

Jarosław Reguła<sup>1,2</sup>, Grzegorz Wallner<sup>3</sup>, Stanisław Nowak<sup>4</sup>, Katarzyna Proga<sup>4</sup>,  
Arlen Samantha Marciniak<sup>4</sup>, Bogdan Falkiewicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>3</sup>II Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup>Pex PharmaSequence Sp. z o.o., Warszawa

# Stan obecny w rozpoznawaniu i leczeniu złożonych przetok odbytniczych (CPF) w chorobie Leśniowskiego-Crohna (chLC) w Polsce — na podstawie badania pt. „Schematy postępowania terapeutycznego u pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna”

Current status in the diagnosis and treatment of complex perianal fistulas (CPF) in the course of Leśniowski-Crohn disease (CD) in Poland: based on the “Patterns of therapeutic behavior in patients with complex fistulas in the course of Leśniowski-Crohn’s disease” study

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Złożona przetoka odbytu (CPF) jest chorobą stanowiącą poważne wyzwanie zarówno terapeutyczne, jak i społeczne z perspektywy pacjentów oraz ich rodzin. Głównym problemem jest konieczność zapewnienia chorym dostępu do skoordynowanej opieki, w której kluczową rolę odgrywa współpraca gastroenterologów oraz chirurgów, między innymi ze względu na wysoki odsetek niepowodzeń leczenia standardowego, prowadzącego do konieczności zastosowania rozwiązań chirurgicznych.

Celem badania było uzyskanie informacji na temat obecnej praktyki postępowania z CPF w Polsce i ziden-

tyfikowanie zwyczajów terapeutycznych lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z CPF.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono od lutego do kwietnia 2018 roku i składało się z dwóch części: bezpośrednich wywiadów z lekarzami (30 gastroenterologów i 15 chirurgów) oraz analizy dokumentacji medycznej 75 pacjentów z CPF, którzy nie odpowiedzieli na standardowe leczenie, przy czym od momentu wprowadzenia kolejnego rzutu leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej minął przynajmniej rok, ale nie więcej niż 5 lat.

**Wyniki:** Nie zidentyfikowano jednego, ustandaryzowanego schematu postępowania. Leczenie pacjentów z CPF, a także rola leczenia chirurgicznego różni się w zależności od wielkości i doświadczenia ośrodka medycznego. Przeprowadzona analiza dokumentacji

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.  
Jarosław Reguła  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5,  
02–781 Warszawa  
Faks: 22 546 30 35  
e-mail: jaroslaw.regula@coi.pl

medycznej dotyczącej 75 pacjentów pokazała, że u 41% chorych zastosowano wyłącznie leczenie farmakologiczne, natomiast u 59% leczenie farmakologiczne i chirurgiczne. Czas leczenia farmakologicznego od początku terapii do decyzji o zastosowaniu kolejnej linii leczenia w grupie łącznej wynosił średnio 12,3 miesiąca. W przypadku pacjentów leczonych chirurgicznie średni czas od rozpoczęcia farmakologicznego leczenia CPF do decyzji o leczeniu chirurgicznym wynosił 10–18 tygodni.

**Wnioski:** Obecnie w Polsce brakuje ujednoczonego algorytmu postępowania u chorych z CPF oraz szeroko

stosowanego standardu skoordynowanej opieki nad tymi chorymi. Wyraźna jest pilna potrzeba wypracowania nowego paradygmatu terapeutycznego skupiającego się na zapewnieniu kompleksowej opieki chorym oraz wzmocnieniu w tym aspekcie znaczenia współpracy pomiędzy gastroenterologami oraz chirurgami.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 4, 135–147**

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, przetoka okołodbytnicza, złożona przetoka odbytu, nieswoiste zapalenia jelit

## ABSTRACT

**Introduction:** Complex perianal fistula (CPF) is a disease representing a serious challenge from the therapeutic perspective, as well as from the social perspective of patients and their families. The main problem is the necessity of ensuring access of patients to coordinated treatment, in which the cooperation of gastroenterologists and surgeons plays a key role, due to e.g. high rate of standard therapy failure, leading to the need for surgical solutions.

The aim of this study was to obtain information on the current practice of dealing with CPF in Poland and to identify the therapeutic habits of physicians dealing with the treatment of patients with CPF.

**Material and methods:** The study was conducted Feb-Apr 2018 and consisted of two parts: direct interviews with physicians (30 gastroenterologists, 15 surgeons) and analysis of medical records of 75 patients with CPFs which not responded to standard therapy. In case of patients, at least one year but not more than 5 years passed since the subsequent treatment was introduced after the standard therapy failed.

**Results:** No single, standardized practice was identified. The management of patients with CPF as well as the role of surgical therapy significantly differs depending on the size and experience of a medical center. Among the analyzed 75 patients, for 41% of them pharmacological treatment only was applied, whereas in 59% both pharmacological and surgical treatments were applied. The length of pharmacological therapy until the decision to use the next line of treatment averaged 12.3 months in the total patients group. For the subgroup of patients treated surgically, the average time from the start of pharmacological CPF treatment to the decision about surgical treatment was 10–18 weeks.

**Conclusions:** Currently, there is no unified, standard therapy algorithm for CPF patients and lack of widely used standard of coordinated care for these patients in Poland. There is an urgent need to develop a new therapeutic paradigm focusing on providing comprehensive care to patients and strengthening the importance of cooperation between gastroenterologists and surgeons in this aspect.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 4, 135–147**

**Key words:** Crohn's Disease, rectal fistula, complex perianal fistula, inflammatory bowel diseases

## WSTĘP

Choroba Crohna (*morbus Crohn*) — w Polsce w hołdzie za wkład w jej poznanie i opisanie prof. Antoniemu Leśniowskiemu nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC) — jest obok wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*) zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych jelit. Z powodu wciąż nieznannej etiologii, dostępnych wielu metod diagnostycznych, jak również dotychczas jedynie objawowej farmakoterapii i objawowego co do swej istoty leczenia chirurgicznego, stanowi cały czas wyzwanie w praktyce gastrologicznej oraz w chirurgii przewodu pokarmowego [1, 2].

Przyczyna choroby nie jest znana, lecz wiele wskazuje na to, że istotną rolę oprócz

czynnika środowiskowego odgrywa genetyczna skłonność do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, prowadzącej do przewlekłego zapalenia. Pod względem klinicznym może przebiegać wśród nawracających zaostrzeń i remisji, niekiedy w sposób ciągły, prowadząc do konieczności hospitalizacji z wdrożeniem radykalnych interwencji chirurgicznych takich jak resekcja jelita, fistulektomia, fistulotomia, wyłonienie stomii czy kolektomia [3–5]. Pod względem patomorfologicznym może przebiegać z dominującą tendencją do śródściennego procesu zapalnego (*luminal disease*), prowadzącego do powstawania zwężeń pozapalnych lub do powstawania przetok, przy czym z upływem lat te ostatnie warianty fenotypu zaczynają przeważać [2, 6].

Dominującym elementem klinicznej symptomatologii są zazwyczaj bóle brzucha, biegunka, niekiedy z domieszką krwi, chudnięcie, gorączka. Możliwe są rozmaite objawy pozajelitowe, między innymi skórne (rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa), oczne (zapalenie tęczęwki, zapalenie twardówki), stawowe (zapalenie stawów obwodowych, osiowych, artralgia), patologie wątroby i dróg żółciowych (stłuszczenie wątroby, zwięzające zapalenie dróg żółciowych, kamica żółciowa) [2, 6].

Na początku XXI wieku choroba Leśniowskiego-Crohna stała się globalnym schorzeniem, mającym istotny wpływ na systemy opieki zdrowotnej i społeczeństwo na całym świecie. W perspektywie społecznej i ocenie obciążenia budżetu państwa z uwzględnieniem kosztów pośrednich, ma to ogromne znaczenie. Do tej pory ukazały się dwa polskie opracowania, które potwierdzają wagę problemu w grupie polskich pacjentów [7, 8].

W przebiegu chLC oprócz typowych zmian związanych z przewlekłym procesem zapalnym występują również charakterystyczne powikłania miejscowe oraz objawy pozajelitowe. Wśród powikłań miejscowych szczególne miejsce zajmują przetoki okołodbytnicze. W 21–54% przypadków chLC zajmuje końcowy odcinek przewodu pokarmowego. U większości chorych z zajęciem odbytnicy występują przetoki okołodbytnicze [9–12]. Wykazano zależność pomiędzy lokalizacją zmian chorobowych, czasem trwania i występowaniem przetok okołodbytniczych. Ocenia się, że u 21–23% chorych występują przetoki okołodbytnicze, jednak w pierwszym roku u 12%, w piątym u 15%, w dziesiątym u 21%, do 26% po dwudziestu latach [9–14]. Częstość występowania przetok okołodbytniczych zależy również od lokalizacji choroby. Pacjenci ze zmianami w obrębie jelita krętego rozwijają przetoki okołodbytnicze tylko w 12%, w lokalizacji krętniczo-okrężniczej częstość występowania wynosi 15%, w przypadku zmian w okrężnicy bez zajęcia odbytnicy 41%, a w przypadku zajęcia końcowego odcinka jelita grubego wzrasta aż do 92% [9–15]. Przetoki okołodbytnicze w chLC są przeważnie bardziej skomplikowane i mają bardziej nasilone objawy kliniczne oraz

gorsze rokowanie niż przetoki pochodzenia odkryptowego. Wynika to z odmiennej patofizjologii — przetoki w chorobie Leśniowskiego-Crohna powstają w skutek uszkodzenia bariery jelitowej i nabłonka wywołanych przez przewlekły proces zapalny. W wyniku zahamowania regeneracji dochodzi do transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej pod wpływem cytokin: TNF-alfa (*tumor necrosis factor alfa*), TGF-beta (*transforming growth factor beta*), IL-13 (*interleukine 13*) oraz innych mediatorów reakcji zapalnej. Towarzyszą im również zmiany w macierzy pozakomórkowej wywołanej przez nadmierną ekspresję metaloproteinaz MMP-3, MMP-9 oraz B6-integryny. W efekcie powstaje uszkodzenie nabłonka jelitowego, który jest zastępowany przez miofibroblasty [9, 13–15]. Przetoki w chLC często są rozgałęzione, mogą też być mnogie, czyli mieć więcej niż jeden otwór wewnętrzny i zewnętrzny. Kanał przetoki ulega często odcinkowemu zwężeniu, prowadząc do zastoju treści ropnej i nawracających stanów zapalnych oraz ropni. W efekcie może dochodzić do groźnych powikłań septycznych [9–15].

Istnieje wiele klasyfikacji przetok okołodbytniczych, jak na przykład: anatomiczna Parksa, patologiczna Buchmanna-Alexandra-Williamsa, kliniczna Cardiff, radiologiczna MRI St. James University Hospital, czy klasyfikacja opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (AGA, *American Gastroenterological Association*) [9–15]. Obecnie częściej stosowana jest ta ostatnia klasyfikacja, która dzieli przetoki na proste i złożone. Do przetok prostych zalicza się wszystkie, których kanał biegnie poniżej linii grzebieniastej z pojedynczym otworem wewnętrznym, bez zbiorników ropnych. Przetoki złożone to takie, których kanał przebiega powyżej linii grzebieniastej: wysokie międzyszwieraczowe, wysokie przezszwieraczowe, nadzwieraczowe i pozaszwieraczowe z wieloma otworami zewnętrznymi, obecnością ropni, zwężeń odbytnicy oraz penetrujących do narządów miednicy, na przykład pochwy czy pęcherza moczowego. U około 30% pacjentów przetoka okołodbytnicza może być pierwszym objawem chLC, dlatego bardzo ważne jest przeprowadzenie właściwej diagnostyki oraz wdrożenie skutecznej terapii [9–16].

Metody stosowane w diagnostyce i leczeniu przetok w przebiegu chLC uległy istotnym zmianom w ostatnich latach. Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) i ultrasonografia transrektalna (TRUS, *transrectal ultrasound*) umożliwiły dokładne uwidocznienie przebiegu kanału przetoki, postawienie właściwego rozpoznania oraz zaplanowanie optymalnej terapii. Nadal kluczowy element stanowi badanie przedmiotowe w znieczuleniu ogólnym. Natomiast tomografia komputerowa, fistulografia nie są aktualnie rekomendowane. Stosuje się również manometrię ano-rektalną i elektromiografię [16–18].

W farmakoterapii, która, jak wspomniano, ma charakter wybitnie objawowy, początkowo stosowano sulfasalazynę i preparaty mesalazyny, których działanie w chLC jest obecnie kwestionowane. Następnie wprowadzono glikokortykoidy, które choć z reguły działają korzystnie, to jednak w części przypadków muszą być stosowane długotrwale (steroidozależność), a u innych chorych nie przynoszą oczekiwanych korzyści (steroidooporność) [16–20]. Armamentarium farmakologiczne zawiera również leki immunomodulujące oraz leki immunosupresyjne, w tym przeciwciała monoklonalne [16–21]. W ostatnim czasie pojawiła się nowa metoda terapeutyczna z pogranicza leczenia farmakologicznego i leczenia chirurgicznego polegająca na miejscowym podaniu allogenicznych komórek macierzystych do kanału przetoki [11].

Leczenie chirurgiczne złożonych przetok okołoodbytniczych można podzielić na: leczenie powikłań, w tym otwarcie i drenaż zbiorników ropnych, drenaż przetok za pomocą setonów oraz w wybranych przypadkach zabiegi resekcyjno-naprawcze, zwłaszcza takie jak fistulotomie lub fistulektomie, czy podwiązanie kanału przetoki w odcinku międzyzwieraczowym (LIFT). Stosowane są również techniki małoinwazyjne, jak zatyczki, kleje tkankowe. W przypadku ciężkich powikłań nierzadko stosuje się kolostomię, często z proktectomią. Leczenie chirurgiczne jest obarczone dużym ryzykiem uszkodzenia zwieraczy odbytu, zwężenia odbytu, koniecznością wyłonienia stomii [16–22].

Pomimo rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych, wprowadzania nowych

leków oraz stosowania nowoczesnych technik chirurgicznych częstość powikłań, prowadzących do znacznego uszkodzenia jelit i niepełnosprawności pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu chLC jest wysoka [20, 21, 23, 24]. Biorąc pod uwagę powyższe wnioski, aby poprawić wykrywalność i skuteczność leczenia choroby, potrzeba krytycznej analizy aktualnie stosowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Szczególne znaczenie ma ścisła, interdyscyplinarna współpraca gastroenterologów, chirurgów i radiologów oraz uporządkowanie dostępnych metod leczenia [21, 23, 24]. W odpowiedzi na powyższe potrzeby powstają wytyczne leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych, jak: rekomendacje Francuskiego Towarzystwa Koloproktologicznego (SNFCP, *Société Nationale Française de Colo-Proctologie*), Kanadyjskiego Towarzystwa Gastrologicznego (*Consensus Toronto*) oraz Brytyjskiego i Irlandzkiego Towarzystwa Koloproktologicznego, które porządkują i definiują cele i efekty leczenia oraz analizują skuteczność metod terapeutycznych [25–29]. Podkreślają one między innymi znaczenie łączenia leczenia farmakologicznego i chirurgicznego skoncentrowanego na pacjencie prowadzonego przez interdyscyplinarne zespoły ekspertów w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Niestety codzienna praktyka kliniczna nie zawsze jest zbieżna z zaleceniami Towarzystw Naukowych, co potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 133 chirurgów zajmujących się leczeniem przetok okołoodbytniczych w przebiegu chLC w Wielkiej Brytanii [30, 31]. Wynik tego badania wykazał rozbieżność w wyborze zabiegu chirurgicznego oraz konieczność interdyscyplinarnego zarządzania leczeniem. Z powodu ograniczonego dostępu do obiektywnych danych dotyczących naszego kraju podjęto próbę oceny stanu diagnostyki i leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych (CPF, *complex perianal fistula*) w chorobie Leśniowskiego-Crohna w Polsce.

## CEL BADANIA

Celem badania było uzyskanie wiedzy na temat obecnej praktyki postępowania

diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce u pacjentów z chLC, u których występują CPF, i zidentyfikowanie wyborów terapeutycznych lekarzy zajmujących się prowadzeniem chorych z CPF. Analizie poddano częstość występowania złożonych przetok okołodbytnicznych w przebiegu chLC w Polsce, miejsce leczenia tych chorych w polskim systemie ochrony zdrowia oraz algorytmy postępowania terapeutycznego w przypadku złożonych przetok okołodbytnicznych.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie „Schematy postępowania terapeutycznego u pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna” zostało przeprowadzone w okresie od lutego do kwietnia 2018 roku przez zespół PEX PharmaSequence. Dane zebrane w badaniu były analizowane z wykorzystaniem opisowych metod statystycznych przygotowanych w formie raportów tabelarycznych programu Excel. Populacja została scharakteryzowana za pomocą parametrów, takich jak średnia oraz rozkład procentowy. Wszystkie analizy wykonano za pomocą pakietu statystycznego SPSS 25.0.

Analizowane wyniki pochodzą z trzech źródeł danych, które zebrano podczas trzech kolejnych etapów badania. W trakcie pierw-

szego etapu przeprowadzono wywiady bezpośrednie z 30 gastroenterologami prowadzącymi leczenie pacjentów z chLC, natomiast w ramach drugiego etapu z 15 chirurgami prowadzącymi leczenie chirurgiczne CPF występujących w przebiegu chLC. Każdy z gastroenterologów, jak również każdy z chirurgów reprezentował inny ośrodek medyczny (w praktyce oznacza to, że na 1 ośrodek włączony do badania mógł przypadać maksymalnie 1 gastroenterolog i 1 chirurg). Ostatni, trzeci etap badania stanowiła analiza przypadków pacjentów z CPF w przebiegu chLC na podstawie ich gastroenterologicznej dokumentacji medycznej. Kryteria kwalifikacji do badania zarówno dla lekarzy, jak i dokumentacji medycznej, zebrano w tabeli 1.

Zgodnie z zaplanowaną wielkością próby gastroenterolodzy wyłonili 80 pacjentów z CPF w przebiegu chLC na podstawie ponownej oceny dokumentacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia, z dalszych analiz zostało wykluczonych 5 pacjentów, u których po niepowodzeniu terapii standardowej nie wprowadzono ani leczenia biologicznego, ani leczenia chirurgicznego. W finalnej analizie brano pod uwagę 75 pacjentów z CPF w przebiegu chLC leczonych biologicznie i/lub chirurgicznie po niepowodzeniu terapii standardowej.

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do badania

GASTROENTEROLODZY
<ul style="list-style-type: none"> <li>Praca w ośrodku prowadzącym leczenie pacjentów z chLC</li> <li>Osobiste prowadzenie leczenia pacjentów z chLC, w tym posiadanie minimum 20 pacjentów z chLC pod opieką</li> <li>Minimum 1 przypadek przetoki okołodbytnicznej zdiagnozowany przez lekarza u pacjenta z chLC podczas ostatnich 12 miesięcy</li> </ul>
CHIRURDZY
<ul style="list-style-type: none"> <li>Praca w ośrodku prowadzącym leczenie chirurgiczne CPF występujących w przebiegu chLC, z minimum 6 pacjentami poddanych leczeniu chirurgicznemu w ośrodku w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>Osobiste prowadzenie leczenia chirurgicznego CPF występujących w przebiegu chLC, w tym posiadanie minimum 2 pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu pod opieką</li> </ul>
PACJENCI
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie chLC</li> <li>Wystąpienie u pacjenta CPF</li> <li>Wiek powyżej 18. rż. w momencie rozpoznania u pacjenta CPF</li> <li>Niepowodzenie leczenia terapią standardową z powodu CPF</li> <li>Wprowadzenie kolejnego rzutu leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej*</li> <li>Od momentu wprowadzenia kolejnego rzutu leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej minął przynajmniej rok, ale nie dłużej niż 5 lat</li> </ul>

\*antybiotyki (np. cyprofloksacyna), chemioterapeutyki (np. metronidazol) lub leki immunosupresyjne (AZA, 6-MP, metotreksat); chLC — choroba Leśniowskiego-Crohna; CPF — złożona przetoka okołodbytnicza

## WYNIKI

### Klasyfikacja ośrodków

W przypadku specjalistycznych ośrodków gastroenterologicznych analizy przeprowadzone na podstawie wywiadów przedstawiono w raporcie dla wszystkich badanych ośrodków łącznie oraz dodatkowo z uwzględnieniem podziału ze względu na ich wielkość. Jako parametr wyznaczający wielkość ośrodka autorzy badania przyjęli liczbę pacjentów leczoną w ośrodku z powodu chLC, u której w trakcie ostatnich 12 miesięcy zdiagnozowano występowanie przetoki okołoodbytniczej. Na podstawie tego parametru ośrodki zaklasyfikowano następnie do trzech grup, których wielkość określono w sposób arbitralny. Za ośrodki duże uznano te, w których w ciągu ostatnich 12 miesięcy przetoki okołoodbytnicze rozpoznano u więcej niż 20 pacjentów, za średnie — u 10–20 pacjentów, a małe — u mniej niż 10 pacjentów.

### Profil pacjentów

Według deklaracji lekarzy biorących udział w badaniu pod opieką ośrodków zakwalifikowanych do badania znajdowało się w ciągu ostatnich 12 miesięcy średnio 132 chorych z chLC (95 pacjentów w małych ośrodkach, 104 w średnich ośrodkach oraz 262 w dużych ośrodkach). Przetoki okołoodbytnicze w przebiegu chLC rozpoznawano średnio u 20% chorych (od 13% w małych ośrodkach do 30% w dużych), z czego u średnio 48% były to przetoki złożone (od 43% w małych ośrodkach do 56% w średnich) (tab. 2).

### Diagnostyka

W dużych ośrodkach współpraca gastroenterologów z chirurgami prawie zawsze rozpoczyna się już na etapie diagnostyki CPF. Tylko 8% przypadków stanowią tam rozpoznania CPF, w które zaangażowani byli wyłącznie gastroenterolodzy albo chirurdzy, natomiast w małych i średnich ośrodkach odsetek ten wynosił odpowiednio 21% i 25%.

Najczęściej zalecanymi badaniami w ramach diagnostyki CPF w przebiegu chLC

są: rezonans magnetyczny, kolonoskopia, USG transrektalne, tomografia komputerowa oraz fistulografia. Spośród wymienionych powyżej, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego stanowi główną metodę diagnostyczną we wszystkich badanych ośrodkach. Na drugim miejscu, zarówno w dużych, jak i średnich ośrodkach jest USG transrektalne (odpowiednio 67% i 64% ośrodków), podczas gdy w małych ośrodkach badanie to wykonywane jest tylko w przypadku 15% z nich (tab. 2).

### Leczenie

Deklarowany odsetek niepowodzeń leczenia standardowego był wysoki bez względu na wielkość ośrodka i sięgał średnio 67%. Skumulowane dane dla ośrodków dużych i średnich wskazują na to, że 3 na 4 pacjentów (75–76%) doświadczy niepowodzenia terapii standardowej.

W przypadku pacjentów z CPF, którzy nie reagowali na standardowe leczenie, ograniczenie dalszej terapii wyłącznie do leczenia biologicznego obserwuje się najczęściej (średnio 43% przypadków) w małych ośrodkach, podczas gdy w średnich i dużych takie podejście terapeutyczne jest podejmowane odpowiednio w 23% i 28% przypadków. W większych ośrodkach zapewniających dostępność lekarzy obu specjalności częściej korzysta się z różnych kombinacji leczenia biologicznego z leczeniem chirurgicznym (kombinacje obejmujące skojarzenie obu tych interwencji lub stosowanie ich w różnej kolejności) — w małych ośrodkach taki schemat leczenia stosuje się w 42% przypadków, w dużych w 54%, a w średnich w 67%. Wyniki niniejszego badania pokazują, że między ośrodkami występuje zróżnicowanie w zakresie stosowanych metod i schematów terapeutycznych, co świadczy o braku istnienia ujednoczonego paradygmatu postępowania w przypadku leczenia CPF w przebiegu chLC (tab. 2).

Oprócz wyboru optymalnej metody leczenia ważnym czynnikiem różnicującym ośrodki w procesie terapeutycznym jest również czas oczekiwania pacjenta na interwencję. Największe różnice odnotowano między

**Tabela 2.** Wyniki I etapu badania — wywiady z gastroenterologami

Parametr	Duże ośrodki (n = 6)	Średnie ośrodki (n = 11)	Małe ośrodki (n = 13)	Łącznie ośrodki* (n = 30)
<b>Profil pacjentów</b>				
Pacjenci z chLC pod opieką ośrodka (n)	262	104	95	132
Występowanie przetok okołoodbytniczych w przebiegu leczenia chLC				
tak (ogółem), z czego:	30	23	13	20
złożone# (%)	45	56	43	48
<b>Diagnostyka</b>				
Lekarze prowadzący diagnostykę CPF (%)				
Lekarz leczący pacjenta z powodu chLC	2	20	19	16
Lekarz prowadzący leczenie chLC z konsultacją chirurgiczną	50	35	56	47
Zespół składający się z lekarza prowadzącego leczenie chLC i chirurga	43	39	2	33
Chirurg	6	5	2	4
Liczba ośrodków przeprowadzająca poszczególne badania wykonywane w ramach diagnostyki CPF <sup>§</sup> (n(%))				
Rezonans magnetyczny	6 (100)	10 (91)	12 (92)	28 (93)
Kolonoskopia	1 (17)	5 (45)	10 (77)	16 (53)
USG transrektalne	4 (67)	7 (64)	2 (15)	13 (43)
Tomografia komputerowa	2 (33)	3 (27)	6 (46)	11 (37)
Fistulografia	2 (33)	3 (27)	3 (23)	8 (27)
<b>Leczenie</b>				
Pacjenci, u których zastosowane standardowe leczenie farmakologiczne było nieskuteczne w leczeniu CPF (%)	74	75	58	67
<b>Dalsze postępowanie z pacjentami, którzy nie zareagowali na leczenie standardowe (%)</b>				
Tylko leczenie biologiczne	28	23	43	33
Leczenie biologiczne, a następnie chirurgiczne	27	46	29	35
Tylko leczenie chirurgiczne	13	5	15	11
Najpierw leczenie chirurgiczne, a następnie biologiczne	10	21	5	12
Jednoczesne leczenie biologiczne i chirurgiczne	17	0	8	7
Inne	5	4	0	2
Przeciętny okres czasu od rozpoczęcia standardowego leczenia CPF, po którym podejmowana jest zazwyczaj decyzja o zastosowaniu leczenia chirurgicznego (tygodnie)	10	16	18	16
<b>Postępowanie w przypadku nawrotu CPF u pacjenta, u którego udało się wcześniej uzyskać remisję za pomocą terapii farmakologicznej (%)</b>				
Ponowne wprowadzenie terapii, którą pierwotnie zastosowano u pacjentów (bez zmian)	37	53	30	40
Intensyfikacja terapii, którą pierwotnie zastosowano u pacjenta	28	16	26	23
Zmiana terapii pierwotnie zastosowanej w leczeniu przetoki na inny schemat leczenia	35	24	37	32
Inne postępowanie	0	7	7	5

W tabeli podano wartości średnie. Procenty w wyniku zaokrągleń mogą nie zawsze sumować się dokładnie do 100%. \*Średnia ważona ze wszystkich ośrodków; #ocena występowania prostych/złożonych przetok w populacji chorych z przetokami odbytniczymi w przebiegu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC); §ze względu na szerokie spektrum badań przeprowadzanych w ramach diagnostyki złożonych przetok odbytniczych (CPF), w tabeli uwzględniono wyłącznie te, które przeprowadzane są w co najmniej 20% ośrodków biorących udział w badaniu

dużymi i małymi ośrodkami. W dużych ośrodkach czas od rozpoczęcia standardowego leczenia złożonej przetoki do decyzji o zastosowaniu leczenia chirurgicznego wynosi średnio 10 tygodni (maksymalnie 20 tygodni), w średnich ośrodkach przeciętnie 16 tygodni (maksymalnie 24 tygodnie), podczas gdy w małych ośrodkach czas ten wynosi średnio 18 tygodni, osiągając w niektórych z nich nawet 40 tygodni (tab. 2, 3).

Najczęściej to gastroenterolodzy, jako lekarze leczący podstawową chorobę, kontynuują wyłącznie leczenie farmakologiczne, podczas gdy chirurdzy są zasadniczo zaangażowani w leczenie wymagających ich interwencji powikłań charakterystycznych dla CPF.

Średnio u 65% pacjentów wymagających leczenia chirurgicznego z powodu nagłych wskazań w przebiegu złożonych przetok okołoodbytniczych wykonuje się następujące procedury zabiegowe: nacięcie, drenaż ropnia czy ujścia przetoki. W ciągu 6 miesięcy od zastosowania leczenia chirurgicznego średnio 32% pacjentów wymaga kolejnej interwencji chirurgicznej (tab. 4).

Przeprowadzona analiza dokumentacji medycznej dotyczącej 75 pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej pokazuje, że u 41% z nich (31/75) zastosowano wyłącznie leczenie farmakologiczne, natomiast u 59% (44/75) zastosowano zarówno leczenie farmakologiczne, jak i chirurgiczne. Długość leczenia farmakologicznego od początku terapii do decyzji o zastosowaniu kolejnej linii leczenia wynosiła średnio 12,3 miesiąca (tab. 5).

## DYSKUSJA

Wyniki uzyskane w badaniu wskazują, że w terapii CPF w przebiegu chLC w Polsce nie istnieje ujednoczony paradygmat postępowania terapeutycznego, a leczenie pacjentów różni się w zależności od wielkości (doświadczenia) ośrodka. Analizowany raport ukazuje różnice, które są widoczne już na etapie diagnostyki choroby, a następnie jej leczenia. Leczenie standardowe złożonych przetok okołoodbytniczych w przebiegu chLC charakteryzuje się wysokim odsetkiem niepowodzeń niezależnie od wielkości ośrodka.

Wprowadzenie nowych metod terapii farmakologicznej, w tym leczenia immunomodulującego i leczenia biologicznego, czy nowych metod i technik leczenia chirurgicznego niewątpliwie zrewolucjonizowało w ciągu ostatnich dekad leczenie CPF w chLC. Efekt kliniczny leczenia farmakologicznego (antybiotyków, leków immunosupresyjnych i przeciwciał anti-TNF) jest jednak często ograniczony i u ponad jednej trzeciej pacjentów następuje nawrót przetok [12].

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna tylko metodami farmakologicznymi często nie pozwala uniknąć interwencji chirurgicznej. Większość chorych w swoim życiu przechodzi przynajmniej jeden zabieg operacyjny z powodu powikłań tej choroby [32]. Mając na uwadze powyższe, współpraca gastroenterologów z chirurgami powinna być obowiązkowym elementem współpracy w zakresie diagnostyki i terapii, poczynając już od pierwszych etapów rozpoznawania i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Strategia wczesnego włączenia chirurgów już na etapie leczenia farmakologicznego chLC wydaje się pozwalać na osiągnięcie optymalnych wskaźników gojenia przetok [13].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Organizacji Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego (ECCO, *European Crohn's and Colitis Organisation*) oraz Europejskiej Federacji Stowarzyszeń Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego (EFCCA, *European Federation of Crohn's and Colitis Associations*) pacjentów z chLC z powikłaniami w postaci przetok okołoodbytniczych, powinno się poddawać diagnostyce za pomocą rezonansu magnetycznego okolicy miednicy mniejszej (dokładność rzędu 76–100%). Jeżeli nie jest to jednak możliwe, wskazane jest wówczas jak najszybsze przeprowadzenie przez doświadczonego chirurga badania przedmiotowego w znieczuleniu z drenażem ropnia lub przetoki, które zapewnia 90% precyzji i zmniejsza ryzyko niedrenowanej infekcji. Po wykluczeniu zwężenia odbytnicy dobrym wyborem jest również endoskopowe badanie USG odbytnicy. Zarówno obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, jak i endoskopowe badanie USG odbytnicy są bardziej precyzyjne, jeśli wykonuje się je w znieczuleniu ogólnym. Leczenie farmako-



Tabela 3. Wyniki I etapu badania — wywiady z gastroenterologami

Parametr	Duże ośrodki (n = 6)			Średnie ośrodki (n = 11)			Małe ośrodki (n = 13)					
	≤ 100	101–200	201–300	> 300	≤ 100	101–200	201–300	> 300	≤ 100	101–200	201–300	> 300
<b>Pacjenci z chLC pod opieką ośrodka</b>	17%	17%	50%	17%	82%	9%	9%	0%	76%	24%	0%	0%
	<b>Rozkład % w zależności od liczby pacjentów</b>											
	17%	17%	50%	17%	82%	9%	9%	0%	76%	24%	0%	0%
	<b>Rozkład % w zależności od odsetka chorych</b>											
	≤ 24%	25–49%	50–74%	75–100%	≤ 24%	25–49%	50–74%	75–100%	≤ 24%	25–49%	50–74%	75–100%
<b>Występowanie przetok okołoodbytniczych w przebiegu leczenia chLC</b>												
tak (ogółem)	50%	33%	17%	0%	64%	27%	9%	0%	92%	8%	0%	0%
w tym złożone	33%	17%	50%	0%	9%	27%	27%	36%	23%	38%	31%	8%
<b>Lekarze prowadzący diagnostykę</b>												
Lekarz leczący pacjenta z powodu chLC	100%	0%	0%	0%	73%	9%	9%	9%	77%	8%	0%	15%
Lekarz prowadzący leczenie chLC z konsultacją chirurgiczną	33%	17%	17%	33%	45%	27%	9%	18%	38%	8%	8%	46%
Zespół składający się z lekarza prowadzącego leczenie chLC i chirurga	33%	17%	33%	17%	36%	36%	0%	27%	69%	15%	0%	15%
Chirurg	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
<b>Pacjenci, u których zastosowane standardowe leczenie farmakologiczne było nieskuteczne w leczeniu CPF</b>	17%	0%	33%	50%	0%	18%	18%	64%	15%	8%	38%	38%
<b>Dalsze postępowanie z pacjentami, którzy nie zareagowali na leczenie standardowe</b>												
Tylko leczenie biologiczne	50%	33%	17%	0%	73%	9%	9%	9%	23%	23%	31%	23%
Leczenie biologiczne, a następnie chirurgiczne	33%	33%	33%	0%	36%	9%	27%	27%	54%	15%	23%	8%
Tylko leczenie chirurgiczne	83%	17%	0%	0%	91%	9%	0%	0%	69%	23%	8%	0%
Najpierw leczenie chirurgiczne, a następnie biologiczne	83%	0%	17%	0%	73%	9%	0%	18%	92%	0%	8%	0%
Jednoczesne leczenie biologiczne i chirurgiczne	83%	0%	0%	17%	100%	0%	0%	0%	92%	0%	0%	8%
Inne	83%	17%	0%	0%	91%	9%	0%	0%	100%	0%	0%	0%



Tabela 3 (cd.). Wyniki I etapu badania — wywiady z gastroenterologami

Postępowanie w przypadku nawrotu CPF u pacjenta, u którego udało się wcześniej uzyskać remisję za pomocą terapii farmakologicznej														
Ponowne wprowadzenie terapii, którą pierwotnie zastosowano u pacjentów (bez zmian)	67%	0%	17%	17%	9%	27%	17%	9%	27%	36%	46%	38%	0%	15%
Intensyfikacja terapii, którą pierwotnie zastosowano u pacjenta	50%	17%	33%	0%	9%	73%	0%	9%	18%	0%	46%	23%	23%	8%
Zmiana terapii pierwotnie zastosowanej w leczeniu przetoki na inny schemat leczenia	50%	17%	17%	17%	18%	64%	17%	18%	9%	9%	38%	31%	15%	15%
Inne postępowanie	100%	0%	0%	0%	0%	91%	0%	0%	0%	9%	85%	15%	0%	0%
<b>Rozkład % w zależności od czasu (tygodnie)</b>														
Przeciśnity okres czasu od rozpoczęcia standardowego leczenia CPF, po którym podejmowana jest zazwyczaj decyzja o zastosowaniu leczenia chirurgicznego	1-12	13-20	21-28	29-40	1-12	13-20	21-28	29-40	1-12	13-20	21-28	29-40	1-12	29-40
	75%	25%	0%	0%	50%	13%	38%	0%	54%	0%	27%	0%	18%	18%

Procenty w wyniku zaokrąglenia mogą nie zawsze sumować się dokładnie do 100%

logiczne przetok złożonych, jeśli odpowiada to wskazaniom, powinno być prowadzone w sposób ciągły — również po chirurgicznym drenażu przetok [5].

Warto wspomnieć, że złożone przetoki okołodbytnicze są znacznie trudniejsze do leczenia niż przetoki proste, a przerwanie terapii skutkuje w tym przypadku wysoką częstością nawrotów, co wykazano w badaniu z 1994 roku przeprowadzonym w St. Mark's Hospital w Londynie. Po upływie 6 lat obserwacji od pierwszej manifestacji przetokowej postaci chLC, u 14% wszystkich pacjentów nie doszło do zamknięcia przetoki, natomiast połowa spośród pacjentów ze złożonymi przetokami wymagała ostatecznie stomii, resekcji, lub proktektomii [19]. W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym w Erasmus Medical Center w Rotterdamie, wykazano, że proste przetoki goiły się częściej niż przetoki złożone (88,2% v. 64,6%), a częstość nawrotów dla mediany czasu obserwacji trwającej 10 lat była większa w przypadku przetok złożonych (41,9% v. 26,7%). Ze względu na niekorzystne rokowania koniecznością wydaje się poszukiwanie nowych standardów w leczeniu CPF.

Zastosowanie wyłącznie terapii farmakologicznej w przypadku przewlekłych złożonych przetok okołodbytniczych, bez odpowiedniego zaopatrzenia chirurgicznego jest nie tylko mało skuteczne [33], ale też bardziej ryzykowne dla pacjentów [11]. Z tego względu właśnie w łączonym leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym upatruje się najbardziej korzystnej metody w postępowaniu chorych ze złożonymi przetokami okołodbytniczymi [5, 11, 28]. Kluczowe znaczenie w całym procesie terapeutycznym ma również czas oczekiwania na dostęp do terapii i jej prowadzenia.

Przedstawione w niniejszej publikacji wyniki badania „Schematy postępowania terapeutycznego u pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna” pokazują, że spośród analizowanej grupy pacjentów z przetoką złożoną, ogółem aż u 41% chorych zastosowane było tylko leczenie farmakologiczne, które w leczeniu nawet przetok prostych wiąże się z wysokim odsetkiem niepowodzeń. Przetoki złożone leczą się najczęściej zabie-

**Tabela 4.** Wyniki II etapu badania — wywiady z chirurgami

Parametr	Średnia	Rozkład % odpowiedzi w zależności od odsetka chorych			
		≤ 24%	25–49%	50–74%	≥ 75%
Procedury chirurgiczne wykorzystywane w leczeniu CPF*					
Leczenie stanów ostrych — nacięcie, drenaż ropnia, ujścia przetoki	65%	7%	13%	33%	47%
Założenie setonu	49%	33%	13%	20%	33%
Wycięcie kanału przetoki (fistulektomia)	32%	53%	20%	20%	7%
Wycięcie kanału przetoki (fistulektomia)	27%	60%	20%	13%	7%
Pacjenci, u których pomimo leczenia chirurgicznego w ciągu 6 miesięcy zachodzi konieczność kolejnej interwencji chirurgicznej	32%	33%	40%	27%	0%

\*ocena wyłącznie w populacji chorych leczonych chirurgicznie w leczeniu złożonych przetok odbytniczych (CPF); ze względu na szerokie spektrum przeprowadzanych interwencji chirurgicznych w tabeli uwzględniono wyłącznie te, które przeprowadza się średnio w co najmniej 20% przypadków

**Tabela 5.** Wyniki III etapu badania — analiza na podstawie gastroenterologicznej dokumentacji medycznej

Parametr	Średnia (mies.)	Rozkład % odpowiedzi w zależności od czasu			
		≤ 6 mies.	7–12 mies.	13–18 mies.	≥ 19 mies.
Czas do rozpoczęcia kolejnego rzutu leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej	12,3	40%	25%	21%	13%

giem sposobem Hipokratesa, który wydaje się w chwili obecnej optymalny i pozwala w odległej perspektywie na podtrzymanie dobrej jakości życia pacjenta [22]. W Polsce wielu chorych często trafia do chirurga dopiero po wyczerpaniu wszystkich metod zachowawczych.

Mimo postępów w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna nadal w jej przebiegu często obserwuje się obniżenie jakości życia. Powikłania związane z chLC, szczególnie w postaci złożonych przetok okołodbytniczych wymagają, aby leczeniem zajmowały się specjalistyczne ośrodki referencyjne, które będą w stanie zapewnić w tym zakresie optymalne i szybkie postępowanie, z intencją uzyskania najwyższej skuteczności i z zachowaniem najwyższego możliwego bezpieczeństwa terapii, standaryzacją działania oraz ścisłej współpracy gastroenterologów i chirurgów. Przeprowadzone przez zespół PEX PharmaSequence badanie dowodzi, że duże ośrodki w Polsce mogą zapewnić chorym kompleksową diagnostykę i opiekę, jednak także i tam proces diagnostyczno-terapeutyczny wymaga udoskonalenia.

Konieczne wydaje się więc wypracowanie i wdrożenie standardów diagnostyki i leczenia farmakologicznego oraz chirurgicznego CPF w przebiegu chLC.

## WNIOSKI

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że w Polsce brakuje szeroko stosowanego standardu skoordynowanej opieki nad pacjentami z CPF w przebiegu chLC, czyli nie ma ujednoczonego algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u tych chorych. Wyraźne jest zróżnicowanie w zakresie sposobu prowadzenia chorych w zależności od poziomu referencyjności analizowanych ośrodków, od doświadczenia klinicznego ośrodka oraz od liczby pacjentów objętych opieką. Część ze stosowanych schematów (np. wyłączenie leczenia farmakologicznego) nie odpowiada współczesnej wiedzy na temat możliwości skutecznego leczenia CPF.

Głównym wnioskiem płynącym z analizy jest pilna potrzeba wypracowania nowego paradygmatu terapeutycznego skupiającego się na zapewnieniu kompleksowej opieki

chorym, który może znacząco wpłynąć na poprawę procesu leczenia CPF poprzez wzmocnienie w tym aspekcie znaczenia współpracy pomiędzy gastroenterologami oraz chirurgami. Przedstawione badanie może stanowić podstawę do dyskusji nad wypracowaniem takich standardów leczenia CPF w chLC w Polsce.

### Konflikt interesów

Jarosław Reguła deklaruje następujące możliwe konflikty interesów: Ipsen, Polpharma, Takeda, Alfa Sigma, Krka, Promed, Abbvie (honoraria, komitet doradczy lub travel grant).

Grzegorz Wallner deklaruje następujące możliwe konflikty interesów: Pfizer, Baxter, Takeda (honoraria, komitet doradczy, zespoły ekspertów).

### Piśmiennictwo:

1. Bielecki K. Profesor Antoni Leśniowski (1867–1940) i jego wkład w historię choroby Crohna. *Przeł Gastroenterol.* 2011; 6: 57–59.
2. Aniwan S, Park SH, Loftus EV. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(3): 463–480, doi: [10.1016/j.gtc.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28838409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838409/).
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018; 390(10114): 2769–2778, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0), indexed in Pubmed: [29050646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/).
4. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przeł Gastroenterol.* 2007; 2: 215–229.
5. Dudley M., Kojinkov M., Baraga D. i wsp. Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów cierpiących na chorobę Crohna [ECCO-EFCCA patient guidelines on Crohn's disease (CD)]. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-efcca-patient-guidelines/cd-patient-guidelines.html> (8.11.2018).
6. Braithwaite GC, Lee MJ, Hind D, et al. Prognostic factors affecting outcomes in fistulating perianal Crohn's disease: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(7): 501–519, doi: [10.1007/s10151-017-1647-3](https://doi.org/10.1007/s10151-017-1647-3), indexed in Pubmed: [28639073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639073/).
7. Gryglewicz J. (red.). *Gastroenterologia: analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącego zapalenia jelita grubego.* IZWOZ Uczelnia Łazarskiego, 2017. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_-\\_Gastroenterologia\\_-\\_scalony.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_-_Gastroenterologia_-_scalony.pdf) (8.11.2018).
8. Grzybala P, Mikułowska M., Proga K, Falkiewicz B., Kielczewski T. Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. PEX PharmaSequence Sp. z o.o., 2018. [https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX\\_KosztyPosrednie-ChorobaCrohna\\_20180626.pdf](https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_KosztyPosrednie-ChorobaCrohna_20180626.pdf) (8.11.2018).
9. Kołodziejczak M, Sudol-Szopińska I, Zych W. Współczesne leczenie przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna – problem interdyscyplinarny. *Nowa Med.* 2017; 24: 86–97.
10. Kustos P, Durlik M. Molecular pathogenesis of Crohn's disease. *Gastroenterology Review.* 2013; 1: 21–26, doi: [10.5114/pg.2013.34178](https://doi.org/10.5114/pg.2013.34178).
11. Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes A, et al. Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(1): 33–44, doi: [10.20524/aog.2016.0099](https://doi.org/10.20524/aog.2016.0099), indexed in Pubmed: [28042236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042236/).
12. Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(3): 205–212, doi: [10.4291/wjgp.v5.i3.205](https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.205), indexed in Pubmed: [25133023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133023/).
13. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6(2): 92–106, doi: [10.1038/ncpgasthep1340](https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1340), indexed in Pubmed: [19153563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153563/).
14. Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, et al. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(6): 597–605, doi: [10.1080/17474124.2018.1480936](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1480936), indexed in Pubmed: [29792734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29792734/).
15. Gecse KB, Sebastian S, Hertogh Gde, et al. Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO [II]: Clinical Aspects of Perianal Fistulising Crohn's Disease—the Unmet Needs. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(7): 758–765, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw039](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw039), indexed in Pubmed: [26826183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826183/).
16. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(9): 953–967, doi: [10.1111/j.1365-2036.2004.01917.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01917.x), indexed in Pubmed: [15113362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113362/).
17. Kotze PG, Shen Bo, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut.* 2018; 67(6): 1181–1194, doi: [10.1136/gutjnl-2017-314918](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314918), indexed in Pubmed: [29331943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331943/).
18. Klag T, Goetz M, Stange EF, et al. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin.* 2015; 31(4): 265–272, doi: [10.1159/000434664](https://doi.org/10.1159/000434664), indexed in Pubmed: [26557835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557835/).
19. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(9): 1145–1151, indexed in Pubmed: [12752351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12752351/).

20. Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, et al. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(9): 1253–1260, doi: [10.1111/apt.14599](https://doi.org/10.1111/apt.14599), indexed in Pubmed: [29520808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520808/).
21. Adegbola SO, Pisani A, Sahnun K, et al. Medical and surgical management of perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(2): 129–139, doi: [10.20524/aog.2018.0236](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0236), indexed in Pubmed: [29507460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507460/).
22. Horisberger K, Kienle P. Chirurgie beim M. Crohn. *Der Chirurg.* 2015; 86(11): 1083–1094, doi: [10.1007/s00104-015-0099-4](https://doi.org/10.1007/s00104-015-0099-4).
23. Dalal RL, Schwartz DA. The Gastroenterologist's Role in Management of Perianal Fistula. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2016; 26(4): 693–705, doi: [10.1016/j.giec.2016.06.008](https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.06.008), indexed in Pubmed: [27633597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633597/).
24. Lightner AL, Faubion WA, Fletcher JG. Interdisciplinary Management of Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(3): 547–562, doi: [10.1016/j.gtc.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.008), indexed in Pubmed: [28838414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838414/).
25. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M, et al. Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(4): 723–730, doi: [10.1097/MIB.0000000000000315](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000315), indexed in Pubmed: [25751066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25751066/).
26. Bouchard D, Abramowitz L, Bouguen G, et al. Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol.* 2017; 21(9): 683–691, doi: [10.1007/s10151-017-1684-y](https://doi.org/10.1007/s10151-017-1684-y), indexed in Pubmed: [28929282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929282/).
27. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ibd/izy247](https://doi.org/10.1093/ibd/izy247), indexed in Pubmed: [30099529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099529/).
28. Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(5): 1394–1403, doi: [10.3748/wjg.v21.i5.1394](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1394), indexed in Pubmed: [25663759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663759/).
29. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. World Gastroenterology Organization, International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD, European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials, World Gastroenterology Organization International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63(9): 1381–1392, doi: [10.1136/gutjnl-2013-306709](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306709), indexed in Pubmed: [24951257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24951257/).
30. Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, et al. ACPGBI Perianal Crohn's Disease Group. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus exercise on surgical management of fistulating perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2017; 19(5): 418–429, doi: [10.1111/codi.13672](https://doi.org/10.1111/codi.13672), indexed in Pubmed: [28387062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387062/).
31. Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, et al. pCD Collaborators. Surgical management of fistulating perianal Crohn's disease: a UK survey. *Colorectal Dis.* 2017; 19(3): 266–273, doi: [10.1111/codi.13462](https://doi.org/10.1111/codi.13462), indexed in Pubmed: [27423057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423057/).
32. Hebzda A, Szczablowska D, Serwin D, et al. Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie. *Pediatr Med Rodz.* 2011; 7: 98–103.
33. Hyder SA, Travis SPL, Jewell DP, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49(12): 1837–1841, doi: [10.1007/s10350-006-0656-5](https://doi.org/10.1007/s10350-006-0656-5), indexed in Pubmed: [17041753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041753/).