34/159)，而安慰剂组为7%(12/166)¹⁷²。

3.3.1.2 穿透性疾病 儿童瘘管性CD使用IFX的疗效的支持数据主要是以小样本研究为基础^{158, 162, 163, 173}(附录表2)。针对REACH研究中伴肛周疾病的患者亚组的事后分析表明，IFX单次注射2周后，41%的患者实现部分或完全的瘘管应答¹⁷⁴。近期的一项儿童病例系列研究GETAID表明，经过IFX治疗后，CD患者第12个月的应答率为75%(76/101)，54%的患者肛周瘘管完全愈合(Dupont C等，正在修订)。对于IFX治疗儿童肠膀胱瘘的疗效，Teitelbaum¹⁷⁵报告接受治疗的5名患者瘘管并未愈合，而Afzal¹⁷⁶报告4名患者中有3名瘘管完全愈合。ADA治疗对于儿童CD患者瘘管愈合的影响的相关数据很少。在IMaGINE试验的亚组分析中，第52周低剂量组有23.8%的患者(5/21)实现了瘘管缓解(即非渗出性瘘)，28.6%(6/21)的患者得到改善(即渗

出性瘘管数量减少50%)¹⁶⁸。高剂量组中，有40%的患者(6/15)实现瘘管缓解(第52周)。为了研究瘘管愈合，一项专门设计的试验将瘘管愈合作为主要终点 结果显示IFX治疗的患者获益明显(55%的患者瘘管全部愈合，优于安慰剂组的13%)($P=0.002$)¹⁷⁷。至IFX应答开始的中位时间为14天。就ADA而言，对于未使用过抗TNF治疗的患者，12周瘘管愈合率为48%，使用过IFX的患者愈合率为26%¹⁷⁸。在第24周，未使用过抗TNF治疗的患者瘘管愈合率明显更高(60% vs. 28%； $P<0.01$)。近期的一项随机性成人试验(ADAIFI)显示，与ADA加安慰剂相比，ADA与环丙沙星联合治疗组第12周肛周瘘管愈合率更高(65% vs. 33%)¹⁷⁹。然而，在停用环丙沙星(12周)之后，初始联合治疗的临床获益有所减少。

3.3.2 治疗效果

多项儿童研究，包括 REACH 研究¹⁸⁰、法国 GFHGNP 试验¹⁵⁸ 以及其它研究^{164, 162, 181} 均显示出 IFX 具有很强的节制激素作用。

成人研究的证据显示 IFX 可以有效治疗 EIM¹⁸²。多个病例报告显示了使用 IFX 治疗儿童肠外症状的疗效，包括坏疽性脓皮病、口面受累、结节性红斑、阴茎阴囊处皮肤 CD 转移、葡萄膜炎、原发性肺受累、原发性硬化性胆管炎合并胰腺炎、以及骨髓炎等¹⁸³⁻¹⁸⁷。

与安慰剂组相比，单次注射 IFX 后第 4 周患者的炎症性肠病问卷(IBDQ)生活质量评分显著改善($P<0.001$)¹⁸⁸。类似地，在 REACH 试验¹⁸⁰ 以及 De Boer 等的研究¹⁸⁹ 中，患者第 10 周的 IMPACT III 评分均值与基线相比显著改善。

3.3.3 抗 TNF 治疗与黏膜愈合

Baldassano 等¹⁶¹ 观察到单剂量 IFX 注射 4 周后内镜下的改善为剂量依赖性，接受 1 mg/kg 药物的儿童改善比例为 7%，而 5 mg/kg 与 10 mg/kg 组改善率分别为 69%与 52%。Borrelli¹⁶⁴ 观察到在 IFX 注射 3 次之后有 66%的患者的内镜检查评分与组织学检查评分均降低。近期的一项波兰

的研究¹¹显示,66名接受治疗的儿童第10周实现完全黏膜愈合的比例为23%。在REACH¹⁵⁷、IMaGINE¹⁶⁸、以及法国GFHGNP试验¹⁵⁸中,黏膜愈合率被转化为生长发育与骨生成的改善。Malik等¹⁹⁰报告在使用ADA治疗的一组患者中,有42%出现线性生长的改善,尤其是那些进入缓解状态的患者(不考虑激素使用与否)。无论是成人还是儿童CD患者,使用抗TNF治疗后血清骨标记物的检测值都会迅速改善¹⁹¹⁻¹⁹⁴。黏膜愈合也可以转化为疾病结局的改善,而抗TNF药物可以减少手术的需求¹¹⁰。

3.3.4 强化治疗

在临床实践中,使用抗TNF药物进行定期维持治疗时,胃肠病医生会调整药物剂量(将IFX的剂量从5 mg/kg增加至10 mg/kg)及/或治疗间隔(IFX从每8周一次改为每4周一次,ADA从每2周一次改为每周一次),以便持续保持临床缓解状态。多数医生会考虑这种剂量优化方案,而不是直接判定为治疗失败或失去应答。最近的成人TAXIT试验表明在药物浓度谷值期能够持续检测到血清药物谷值具有重要意义¹⁹⁵。在TAXIT试验中,使用IFX治疗的患者被随机分至不同的剂量优化组,其中一组根据IFX水平(3-8 μg/ml)、另一组根据临床失去应答和CRP升高来优化剂量。研究发现根据IFX水平的优化方案使部分研究终点得到获益,同时并未增加成本。在近期的另一项试验中,基于药物水平的优化方案也同样展现出了相似的优势¹⁹⁶。

3.3.5 联合治疗

对于儿童患者,应该单用抗TNF药物还是应该与免疫调节剂联用,一直以来都存在争议。针对未使用过抗TNF治疗与免疫调节剂的成人患者的SONIC试验表明,当IFX与硫唑嘌呤联合使用时,疗效会有一些的增加¹¹⁶。然而SONIC试验无法解释对于AZA治疗失败的患者,联合治疗是否同样具有优势。在ACCENT I与II两项试验中,IFX单药治疗组与IFX联合免疫调

节剂治疗组之间的缓解率与应答率均无差异¹⁹⁷。ADA的CHARM试验也得到了类似的结果¹⁹⁸。在一项大型的回顾性队列研究中,614名来自鲁汶的成人CD患者在开始IFX治疗后继续使用AZA并未改善临床结局¹⁹⁹。另一方面,两项成人IBD队列研究显示联合治疗具有一定优势,在治疗前6个月内尤为明显^{200,201}。在一项针对80名成人CD患者的研究中,经过联合治疗6个月后,患者被随机分组,停用或继续使用AZA治疗;经过2年的治疗,在IFX方案中加用AZA并未增加临床获益,包括临床缓解与黏膜愈合²⁰²。然而,在大多数没有证明联合治疗临床获益的研究中,都报告了单药治疗组患者存在较高的IFX抗体水平以及较低的药物谷值,二者已被反复证实与输液反应的增加和较差的治疗结局相关。

的确,在近期的另一项研究中,在IFX开始时就使用联合方案并且未失去应答,与较少的输液反应和IFX抗体之间存在相关性²⁰³。最近Jones等在消化疾病周(DDW)2013展示了一项荟萃分析²⁰⁴,他们总结出与IFX单药相比,联合使用AZA与临床结局的改善相关,对于那些之前AZA治疗失败的患者同样适用。但是使用ADA或赛妥珠单抗的患者并不会从联合治疗中获益。最后,在波兰的一项儿童对照试验中,接受IFX联合治疗6个月后患者被随机分组,分别停用AZA或继续治疗至1年,结果显示两组的临床结局与失应答率相当²⁰⁵。

联合使用抗TNF药物和AZA的缺点在于会增加淋巴瘤(尤其是HSTCL)的风险²⁰⁶。与MTX联合的用药方式很有吸引力,因为没有证据显示淋巴瘤的风险增加,而且有风湿疾病的支持数据显示联合MTX与IFX具有优势。在COMMIT试验中,使用IFX和激素诱导治疗的成人CD患者被随机分组,分别接受MTX或安慰剂联合治疗²⁰⁷。两组患者的临床结局并无差异,但联合治疗与较高的药物谷值和较低的IFX抗体水平相关。综合考虑,有理由允许在IFX治疗前6个月内联合使用AZA,之后再考虑

停用 AZA (尤其是男性患者), 但是需要根据不同的预测因素制定个体化的治疗策略。只有对于处于深度缓解(黏膜愈合)的患者, 停用联合治疗才是合理的。对于儿童 CD 患者, MTX 在联合治疗中的地位有待确认。

Reenaers 等报告成人 CD 患者使用 ADA 诱导治疗的成功率为 171/207 (83%), ADA 联合免疫调节剂治疗组与 ADA 单药治疗组之间无显著差异 (85% vs. 82%)。这个结果与前文荟萃分析所提到的结果一致, 即在 ADA 方案中增加 AZA 并不具有优势²⁰⁴。另一方面, BSPGHAN 的一项回顾性分析显示¹⁷⁰, 对于 70 名使用 ADA 治疗的儿童 CD 患者, 联合免疫抑制剂治疗的缓解率比不联合的高 (34/46 (74%) vs. 9/24 (37%), $p = 0.003$)。

3.3.6 IFX 与 ADA 的对比

一项回顾性队列研究²⁰⁹对比了分别使用 IFX 与 ADA 治疗的成人 CD 患者 (各 100 名), 并未观察到临床应答率的差异; 在第 1 年和第 2 年, ADA 治疗组的应答率为 62% 和 41%, 而 IFX 治疗组的应答率为 65% 和 49%。对于儿童 CD 患者, 在 IFX 的 REACH 试验²¹⁰的 q8 周治疗组中, 第 54 周的无激素缓解率为 55.8%; 而在 ADA 的 IMAgINE 试验中, 常规剂量组中未使用过抗 TNF 治疗的患者的缓解率为 45.1%¹⁶⁸。然而后者所有儿童患者均被随机分组, 而前者只有对于诱导治疗应答的 88% 的患者被随机分组, 这使得研究结果难以比较。两项研究联用免疫调节剂的比例也存在差异, 特别是在第 26 周后, 因为此时 IMAgINE 试验允许停用药物。

3.3.7 抗 TNF 治疗的安全性与副作用

抗 TNF 药物的抗体可能导致急性输液反应 (AIR)、迟发性过敏反应、血清药物浓度降低以及失去应答等²¹¹⁻²¹³。间断式治疗可能增加抗体形成的风险²¹³。在三项小型儿童研究中, 有近三分之一的 CD 患者检测到了抗体 (ATI)^{212, 166, 213}。一项纳入 18 项研究 (3326 名成年患者使用 IFX) 的荟萃

分析²¹⁴显示, 间断式治疗与维持治疗患者 ATIs 的出现率分别为 45.8% 与 12.4%。在 IMAgINE 研究中, 研究进行过程中高剂量组中仅有 2.3% 的患者形成了抗 ADA 抗体 (AAA), 而低剂量组的发生率为 4.4% (先前均使用过 IFX)。三分之一 AAA 阳性的患者正在使用免疫调节剂。

AIR 最常见的症状为呼吸短促、面部潮红、恶心、头痛、血氧不足、以及心动过速。18 项儿童研究的汇总分析显示, 1100 名 IFX 治疗的患者中有 168 名 (15%) 出现过 AIR, 7137 次注射后有 228 次出现 AIR (3%)^{157-159, 161-163, 166, 180, 181, 212, 213, 215-221}。多数反应仅为轻度, 通过改变治疗 (暂停注射或降低注射速率) 能迅速缓解。预先用药 (抗组胺剂、退热剂、糖皮质激素) 可能无法预防 AIR 的发生^{218, 222-224}。总体而言, 儿童输液反应的发生率与成人相近^{197, 225}。严重的输液反应表现为组织缺氧、低血压或者呼吸困难, 是继续 IFX 治疗的禁忌症。

迟发性过敏反应可能在注射药物 1 天以后出现, 表现为关节痛与关节肿胀, 同时也可能伴有发热与/或皮疹。IFX 治疗的儿童患者中该反应的发生率不超过 8%^{157, 158, 181, 215, 219, 220}, 与成人报告结果相同^{197, 225}。不伴有临床症状的抗核抗体 (ANA) 阳性在儿童 CD 患者中的检出率为 20%-29%^{157, 158, 162, 216}。使用抗 TNF α 药物之后出现 ANA 阳性的临床意义尚不明确。

儿童 IBD 研究的汇总分析显示, 在 1483 名 IFX 治疗的患者中有 49 人 (3.3%) 出现过严重感染, 包括脓毒症、脑膜炎、肺炎、脓肿、带状疱疹病毒感染、EBV 相关的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、皮肤癣菌感染、以及机会性真菌感染等²²⁶。在 BSPGHN 队列研究中, 接受 ADA 治疗的 CD 患者报告严重不良事件的发生率为 6%, 其中包括 2 例脓毒症相关死亡病例, 这些患者均同时使用免疫调节剂以及家庭肠外营养¹⁷⁰。

患者发生机会性感染 (如侵袭性真菌感染、潜伏性结核复发等) 的风险增加, 特别是联合使用免疫调节剂或者存在营养不良的患者²²⁷。对于成年患者, 无论使

用 IFX 还是 ADA 治疗, 不良反应或机会性感染的发生率无差别²⁰⁹。在进行抗 TNF 治疗前必须检测结核, 以减少相关感染与死亡的发生。有成人 IBD 患者报告在 IFX 治疗后乙肝复发, 但尚无儿童报告²²⁸。当存在已知风险时建议在开始抗 TNF 治疗前筛查乙肝。对于无水痘病史且血清阴性的患者, 如果治疗可以推迟, 应考虑进行带状疱疹病毒免疫治疗(因为免疫接种与免疫抑制治疗之间需要间隔 4-6 周)。

可能的恶性肿瘤风险预示着使用抗 TNF 药物的长期安全性。超过 30 名使用抗 TNF α 治疗的 IBD 患者报告了肝脾 T 细胞淋巴瘤(HSTCL), 但所有患者均同时使用了硫嘌呤²²⁹⁻²³¹, 这使人们认为 HSTCL 的发生可能与使用硫嘌呤相关, 而联合使用 IFX 仅仅是个催化因素²⁰⁶。截至 2008 年 4 月, FDA 确认使用生物制剂的儿童共有 48 例恶性肿瘤报告, 包括淋巴瘤、皮肤癌和黑素瘤(31 例在使用 IFX 后, 2 例在使用 ADA 后, 15 例在使用依那西普后)²³²。这一比例高于美国儿童恶性肿瘤的背景发生率, 但截至目前无法将该风险与抗 TNF 治疗联系在一起, 或者排除其他联合用药的相关性。

抗 TNF 治疗曾被提出与成人 IBD 患者出现充血性心力衰竭相关^{232, 233}, 但目前尚存在争议。使用 IFX 治疗的儿童 CD 患者曾报告出现过可逆性后部脑病综合征²³⁴。成人 IBD 患者报告湿疹、银屑病样皮疹等皮肤症状的发生率为 20%²²⁵, 在儿童 IBD 患者中这一问题也逐渐增加。在儿童 IBD 患者中, IFX 引发的银屑病发生率为 8%(6/73)²³⁵, 而在另一项研究中 CD 儿童患者报告多种皮疹的发生率为 8%(12/152)²³⁶。多数银屑病使用局部处理便可解决, 无需停药。

3.3.8 失去应答

原发性不应答可以定义为诱导阶段治疗超过 6 周后应答不充分。失去应答(LOR)是指之前对于生物制剂应答的患者, 尽管定期使用生物制剂(通常在末次注射后缩短用药间隔)仍出现病情恶化或复发。

检测药物谷浓度有助于确定 LOR 的原因并指导进一步的治疗(若 LOR 持续存在)。

导致 LOR 的疾病相关因素包括炎症加重、新增现有治疗无法针对的炎症通路、特定药物难治的疾病表型或疾病程度、以及纤维狭窄性或穿透性并发症等。药物治疗相关因素包括依从性问题、非最优治疗、以及活性药物或代谢物浓度降低。常见的与 IBD 无关的因素包括机会性或其它感染、或与炎症无关的肠易激样症状。因此, 对治疗失败的患者进行重新评估尤为重要, 这样可以明确提示 LOR 的症状确实是由持续性的炎症所引发的。

治疗 LOR 现有的剂量增加策略为剂量加倍或缩短输注/注射间隔, 这样可能有助于治疗药物谷浓度较低的儿童, 甚至是存在抗体的患者(尽管滴度不高)。以色列²³⁷和比利时²⁰³的回顾性研究均未发现 IFX 剂量加倍相对于缩短间隔的优势, 出于成本与患者方便的考虑, 增加剂量在最初阶段可能更好。总体而言, 47%的患者采用剂量增加或间隔缩短方案后可以持续 1 年应答²³⁷。类似地, Kopylov 等²³⁸回顾性对比了 LOR 成人 CD 患者使用 IFX 5 mg/kg q6 周与 10 mg/kg q8 周方案的疗效, 结果显示两组分别有 69%与 67%的患者重新应答。Regueirro 等²³⁹研究了 108 名接受至少 8 次注射治疗的 CD 患者, 30 个月后有 54(50%)名需要增加剂量, 其中 76%重新实现临床应答。Sandborn 与同事评估了使用 ADA40 mg 隔周一次治疗的患者的 LOR, 当治疗间隔缩短为每周 1 次后患者重新实现应答²⁴⁰。在另一项针对 39 名失去应答的成年患者的回顾性研究中²⁴¹, 27 名(69%)患者的 IFX 强化治疗获得成功。该研究中有 10 名 ATI 阳性的患者接受了 IFX 强化治疗, 其中 6 名(60%)实现临床应答。在 IFX 强化之后有 5 名患者的 ARI 浓度降低。

最近的证据提示, 使用 IFX 单药治疗并且在出现 ATI 后失去缓解的患者, 加用硫嘌呤或 MTX 可能逆转免疫原状态(即 ATI 消失并重新出现谷值和临床应答)²⁴²。在临床实践中, 当检测到相关 ATI 时, 可能既需要剂量强化又需要加用免疫调节剂治

疗。当剂量强化与联合治疗无效,或者 ATI 为高滴度时,可以考虑换用另一种生物制剂。Karmiris 等²⁴³ 回顾了 168 名因高滴度 ATIs 所导致的 LOR 而开始 ADA 治疗的患者数据,中位随访 20 个月后,93% 的患者出现过临床应答,62% 的患者持续性应答。安慰剂对照试验 GAIN¹⁷² 对 IFX 失去应答或不耐受的成年患者进行了评估,在 ADA 组中有 21% (安慰剂组为 7%) 的患者实现缓解。对于药物谷值较高的活动性疾病患者,这些策略可能不会成功,此时需要换用另一种类型的药物分子进行治疗。

3.4 沙利度胺

推荐 16

尽管一些报告显示沙利度胺对于难治性儿童 CD 的疗效,但推荐使用沙利度胺治疗的数据不足 (EL4) 支持率 88%

实践要点:

1. 鉴于沙利度胺存在多种可能的副作用以及致畸性,沙利度胺维持治疗仅限于严格选择的儿童 CD 患者使用
2. 抗 TNF 药物应答者对于抗 TNF 治疗不耐受或失去应答后,可以选用沙利度胺维持治疗
3. 建议定期(每 6 个月一次)仔细检查患者的神经与心理状况并评估振动灵敏度
4. 对于成人患者,沙利度胺的初始剂量为每天口服 50 mg,之后根据应答和耐受情况逐渐增加;对于青少年 CD 患者也可以按此方法使用;但年幼的儿童需要减量使用。建议使用剂量为 2 mg/kg
5. 必须适时采取避孕措施

在近期的一项双盲、安慰剂对照试验中,56 名经免疫抑制治疗仍为活动性 CD 的儿童被随机分组,分别使用 1.5-2.5 mg/kg/d 的沙利度胺或安慰剂治疗 8 周²⁴⁴。在开放性的扩展研究阶段,对于安慰剂不应答的患者也接受沙利度胺治疗。所有应答患者均继续使用沙利度胺治疗 52 周以上。沙利度胺组与安慰剂组实现临床缓解

的患者比例分别为 13/28(46.4%) 与 3/26(11.5%)($P=0.01$)。包括交叉使用沙利度胺的患者,总计有 31/49(63.3%) 名患者实现临床缓解。严重不良事件的累积发生率为 2.1 每 1000 患者周,最常见的严重不良事件是周围神经病变。由于此项研究发表在本指南的系统性文献回顾截止日期之后,所以本指南的推荐与投票部分未纳入此研究。

Lazzerini 等²⁴⁴ 的试验结果与之前的开放性儿童研究结果一致。Felipez 等²⁴⁵ 报告 10/12 名使用沙利度胺治疗的儿童实现了完全缓解,而 Lazzerini 等²⁴⁶ 观察到 21/28 名(17 例克罗恩病、4 例溃疡性结肠炎)患者经沙利度胺治疗实现缓解。

沙利度胺的致畸性已被广泛记录,因此在妊娠期绝对禁忌使用²⁴⁷。在使用较高累积剂量后会出现神经病变并且可能不可逆。在 Lazzerini^{244,246} 与 Felipez²⁴⁵ 的研究中,周围神经病变的发生率分别为 25% 与 42%。需要告知儿童及家长这一风险,并且需要定期监测刺痛、皮肤感觉异常或麻木等相关症状。其他需要暂停沙利度胺的副作用包括眩晕/困倦(1/28)以及兴奋/幻觉(1/28)。轻度不良事件如镇静与兴奋或焦虑等,是明确的剂量依赖性副作用,出现在近 10% 的 IBD 患者中²⁴⁶。

3.5 氨基水杨酸类

推荐 17

推荐使用 5-ASA 用于治疗病情非常轻的特定患者(EL2)支持率 88%

实践要点:

1. 5-ASA 可以作为诱导缓解方案治疗存在轻度结肠炎症的儿童
2. 对于成人结肠病患者的诱导缓解,柳氮磺胺吡啶可能优于其他 5-ASA,但对于仅限于小肠发病的患者并无优势
3. 儿童 CD 患者口服 5-ASA 的剂量与儿童 UC 患者相似,为 50-80 mg/kg/d,每天最高不超过 4 g
4. 没有证据表明 5-ASA 能够诱导黏膜愈合,因此应作为辅助治疗使用。如果单独使用 5-ASA,应该核实黏膜愈合情

况

3.5.1 5-ASA 的疗效

尽管对于 UC 的治疗 5-ASA 明显有效,但对于 CD 而言,氨基水杨酸类药物的作用尚存在争议。没有支持性证据显示使用 5-ASA 作为 CD 诱导治疗的获益⁸¹。在唯一一项儿童安慰剂对照交叉试验中²⁴⁸,对于 14 名小肠受累的活动性 CD 儿童患者,5-ASA 对于诱导缓解并无优势。在成人 CD 试验中,5-ASA 对于维持缓解的疗效也未明确,已发表的荟萃分析结果并不一致。在唯一一项儿童维持试验中,122 名处于缓解的 CD 患者随机接受美沙拉嗪 50 mg/kg/d 或安慰剂治疗²⁴⁹。患者在两个时间段后入组:(i)药物及/或营养治疗;(ii)单纯营养治疗。研究者发现第一个时间段的患者复发风险降低 2 倍,而在第二个时间段入组的患者复发风险增加 2 倍。总体而言,美沙拉嗪与安慰剂组患者 1 年复发风险分别为 57%与 63%。并无数据支持使用 5-ASA 作为儿童 CD 患者的维持治疗^{60,81}。需要密切监测 CRP、ESR 以及粪便钙卫蛋白以确保完全缓解,并且应该为治疗强化设定较低的门槛。

儿童的用药剂量是由成人剂量外推而来,因为三项研究显示儿童的药物动力学与成人相当^{60,250-252}。

3.6 补充肠内营养与营养补充剂

推荐 18

部分肠内营养可以与其他药物联合使用,用于特定患者的维持缓解(EL4)支持率 88%

推荐 19

没有充足的证据支持推荐使用部分肠内营养作为单独的维持治疗(EL4)支持率 96%

推荐 20

不推荐 ω -3 脂肪酸制剂用于维持缓解[EL4(儿童)EL2(成人)]支持率 96%

实践要点:

1. 使用部分肠内营养诱导缓解无效。但对于病情非常轻或复发风险较低的特

定患者,可以考虑使用该疗法作为维持治疗

2. 补充营养治疗可以通过整夜 NG 饲喂联合正常的日间饮食、每隔几个月进行短期大量 NG 饲喂、或者在整日饮食以外使用口服补充剂等方法来提供。没有哪种方法相对更优。尚无研究对比 PEN 与标准药物治疗的疗效
3. PEN 应优先选择大分子聚合物饮食,而对于牛奶蛋白过敏的患者应使用要素饮食

3.6.1 营养补充剂的疗效

Wilschanski 等²⁵³回顾性描述了 28 名使用整夜 NG 管饲喂的要素配方同时食用正常日间饮食治疗的儿童,并与 19 名使用部分 EN(PEN)实现缓解后停止治疗的儿童对比。第 12 个月,接受夜间要素饲喂的患者复发率为 43%(12/28),而对照组复发率为 79%(15/19)($P < 0.02$)。在 Belli 等的研究中²⁵⁴,8 名儿童接受周期性的 NG 要素配方(所需能量的 70%),在 1 年内每 4 个月治疗 1 个月,患者的生长改善、PCDAI 降低、泼尼松使用量下降。Day 等²⁵⁶研究了 27 名使用大分子聚合物配方作为 EEN 的儿童 CD 患者,平均随访 15.2 个月后,4 名患者继续补充大分子聚合物配方并且均维持缓解状态。Takagi 等²⁵⁵评估了 51 名处于缓解的成年 CD 患者,患者被随机分组,分别接受等同于所需热量一半的要素配方或者自由饮食治疗 2 年。治疗组复发率(34%)远低于自由饮食组(64%)(OR 0.3, 95% CI: 0.09 - 0.94)。该研究在预期终点之前就被终止,因为监督委员会在中期分析时发现使用 EN 配方维持缓解可以显著获益。

在近期 Yamamoto 等针对成人 CD 患者使用 PEN 作为维持缓解方案的疗效所进行的回顾分析中²⁵⁶,共有 10 项研究被纳入分析:一项 RCT 研究,三项前瞻性非随机试验以及六项回顾性研究。在所有对比 PEN 与无补充剂的 7 项研究中,PEN 组患者的临床缓解率都显著高于对照组。在 2 项研究中,PEN 显示出对于内镜下疾病活

动的抑制作用。在所有研究肠内配方用量对于临床缓解的影响的4项研究中，较高的肠内配方总量均与较高的缓解率相关。

3.6.2 ω -3 脂肪酸的疗效

Turner 等 257 针对 6 项评估 ω -3 脂肪酸维持治疗的 RCT 研究进行荟萃分析，所有研究中的 CD 患者均为成人。N-3 治疗与安慰剂相比具有临界性的获益 (RR 0.77; 95%CI 0.61 - 0.98; P = 0.03)。然而这些研究存在临床和统计学上的异质性，并且存在明显的发表偏倚。两项最大、最严谨的临床试验显示了阴性的结果。当分析两项研究中 1 年复发率的预估值而非观察值时，治疗获益就不再具有统计学意义：安慰剂对照试验 EPIC-1 与 EPIC-2²⁵⁸ 分别入组了 363 与 375 名静止期 CD 患者。EPIC-1 试验中使用 ω -3 脂肪酸与安慰剂治疗的患者 1 年复发率分别为 31.6% 与 35.7% (风险比 0.82; 95%CI, 0.51 - 1.19; P = 0.30)。EPIC-2 试验的对应值分别为 47.8% 与 48.8% (风险比=0.90; 95%CI, 0.67 - 1.21; P = 0.48)。

3.7 益生菌

推荐 21

不推荐益生菌用于维持缓解 [EL3 (儿童)EL2 (成人)] 支持率 96%

对于实验性结肠炎模型，有证据显示益生菌可能有助于减轻炎症，对于部分临床状态如结肠袋炎或 UC，益生菌可能有效。Rolfe 等 259 的 Cochrane 综述总结了 7 项针对 CD 患者的小型研究，这些研究的检验的益生菌不同、方法学质量存在差异、使用的药物方案也不同。就减少复发风险而言，益生菌与标准维持治疗相比并无统计学显著的获益。

3.8 手术后的维持治疗

推荐 22

对于手术诱导缓解的儿童或青少年患者，推荐进行维持治疗

推荐 23

硫嘌呤可以作为术后维持治疗的首

选药物 [EL3 (儿童)EL2 (成人)]，而对于特定的患者也可以选用补充肠内营养 [EL3 (儿童)EL2 (成人)] 或抗 TNF 药物治疗 [EL3 (儿童)] 支持率 84%

实践要点：

1. 与成人 CD 患者不同，儿童 CD 患者在手术诱导缓解后通常会处方维持治疗。对于特定的患者，需要根据术前治疗以及疾病复发风险进行决策。此外还应考虑成本/获益比
2. 对于存在广泛性疾病以及存在复发风险 (详见下文) 的患者，在手术前无论是否使用硫嘌呤治疗，硫嘌呤都是术后维持治疗的合理选择
3. 对于不想使用或禁忌使用免疫抑制治疗的儿童，尤其是存在营养不良的儿童患者，可以选择使用补充营养治疗
4. 术后 6-9 个月应考虑进行回结肠镜检查，以指导治疗的调整
5. 术后使用甲硝唑 (20 mg/kg/d) 治疗 3 个月可以有效降低复发风险，但不建议使用更长时间，因为它的副作用明显且长期获益存在疑问
6. 关于抗 TNF 治疗用于维持术后缓解的数据有限，对于根据预后不良预测因素评估具有严重疾病进展指征的患者，可以使用抗 TNF 药物维持缓解
7. 不推荐使用布地奈德或益生菌预防术后复发

切除手术后 1 年内临床与内镜复发率分别为 20-25% 与 65-90%²⁶⁰。可能增加复发风险的因素包括：起病时年龄较轻、吸烟、患病时间长、先前接受过切除手术、小肠或回结肠疾病、穿透性疾病、NOD2/CARD15 突变、切除样本中存在肉芽肿^{261, 262}。一项关于成人术后复发干预手段的 Cochrane 综述显示，与安慰剂相比，硫嘌呤与临床复发风险降低 (RR 0.59; 95%CI 0.38 - 0.92, NNT = 7) 以及严重的内镜下复发风险降低相关 (RR 0.64; 95%CI 0.44 - 0.92, NNT = 4)²⁶³。然而，研究中的绝对效应量较小，1 年临床复发率平均值为 8-13%，内镜复发率为 15%²⁶⁴。

近期的一项Cochrane综述针对5-ASA对于维持成人CD患者术后缓解的作用分析了结果不一致的9项RCT研究²⁶⁵。尽管使用5-ASA预防复发具有一定作用(根据7项研究的荟萃分析)(OR 0.68;95%CI 0.52-0.90),但避免1例复发需要治疗的人数高达16-19人。鉴于缺乏儿童相关数据,并且为了与ECCO成人指南保持一致⁸¹,我们不建议常规使用5-ASA作为维持治疗。

在一项成人RCT研究中,行回结肠切除术后CD患者分别使用IFX与安慰剂治疗1年,结果显示:IFX组复发率为9.1%而安慰剂组为84.6%, $P=0.0006$,研究表明使用IFX具有明显的优势²⁶⁶。

在近期的POCER研究中²⁶⁷,174名成人CD患者在进行回盲肠切除术后根据复发风险被分成两组:低风险组(17%)不接受术后治疗,而高风险组(83%)使用硫嘌呤治疗(不耐受时使用ADA)。对比两种治疗策略:一种时仅在出现临床症状后进行治疗优化,另一种是第6个月系统性内镜评估观察到黏膜损伤的患者进行强化治疗。研究结束时(18个月),内镜评估具有明显优势,可以在第6个月进行系统性的评估并调整较低与较高风险患者的治疗策略。高风险组使用术后ADA治疗与第6个月评估后强化治疗的患者相比无显著差异(复发率43% vs 59%, $P=0.20$,Rutgeerts评分为i3&i4: 11% vs. 9%, $p=NS$),该结果进一步肯定了这种治疗策略对于成人患者的意义。

对于术后患者的维持治疗,布地奈德与益生菌相对于安慰剂并未显示出任何优势²⁶⁸。在一项非随机性研究中,夜间连续饲喂部分肠内营养治疗12个月可以有效维持术后缓解²⁶⁹。

成人患者术后使用硝基咪唑类抗生素(如奥硝唑或甲硝唑,剂量为20 mg/kg/d)治疗3个月可以降低回盲肠切除术后复发风险,但当治疗超过12个月时,该疗效无法持续²⁶⁹。与安慰剂组相比,抗生素组出现的副作用更多。应避免长期使用硝基咪唑类抗生素治疗,因为这样会增加不

可逆性神经病变的累积风险。

4.1 根据疾病活动度的治疗策略

4.2 基于生长发育表现的治疗策略

4.3 现有策略

实践要点:

1. 如果确实有效,通常应继续使用免疫抑制剂与抗TNF药物治疗更长的时间,至少应使用几年时间
2. 对于完全无激素缓解状态持续多年的部分患者,与家长单独沟通获益-风险后,可以考虑停止药物治疗,但必须在生长发育完成或青春期之后才能停药。不存在黏膜炎症证据的患者复发风险较低。因此在下调药物之前,应进行内镜评估、粪便钙卫蛋白检测及/或MRE/胶囊内镜检查以确保黏膜完全愈合。必须确保血红蛋白、WBC、CRP以及ESR水平正常,但这些项目不足以评估风险
3. 当治疗6个月并确保完全缓解与黏膜愈合之后,推荐将抗TNF药物加硫嘌呤或MTX的联合方案下调为抗TNF单药治疗
4. 从抗TNF药物开始降阶梯治疗时,应选择硫嘌呤或MTX。通常不建议儿童患者停用所有药物,除非极少数病情非常轻的局限性疾病患者,在长期持续深度缓解后可以考虑停药,但需要认真告知家长相关的复发风险及其他并发症。

对于长期持续缓解的患者可以考虑治疗降级,以降低成本并减少副作用。对于儿童和青少年患者而言,后者尤为重要,因为他们将来可能需要治疗很多年。支持推荐停止用药的相关数据有限,但不同的成人研究持续反映出一个大体的规律,即生物学炎症的出现与停药后1-2年复发的高风险相关²⁷¹。

在一项回顾性研究中,120名使用6MP

治疗实现无激素缓解至少 6 个月的 CD 患者中, 有 36 名患者停止治疗²⁷²。继续治疗的患者, 第 1、2、3、5 年累积复发可能性分别为 29%、45%、55%、61%, 而相对应地, 停止治疗患者的累积复发风险分别为 36%、71%、85%、85%。停用 6MP 的患者缓解持续的中位时间(16 个月; 范围 0.4-55)明显比继续 6MP 治疗(32 个月; 范围 6-109)的患者短($P < 0.0004$)。

在 Bouhnik 等的回顾性研究中²⁷³, 157 名经过 AZA/6MP 治疗 4 年后处于缓解状态的成人 CD 患者被纳入分析, 无论治疗继续还是停止, 复发的风险都相近。然而由于长期随访的患者数量较少, 需要谨慎看待该数据。GETAID 研究组后来发表了一项安慰剂对照试验, 研究 AZA 治疗 42 个月以上持续缓解的患者停药后的情况¹⁰⁶。停药的患者第 18 个月的复发率明显更高($21 \pm 6\%$ vs. 继续治疗患者 $8 \pm 4\%$)。复发的风险因素包括年龄低于 30 岁、CRP 升高以及贫血。在一项非随机性研究中, Mantzaris 等²⁷⁴对比了 AZA 持续治疗 2-4 年(A 组)与持续治疗 4-8 年(B 组)的疗效与安全性。两组的疗效与安全性并无差异, 这表明长期使用 AZA 可能安全而有效。

Treton 等²⁷⁵针对 66 名停用 AZA 的患者继续随访了 5 年。停用 AZA 3 年与 5 年后分别有 53%与 63%的患者复发。在 32 名复发患者中, 有 23 名再次使用 AZA 单药治疗, 除 1 人以外其他人都实现了缓解。停用 6MP/AZA 之后第 1 年与第 5 年的平均复发率分别为 38%(范围 21%-41%)与 74%(范围 61%-85%)^{271, 274-276}。

停用 MTX 后的长期数据有限。一项针对 70 名成人 IBD 患者(48CD, 22UC)的回顾性研究显示, 如果继续使用 MTX 治疗, 那么第 12、24、36 个月缓解的可能性分别为 90%、73%和 51%²⁷⁷。而对应地停用 MTX 治疗后第 6、12、18 个月的缓解率分别为 42%、21%和 16%。

尽管部分研究是针对接受免疫抑制剂/抗 TNF 药物联合治疗的患者停用抗 TNF 治疗的, 但尚无法对抗 TNF 治疗单药方案的持续时间给出循证推荐⁸¹。与风湿性疾

病不同, 抗 TNF 药物剂量进展性减少的用药方式并未在 CD 患者中进行验证²⁷⁸。

在一项针对 80 名成人 CD 患者的界标性 RCT 研究中, Van Assche 等²⁰²证实, 经过 2 年的随访, 在与 IFX 联合治疗 6 个月后使用硫唑嘌呤维持治疗并不能带来临床获益(第 2 年黏膜愈合率为联合治疗组 64% vs. 单药治疗组 61%, 两组需要改变 IFX 剂量或停用 IFX 的患者比例相近)。一项回顾性研究证实, 无论是否停用 AZA, 在 2 年后都有近一半的患者需要停用或优化 IFX 治疗²⁷⁹。这也与有关 IFX 的一个观念保持一致, 即 IFX 的抗体只会在 IFX 治疗的前几个月内生成, 而那些使用 IFX 持续缓解的患者将会保持缓解状态。目前尚无针对 MTX/抗 TNF 联合后停用 MTX 的相关研究。

在关键性的前瞻性 STORI 研究中, 接受 IFX 与免疫调节剂治疗 1 年以上的成人 CD 患者, 在停用 IFX 但继续使用免疫抑制药物治疗后, 1 年内的复发率为 44%²⁸⁰。复发的风险因素包括男性、未进行手术切除、白细胞计数 $> 6.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 145 g/L$ 、CRP $> 5 mg/L$ 、以及粪便钙卫蛋白 $> 300 \mu g/g$ 。停药时的黏膜愈合情况与较好的预后显著相关, 但并非复发的主要风险因素²⁸⁰。存在不超过 2 项风险因素的患者 1 年内的复发风险为 15%。对于大多数复发患者, IFX 再治疗安全有效。在一项回顾性研究中, 48 名 CD 患者停用 IFX 后使用硫唑嘌呤($n=23$)或 MTX($n=9$)维持治疗, 在 IFX 停用 477 天后有 50%的患者复发。而 35%的患者直至随访期(近 7 年)结束时仍然健康且无临床复发²⁸¹。

本文的附录数据可在线查看, 网址为 <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>。

利益冲突声明

ECCO 针对可能的利益冲突(CoI)拥有一套披露政策。该利益冲突声明是以国际医学杂志编辑委员会(ICMJE)所使用的声明表为基础制定的。本文的 CoI 声明保存

在ECCO办公室与JCC编辑部，并在ECCO网站

(<https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html>)上公布以供公众监督，该声明对于作者可能的利益冲突进行了全面的概括。

鸣谢

以下 ECCO 国家代表参与了本共识的评审：

奥地利：Gottfried Novacek；比利时：Peter Bossuyt；捷克共和国：Tomas Douda；丹麦：Torben Knudsen；法国：Franck Carbonnel；德国：Andreas Sturm；希腊：Ioannis Koutroubakis；匈牙利：Peter Lakatos；意大利：Paolo Gionchetti；荷兰：Marieke Pierik；挪威：Ingrid Prytz-Berset；波兰：Jaroslaw Kierkus, Edyta Zagorowicz；葡萄牙：Fernando Magro；罗马尼亚：

Mihai Mircea Diculescu；俄罗斯：Alexander Potapov；西班牙：Fernando Gomollón；瑞典：Hans Strid；英国：Peter Irving

此外，以下专家也参与了声明的修订：Raanan Shamir

ESPGHAN胃病委员会的以下成员也参与了本共识的评审：

比利时：Yvan Vandenplas；法国：Frederic Gottrand；希腊：Alexandra Papadopoulou；以色列：Michael Wilschanski；斯洛文尼亚：Rok, Orel；瑞士：Michela Schaeppi；英国：Jackie Falconer, Robert Heuschkel, Savas Karkelis, Nikil Thapar

ESPGHAN理事会的以下成员也参与了本共识的评审：

德国：Ulrich Baumann, Bert Koletzko；意大利：Lorenzo D'Antiga, Riccardo Troncone；荷兰：Mark Benninga, Louisa Mearin；英国：Alan Phillips。

图 1.

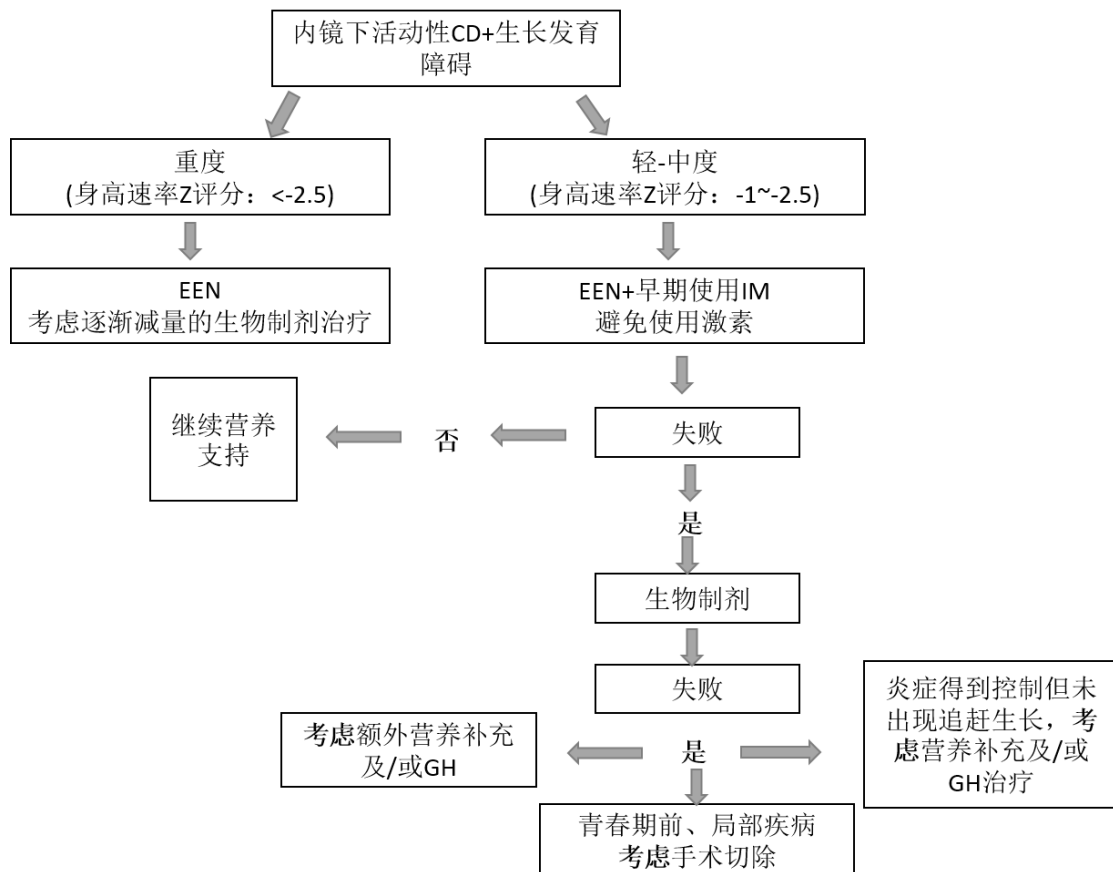
1. 可以使用加权儿童克罗恩病活动指数(wPCDAI)评估疾病严重程度，并参考血清与粪便炎症标记物、生长发育情况、内镜与影像学评估、以及其他实验室结果作为补充。
2. 考虑因素：狭窄引发的症状、肠易激综合征、乳糖不耐受、感染(如艰难梭菌或CMV)、诊断错误、药物副作用、细菌过度生长、胆汁炎腹泻。
3. 对于生长发育较差、体重较轻以及分解代谢状态(如低白蛋白血症)的儿童患者，应优先选择EEN。若口服EEN无法耐受，可以使用鼻胃管饲喂，然而需要认真考虑情感和经济上的因素，同时权衡该方案与短期激素治疗(也是一种有效的选择)的利弊。
4. 克罗恩病患者是否可以使用5-ASA尚存在争议，因此通常不推荐使用。部分特定的轻度疾病患者，尤其是结肠性疾病患者，可以考虑使用5-ASA作为补充诱导方案(50-80mg/kg/d，最大剂量为4g，分两次服用)。柳氮磺胺吡啶比其他较新的同类药物更有效，但不良事件发生率更高。在7-14天内逐渐增加柳氮磺胺吡啶的剂量可以降低不良事件发生率。
5. 泼尼松/泼尼松龙(1mg/kg 每天一次，最多40mg)必须在~10周内逐渐停止使用。不应该进行重复激素治疗或依赖激素方案
6. 当抗TNF药物联合硫嘌呤使用(即联合治疗)时，恶性肿瘤以及感染的风险增加。由于缺少可靠证据支持硫嘌呤治疗失败的儿童使用联合治疗，应该在联合治疗6个月内停用硫嘌呤。然而对于未使用过硫嘌呤的患者，联合治疗优于单药治疗，此时高风险患者，尤其是淋巴瘤风险较低的女孩，可以考虑使用联合治疗。当深度缓解持续一段时间后可以考虑下调为使用其中一种药物治疗。
7. 在开始免疫调节剂或抗TNF治疗前应该检查患者的免疫状态，类似地，当水痘病史

不明确时，需要筛查免疫状态并考虑先为血清阴性的患者接种带状疱疹病毒疫苗，之后再开始免疫调节剂或抗 TNF 治疗。对于原发性抗 TNF 治疗失败，换用另一种抗 TNF 药物的成功率较低。

8. 对于结肠未受累的难治性小段回肠疾病，以及抗炎治疗无效的狭窄性疾病，手术治疗的作用尤为明显。
9. 高风险因素包括存在肛周疾病、严重的生长发育迟缓、内镜检出深度溃疡或广泛性疾病(包含上消化道与近端小肠)、诊断时需要使用糖皮质激素。
10. 尽管对于诱导缓解 PEN 不如 EEN 有效，但一些较弱的证据显示，对于儿童克罗恩病患者的维持缓解，PEN 可能有一定效果。
11. 口服硫唑嘌呤 2-2.5mg/kg 每日一次，或 6-巯基嘌呤 1-1.5mg/kg 每日一次。起效时间通常为 8-14 周。需要密切监测 CBC 与肝酶。基线时检测 TPMT(基因分型或酶活性)并在 2-4 个月后检测药物代谢物(即 6-TG 与 6-MMP)可能有助于优化硫嘌呤的剂量。
12. 对于经常复发以及无法戒断糖皮质激素的患者应考虑归为免疫调节剂治疗失败，对于无临床症状但存在明显黏膜炎症指征(血液检查、粪便标记物、内镜或影像学评估结果明显异常)的儿童也可以考虑归为治疗失败。
13. 甲氨蝶呤的剂量为 15 mg/m²(最高 25mg)每周一次。皮下注射可能与肌肉注射一样有效。没有充分的证据支持在某一阶段使用口服治疗。应处方每日服用叶酸来减少不良事件。应该定期监测肝酶并进行全血细胞计数。当实现持续性的缓解后(通常在 2-3 个月后起效)，MTX 的剂量可以降低 40%。
14. 抗生素(如甲硝唑、环丙沙星、阿奇霉素、利福昔明)对于克罗恩病的诱导缓解可能有一定作用。

图 2.

1. 明显的生长发育迟缓可以作为预后不良的一个预测因素²⁷⁰。
2. 对于线性生长和骨健康关注不足可能导致成年身高出现问题以及骨折风险增加。
3. 使用 6-12 个月时间内的生长速率的标准偏差评分 (Z 评分) 可以很好地描述 CD 患者的生长发育不足, 如果无法评估, 则可使用身高随年龄变化的 Z 评分进行描述。
4. 应该尽可能多的减少糖皮质激素的使用, 因为激素可以诱导蛋白质分解并对生长发育造成负面影响。
5. 切除手术可以作为局限性疾病的治疗选择, 尤其适用于存在明显生长发育迟缓的儿童以及先前经免疫调节剂/抗 TNF 治疗失败的患者。切除手术应该在青春期结束前进行, 以增加患者追赶生长的可能性。
6. 在缓解期内, 对于低风险患者, 间歇性添加 EEN 或 PEN 治疗有助于生长发育。
7. 由于生长激素 (GH) 对于线性生长可能的益处并不明确, 所以只有严格筛选的患者可以考虑使用 GH。
8. 骨龄的评估对于预测追赶生长的可能性非常有用。



参考文献

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):423-39.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12): 1424-9.
3. Polito II JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111 (3):580-6.
4. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *BesPracReClinGastroentero* 2004; 18(3):509-23.
5. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1114-22.
6. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1106-13.
7. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(6):953-61.
8. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-7.
9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619-35.
10. Rismo R, Olsen T, CiuG, Paulssen EJ, Christiansen I, Florholmen J, et al. The effect of adalimumab for induction of endoscopic healing and normalization of mucosal cytokine gene expression in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(10): 1200-10.
11. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495-500.
12. Laharie D, Reffet A, Belleanne G, Chabrun E, Subtil C, Razaire S, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6):714-21.
13. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):463-8 [quiz e10-1].
14. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6):1415-22.
15. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(8): 1759-68.
16. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(10):1221-9.
17. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(9):513-23.
18. Bailey DA. The Saskatchewan pediatric bone mineral accrual study: bone mineral acquisition during the growing years. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 3):S191-4.
19. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):168-74.
20. Escher JC. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease: pro/con balance. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):484.
21. Bousvaros A. Mucosal healing in children with Crohn's disease: appropriate therapeutic goal or medical overkill? *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):481-3.
22. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650-6.
23. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):947-53.
24. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61(8):1140-5.
25. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. The ESPGHAN Revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 [Epub of print].
26. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6):1314-21.
27. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1 :Cd000542.
28. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1): 8-15.
29. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795-806.
30. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(1):75-81.
31. Sanderson IR, Udeen S, Davies PS, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1987;62(2):123-7.
32. Seidman E, Lohoues MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease: early and long term results. *Gastroenterology* 1991;100:A250.
33. Terrin GCR, Ambrosini A. A semielemental diet (Pregomin) as primary therapy for inducing

- remission in children with active Crohn's disease. *Ital J Pediatr* 2002;28:401-5.
34. Seidman EGA, Jones A, Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993. *Gastroenterology* 1993;104:A778.
 35. Ruuska T, Savilahti E, Maki M, Ormala T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):175-80.
 36. 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):744-53.
 37. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdge GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(2):246-53.
 38. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(4):293-307.
 39. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, 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): S14-34.
 40. Teahon K, Pearson M, Smith T, Bjarnason I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(1):54-60.
 41. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):270-5.
 42. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(5):501-7.
 43. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(12):1332-9.
 44. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55(3):356-61.
 45. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):78-84.
 46. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93(3):327-35 [Oslo, Norway : 1992].
 47. Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3): 735-9.
 48. Rodrigues AF, Johnson T, Davies P, Murphy MS. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007;92(9):767-70.
 49. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derckx B, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(2): 167-72.
 50. Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Study of psychological repercussions of 2 modes of treatment of adolescents with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2002;9(2): 110-6.
 51. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):298-305.
 52. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012; 13(2):107-12.
 53. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(3):281-9.
 54. Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005; 50(8):1471 -5.
 55. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24(5):775-9.
 56. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21 (10):1609-14.
 57. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381-7.
 58. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(6):609-15.
 59. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):622-9.
 60. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340-61.
 61. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):590-9 [quiz 600].
 62. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre

- trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):47-54.
63. Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):248-52.
 64. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119(4):895-902.
 65. Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton III LJ, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12):1093-100.
 66. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7):745-50.
 67. Byron MA, Jackson J, Ansell BM. Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1983;76(6): 452-7.
 68. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):154-9.
 69. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S1-S13.
 70. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811-8.
 71. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990;31 (3):325-8.
 72. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(3):375-82.
 73. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1124-9.
 74. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41 (6): 720-5.
 75. Jakobsen C, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators—a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1731-40.
 76. Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *J Pediatr* 2002;140(1):75-80.
 77. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296.
 78. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jimenez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):183-91.
 79. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects? *Dig Dis* 2012;30(4):368-75.
 80. Levine A, Kori M, Dinari G, Broide E, Shaoul R, Yerushalmi B, et al. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1055-61.
 81. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):28-62.
 82. Dilger K, Alberer M, Busch A, Enninger A, Behrens R, Koletzko S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(3):387-96.
 83. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119-24.
 84. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96(1): 23-43.
 85. Vihinen MK, Kolho KL, Janne OA, Andersson S, Raivio T. Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):504-6.
 86. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2012;44(6):578-87.
 87. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(1):17-24.
 88. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):661-73.
 89. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Manosa M, Algaba A, et al. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8):1509-14.
 90. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevens J, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83(3): 550-62.
 91. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):674-8.
 92. Borgiaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*

- 2000;95(3):725-9.
93. Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, Shang A, Furrer H, Egger M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):473-80.
 94. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5(3):222-6.
 95. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):400-4.
 96. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1125-30.
 97. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):831-6.
 98. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengline H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D, et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(10): 2138-43.
 99. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(7):949-54.
 100. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: Cd000067.
 101. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2(7731): 944-7.
 102. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;20(8): 721-6.
 103. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2(8097):955-7.
 104. Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Becketl JM, Best WR, Kern Jr F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2): 847-69.
 105. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37(5):674-8.
 106. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128(7):1812-8.
 107. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135(4):1123-9.
 108. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 723-9.
 109. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200-6.
 110. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60(7):930-6.
 111. Cleynen I, Gonzalez JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556-65.
 112. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758-65 [e2; quiz e14-5].
 113. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(4):766-74 [e1].
 114. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(7):913-21.
 115. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5):667-71.
 116. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
 117. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(8):563-7.
 118. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):331-42.
 119. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4):813-21.
 120. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409-22.
 121. Baldassano R, Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, et al. 41 serious infections and associated risk factors in patients receiving infliximab and immunotherapies for children with inflammatory bowel disease: develop registry data. *Gastroenterology* 2013; 144(5 Suppl 1):S-11.
 122. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are thiopurines always contraindicated after thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(5):583-6.
 123. Dubinsky MC, Yangf H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles

- provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 904-15.
124. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(10):1743-50.
 125. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):333-40.
 126. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou CF, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2239-47.
 127. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ, Frampton CM, Geary RB, Barclay ML, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 2006;24(8):767-81.
 128. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):593-9.
 129. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sিনnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705-13.
 130. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1047-53.
 131. Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12): 1678-82.
 132. Gerich ME, Quiros JA, Marcin JP, Tennyson L, Henthorn M, Prindiville TP. A prospective evaluation of the impact of allopurinol in pediatric and adult IBD patients with preferential metabolism of 6-mercaptopurine to 6-methylmercaptopurine. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):546-52.
 133. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan LY, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):449-58.
 134. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987;423:169-78.
 135. Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin Chem* 1998;44(3): 551-5.
 136. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54(8):1121-5.
 137. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(4):389-94.
 138. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):838-43.
 139. Colletti RB, Cucchiara S, Dubinsky M, Escher JC, Faubion WA, Fell J, et al. 833 malignancies in children receiving infliximab and other inflammatory bowel disease therapies: an inflammatory bowel disease multicenter, prospective, long-term registry of pediatric patients (develop) registry data. *Gastroenterology* 2013;144(5, Supplement 1):S-147.
 140. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1): e1-e41.
 141. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1621-8 [e1-5].
 142. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1612-20.
 143. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61(2):235-40.
 144. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2804-12 [quiz 3, 13].
 145. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(11): 1053-7.
 146. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(6):714-7.
 147. Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998;132(5):830-5.
 148. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(4):427-30.
 149. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(5):526-30.
 150. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2521-6.
 151. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;

- 1 :Cd003459.
152. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:Cd006884.
 153. Nathan DM, Lser JH, Gibson PR. A single center experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):954-8.
 154. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, et al. Methotrexate: new uses for an old drug. *J Pediatr* 2014;164:231-6.
 155. 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.
 156. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47-59.
 157. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. 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].
 158. Rummel FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Maura C, Ginies JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):388-94.
 159. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137(2):192-6.
 160. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3189-94.
 161. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):833-8.
 162. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(5):632-6.
 163. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):425-31.
 164. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36(5):342-7.
 165. Afzal NA, Ozzard A, Keady S, Thomson M, Murch S, Heuschkel R. Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci* 2007;52(12):3329-33.
 166. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):293-8.
 167. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):644-59 [quiz 60].
 168. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365-74 [e2].
 169. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):3042-9.
 170. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(8):946-53.
 171. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33 [quiz 591].
 172. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):829-38.
 173. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(1): 46-52.
 174. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):183-90.
 175. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou M, Daum F. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):279-82.
 176. Afzal NA, Shenoy MU, Haque S, Wilcox D, Shah N. Recognition and treatment of genitourinary complications in paediatric Crohn's disease using infliximab. *Acta Paediatr* 2010;99(7): 1042-6 [Oslo, Norway : 1992].
 177. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18): 1398-405.
 178. Panaccione R, Loftus Jr EV, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian SubjeCts with ModErate to Severe Crohn's DiseaSe (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011;25(8): 419-25.
 179. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014;63:292-9.
 180. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of

- maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011;27(3):651-62.
181. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(6): 745-50.
 182. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1424-9.
 183. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2): 150-4.
 184. Escher JC, Stooft J, van Deventer SJ, van Furth AM. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):420-3.
 185. Krishnan S, Banquet A, Newman L, Katta U, Patil A, Dozor AJ. Lung lesions in children with Crohn's disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy. *Pediatrics* 2006; 117(4):1440-3.
 186. Silbermintz A, Krishnan S, Banquet A, Markowitz J. Granulomatous pneumonitis, sclerosing cholangitis, and pancreatitis in a child with Crohn disease: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(3):324-6.
 187. Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, Scarbrough M, Roberts CC. Crohn's-associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004;144(4):541-4.
 188. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):237-43.
 189. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(4):486-90.
 190. Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, et al. The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012;6(3):337-44.
 191. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, et al. Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(8):851-7.
 192. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):607-14.
 193. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12): 1378-84.
 194. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(2):179-92.
 195. Vande Castele N, Compennolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5):S211-2.
 196. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
 197. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
 198. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
 199. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492-500.
 200. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1065-72.
 201. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):143-53.
 202. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861-8.
 203. Vande Castele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(6):962-71.
 204. Jones J, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data. *Gastroenterology* 2013;144(5):S179.
 205. Kierkus J, Iwanczyk B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Lazowska I, et al. P525 Efficacy infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease – multicenter randomized study. *J Crohn's Colitis* 2013;7:S220-1.
 206. Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, Amil-Dias J, Stronati L, Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):257-67.
 207. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146:681-8.
 208. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors

- improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(11-12):1040-8.
209. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7):826-31.
 210. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(6):816-22.
 211. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, DH G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7): 601-8.
 212. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):502-8.
 213. Candon S, Mosca A, Ruummele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; 118(1):11-9.
 214. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1078-85.
 215. Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):40-5.
 216. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):353-8.
 217. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1): 104-11.
 218. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (5):442-6.
 219. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(1):75-84.
 220. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):265-9.
 221. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1408-14.
 222. Lahdenne P, Wikstrom AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):785-90.
 223. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E. Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2007;96(1): 128-30 [Oslo, Norway : 1992].
 224. Hamalainen A, Lahdenne P, Wikstrom A, Aalto K, Kolho KL. Prevention of infusion reactions to infliximab in paediatric patients with oral acetylsalicylic acid. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4):590-1.
 225. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segart S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501-8.
 226. 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.
 227. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):47-91.
 228. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(6): 830-7.
 229. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(3):386-8.
 230. Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1150-6.
 231. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58(10):1427-36.
 232. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2517-24.
 233. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138(10):807-11.
 234. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):623-7.
 235. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):230-2.
 236. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):243-50.
 237. Katz L, Gisbert JP, Manoojian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(11):2026-33.
 238. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C,

- Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ;33(3):349-57.
239. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(9): 1093-9.
240. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 141-51.
241. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(7):1199-206.
242. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(4):444-7.
243. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1628-40.
244. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20):2164-73.
245. Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):28-33.
246. Lazzerini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(4):419-27.
247. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(5): 881 -95.
248. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(2):186-92.
249. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(1 Pt 1):31-40.
250. Tolia V, Massoud N, Klotz U. Oral 5-aminosalicylic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8(3):333-8.
251. Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993; 38(10):1831 -6.
252. Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, van Boxtel CJ, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(5):626-31.
253. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38(4):543-8.
254. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94(3):603-10.
255. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(9):1333-40.
256. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(1): 1-8.
257. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):336-45.
258. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008;299(14):1690-7.
259. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:Cd004826.
260. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1500-9.
261. Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(3):463-72.
262. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):545-56.
263. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:Cd006873.
264. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089-96.
265. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:Cd008414.
266. Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Watson A, et al. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2011 ;56(12):3610-5.
267. De Cruz PKM, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany S, Gorelik A, Liew D, et al. Optimising post-operative

- Crohn's disease management: best drug therapy alone versus colonoscopic monitoring with treatment step-up. the POCER study. *Gastroenterology* 2013;144(5):S164.
268. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for postoperative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31 (8): 802–9.
269. Yamamoto T. Prevention of recurrence after surgery for Crohn's disease: efficacy of infliximab. *World J Gastroenterol* 2010;16(43):5405.
270. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (8):1893–900.
271. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133(2): 412–22.
272. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11):3254–7.
273. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347(8996):215–9.
274. Mantzaris GJ, Roussos A, Christidou A, Koilakou S, Kalantzis CN, Petraki K, et al. The long-term efficacy of azathioprine does not wane after four years of continuous treatment in patients with steroid-dependent luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2007; 1 (1):28–34.
275. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(1):80–5.
276. Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(1):174–9.
277. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 693–7.
278. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Nigro A, Palazzi C. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev* 2013; 12(7):691–3.
279. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1142-9.
280. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(1):63-70 [e5; quiz e31].
281. Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9): 1129-34.