

*MAŁGORZATA KOŁODZIEJCZAK¹, IWONA SUDOŁ-SZOPIŃSKA¹⁻³, WŁODZIMIERZ ZYCH^{1,4}

Współczesne leczenie przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna – problem interdyscyplinarny

Current treatment options for Crohn's fistula in ano – interdisciplinary problem

¹Warsaw Proctology Centre, Saint Elizabeth's Hospital, Mokotów Medical Centre
Head of Centre: Associate Professor Małgorzata Kołodziejczak, PhD

²Department of Radiology, Eleonora Reicher National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw

Head of Department: Professor Iwona Sudół-Szopińska, MD, PhD

³Department of Diagnostic Imaging, Second Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw

Head of Department: Professor Wiesław Jakubowski, MD, PhD

⁴Polish Foundation of Gastroenterology, Warsaw

Head of Foundation: Bronisław Kotowski, MD

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna często, bo u 21-54% pacjentów, obejmuje dystalny odcinek przewodu pokarmowego. U prawie wszystkich chorych z zajęciem odbytnicy dochodzi do powstania przetoki odbytu. Objawy kliniczne przetoki są z reguły bardziej burzliwe niż przetoki o etiologii odkryptowej. Często jeszcze przed leczeniem operacyjnym występuje nietrzymanie stolca i gazów. Metodą z wyboru w diagnostyce przetok Leśniowskiego-Crohna jest rezonans magnetyczny, który ma przewagę nad endosonografią w obrazowaniu przetok wysokich, zwłaszcza ponadzwieraczowych oraz przetok rozgałęzionych i nawrotowych. Leczenie tych przetok ma charakter skojarzony i obejmuje farmakoterapię choroby podstawowej oraz leczenie chirurgiczne. W publikacji przedstawiono aktualne metody leczenia zachowawczego, wybrane rekomendacje European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease z 2016 roku dotyczące postępowania zachowawczego i zabiegowego w leczeniu przetok odbytu oraz rekomendacje Polskiego Klubu Kolo-proktologii w tym zakresie. Lektura tych dokumentów dowodzi, że sukces terapii wynika z interdyscyplinarnego podejścia (gastroenterolog, chirurg i radiolog) do pacjenta z przetoką Leśniowskiego-Crohna.

Słowa kluczowe

choroba Leśniowskiego-Crohna,
przetoka odbytu, leczenie
zachowawcze, leczenie biologiczne,
rekomendacje ECCO

Summary

Crohn's disease frequently (in 21-54% of cases) involves the distal segment of the gastrointestinal tract. An anal fistula develops in nearly all patients with involved rectum. Its clinical signs tend to be more dramatic than those of fistulae with the cryptoglandular aetiology. Stool and gas incontinence is often seen before surgery. Magnetic resonance imaging is the method of choice in the diagnosis of fistulae associated with Crohn's disease. This modality is superior to endosonography since it is able to visualise high fistulae, particularly supra-sphincteric, branching and recurrent. Their treatment is combined and encompasses pharmacotherapy for the underlying disease and surgery. This paper presents current methods of

Keywords

Crohn's disease, anorectal fistula,
conservative treatment, biological
treatment, ECCO recommendations

conservative treatment, selected recommendations of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease from 2016 on conservative and surgical treatment of anal fistulae as well as recommendations of the Polish Coloproctology Club. These documents demonstrate that the success of therapy results from the interdisciplinary approach (gastroenterologist, surgeon and radiologist) to a patient with Crohn's disease.

WPROWADZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna często, bo u 21-54% pacjentów, obejmuje dystalny odcinek przewodu pokarmowego. U prawie wszystkich chorych dochodzi do powstania przetoki odbytu, która niejednokrotnie ma charakter tzw. złożony, tj. posiada rozgałęzienia lub komunikuje się z sąsiednimi narządami (np. przetoki odbytniczo-pochwowe, odbytniczo-pęcherzowe). Zmiany zapalne w tej lokalizacji przebiegają ponadto w postaci niegojących się szczelin, nacieków zapalnych i ropni, niejednokrotnie dochodzi do zwężenia kanału odbytu i odbytnicy oraz przerostu fałdów anodermalnych.

W prawie połowie przypadków choroba Leśniowskiego-Crohna obejmuje wyłącznie okolicę anorektalną. Umieszczenie zmian zapalnych w obrębie odbytnicy uważane jest za zły czynnik prognostyczny przebiegu choroby (1). Udowodniono także zależność między typem serologicznym i genetycznym pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna a lokalizacją zmian zapalnych w odbytnicy (2).

W badaniach populacyjnych wykazano, że częstość wystąpienia przetoki wzrasta wraz z czasem trwania choroby i dotyczy od 21 do 23% chorych, w tym około 12% w pierwszym roku trwania choroby, do 15% po 5 latach, 21% po 10 latach, wreszcie nawet 26% osób po 20 latach trwania choroby. Istnieje też zależność pomiędzy występowaniem przetoki a lokalizacją choroby zasadniczej (3). I tak, w przypadku zmian zapalnych obejmujących jelito kręte, przetoka w okolicy anorektalnej powstaje u 12% chorych, przy zajęciu okolicy krętniczko-kątniczej do rozwoju przetoki odbytu dochodzi u 15% chorych, w przypadku zajęcia okrężnicy z zaoszczędzeniem odbytnicy – u ok. 41%, a przy zapaleniu jelita grubego obejmującego także odbytnicę – nawet u 92% pacjentów. Zmiany okołoodbytowe mogą albo poprzedzać wystąpienie jawnej klinicznie choroby Leśniowskiego-Crohna, albo być pierwszym objawem choroby bądź występować jednocześnie z manifestacją jelitową (3).

OBRAZ KLINICZNY

Objawy kliniczne przetoki odbytu w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna są w większości przypadków bardziej burzliwe niż u pacjenta z przetoką tzw. odkryptową. Charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna są bóle w okolicy odbytu, wynikające z odcinkowego zwężenia kanałów przetok i zastojów wydzieliny ropnej. Chorzy zgłaszają: wyciek ropny z odbytu lub przetok, obrzęk okolicznych tkanek, nawracające stany zapalne odbytu lub ropnie. Przy braku prawidłowego drenażu chirurgicznego może dochodzić do powikłań septycznych. Niejednokrotnie, jeszcze

INTRODUCTION

Crohn's disease frequently (in 21-54% of cases) involves the distal segment of the gastrointestinal tract. Nearly all patients develop an anal fistula, often a complex one, i.e. with branching and communication with the neighbouring organs (e.g. rectovaginal, rectovesical fistulae). Inflammatory lesions in this location also include non-healing fissures, inflammatory infiltrations and abscesses; patients often develop anorectal stenosis and anodermal flap hypertrophy.

In nearly half of the cases Crohn's disease is present exclusively in the anorectal area. The presence of inflammatory lesions in the rectum is considered to be a negative prognostic factor for the course of the disease (1). In addition, a relationship between the serological and genetic type of a Crohn's disease patient and the presence of inflammatory lesions in the rectum has been proven (2).

Population studies have demonstrated that the prevalence of fistulae increases with the duration of the disease and that fistulae are found in 21 to 23% of patients, including approximately 12% in the first year of the disease to 15% after five years, 21% after ten years, to as many as 26% of individuals after twenty years of the disease. There also exists a relationship between the occurrence of a fistula and the location of the underlying disease (3). In the case of inflammatory lesions that involve the ileum 12% of patients develop an anorectal fistula; with ileocaecal involvement 15% of patients develop an anal fistula; if the colon is involved, but the rectum is unaffected, approximately 41% of patients develop a fistula, whereas if the rectum is involved as well, a fistula occurs in 92% of patients. Perianal lesions may either precede clinically overt Crohn's disease or be the first symptom of the disease, or co-occur with the intestinal manifestation (3).

CLINICAL PRESENTATION

The clinical symptoms of anal fistula associated with Crohn's disease are usually more dramatic than those of cryptoglandular fistula. The characteristic symptoms of Crohn's disease include pain around the anus resulting from partial stenosis of fistula canals and pus retention. Patients report leaking pus from the anus or from fistulae, oedema of the surrounding tissues, recurrent inflammation of the anus or abscesses. In the absence of appropriate surgical drainage septic complications may occur. Stool and gas incontinence is often seen already before surgery. It is caused by inflammatory lesions of the rectum and damage to sensory receptors of the transition zone responsible for the differentiation of rectal contents and by diarrhoeal stools and unproductive straining typical for the disease. In a large number of cases fistulae

przed leczeniem operacyjnym, dochodzi do upośledzenia trzymania gazów i stolca. Jest to wynikiem zmian zapalnych odbytnicy i zniszczenia receptorów czuciowych strefy przejściowej odpowiedzialnych za rozróżnianie zawartości odbytnicy oraz typowych dla choroby biegunkowych stolców i nieskutecznych parć. W dużej części przypadków przetoki w chorobie Leśniowskiego-Crohna są skomplikowane: wysokie, rozgałęzione (w tym podkowiaste), niejednokrotnie z towarzyszącymi ropniami lub ropnymi rozlewiskami w dołach kulszowo-odbytniczych i miedniczno-odbytniczych. Mogą tworzyć mnogie ujścia wewnętrzne (tzw. przetoki mnogie) lub posiadać liczne otwory zewnętrzne (ryc. 1-3).

W sytuacji potwierdzonej endoskopowo i histopatologicznie choroby Leśniowskiego-Crohna rozpoznanie przetoki na ogół nie jest problematyczne. Natomiast w przypadku osoby zgłaszającej się do lekarza z przetoką odbytu po raz pierwszy, należy w różnicowaniu uwzględnić (4):

- rozgałęzione przetoki odkryptowe,
- zapalenie gruczołów apokrynowych skóry krocza,
- przetokę u chorych z obniżoną odpornością (np. w przebiegu zakażenia wirusem HIV),
- powikłaną torbiel włosową,
- czyrak gromadny.

ETIOPATOGENEZA

Etiologia przetok odbytu w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna nie została do końca poznana. Jedną z teorii głosi, że powstają one w następstwie penetracji ropni od strony odbytnicy lub kanału odbytu. Nie jest do końca potwierdzone, czy w każdym przypadku powstania ropnia pierwotnym czynnikiem etiologicznym jest infekcja krypty odbytowej. Aktualne dyskusje toczą się wokół uszkodzenia bariery jelitowej i roli czynników genetycznych, zmienionego mikrobiomu jelitowego oraz aktywności układu odpornościowego jelita. Rozwój stanu zapalnego w ścianie odbytnicy wynika z nadmiernej, niezahamowanej sprężeniem zwrotnym aktywacji układu odpornościowego z migracją leukocytów. Przetoki powstają po uszkodzeniu nabłonka w przebiegu zapalenia, którego naprawa jest upośledzona

associated with Crohn's disease are complex: high, branching (including horseshoe fistulae), often with concomitant abscesses or pus spillages in the ischioanal and pelvic rectal fossae. They may form numerous internal outlets (multiple fistulae) or have numerous external openings (fig. 1-3).

For endoscopically and histopathologically confirmed Crohn's disease the diagnosis of a fistula is usually not difficult. However, for a person who reports to a physician with an anal fistula for the first time, the following should be taken into account in differential diagnosis (4):

- branching cryptoglandular fistulae,
- perineal apocrine glands inflammation,
- fistula in patients with compromised immunity (e.g. associated with HIV infection),
- complicated pilonidal cyst,
- furunculosis.

AETIOLOGY AND PATHOGENESIS

The aetiology of anal fistulae associated with Crohn's disease has not been fully discovered. According to one theory they develop as a result of penetration of abscesses from the side of the rectum or anal canal. It has not been fully confirmed if in every case of abscess the original aetiological factor is anal crypt infection. The current discussions focus on intestinal



Ryc. 1. Rozgałęzioną wysoką przetoką z kilkoma ujściami zewnętrznymi

Fig. 1. High branching fistula with multiple external outlets



Ryc. 2. Zadrenowana rozgałęzioną przetoką

Fig. 2. Branching fistula with a drain



Ryc. 3. Drenaż nitkowy rozgałęzionej przetoki – obraz po operacji

Fig. 3. Seton drainage of a branching fistula – postoperative image

na skutek zahamowania migracji fibroblastów do blaszki właściwej w rejon uszkodzenia nabłonka (5). Ich funkcję przejmuje nabłonek jelitowy, ulegający transformacji do miofibroblastów w procesie zwanym przejściem nabłonko-mezenchymalnym (ang. *epithelial-mesenchymal transition*) pod wpływem cytokin: TGF-beta, TNF-alfa i IL-13, oraz innych mediatorów. Komórki nabłonka jelitowego wyściełające kanał przetoki także nabierają cech komórek mezenchymalnych (6, 7). Kolejnym postulowanym mechanizmem powstawania przetok jest przemodelowanie macierzy pozakomórkowej, na co wskazuje zaobserwowane w otoczeniu kanału przetoki zwiększenie ekspresji metaloproteinaz MMP-3 i MMP-9 (7). Pewne znaczenie, podobnie jak w przetokach odkryptowych, może mieć zakażenie bakteryjne. Wykazano także związek polimorfizmu genu NOD2 z ryzykiem wystąpienia przetok (8).

KLASYFIKACJA PRZETOK W CHOROBIE LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Przetoki odbytu Leśniowskiego-Crohna, tak jak przetoki odkryptowe, podlegają klasycznej klasyfikacji Parksa, który podzielił przetoki na cztery typy, w zależności od przebiegu anatomicznego kanału przetoki względem mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu (9). Mając jednak na uwadze specyfikę choroby, Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne stworzyło oddzielną klasyfikację przetok Leśniowskiego-Crohna (10). Wyróżnia ona przetoki proste i złożone. Do przetok prostych zaliczane są przetoki biegnące poniżej linii grzebieniastej, czyli niskie międzyzwieraczowe i niskie przezzwieraczowe, z pojedynczym otworem wewnętrznym, bez zbiorników ropnych. Wszystkie pozostałe przetoki, tzw. złożone (ang. *complex*), to przetoki przebiegające powyżej linii grzebieniastej, czyli: wysokie międzyzwieraczowe, wysokie przezzwieraczowe, nadzwieraczowe i pozazwieraczowe, z wieloma otworami zewnętrznymi, którym mogą towarzyszyć ropnie, zwężenie odbytnicy, oraz takie, które mają łączność z narządami sąsiednimi (np. pochwą, pęcherzem moczowym). W powyższej klasyfikacji nie jest ujęta liczba otworów wewnętrznych, chociaż należy przypuszczać, że wszystkie przetoki posiadające więcej niż jeden otwór wewnętrzny należy traktować jako mnogie i skomplikowane.

DIAGNOSTYKA

Klasycznie diagnostyka obejmuje: wywiad, badanie przedmiotowe, w tym przede wszystkim badanie proktologiczne i badania dodatkowe, w tym endoskopowe (w celu oceny rozległości i nasilenia zmian zapalnych) oraz obrazowe (w celu określenia przebiegu przetoki).

Jednym z elementów diagnostycznych, często niezbędnym do postawienia właściwego rozpoznania, jest badanie pacjenta w znieczuleniu (ang. *examination under anaesthesia* – EUA), które powinno być przeprowadzone w warunkach bloku operacyjnego, co stwarza jednocześnie możliwość ewentualnego drenażu kanału przetoki, a tym samym ograniczenia stanu zapalnego oraz prewencji tworzenia się ropni.

barrier damage and the role of genetic factors, changed intestinal microbiota and the activity of the immune system of the intestine. The development of inflammation in the rectal wall results from excessive activation of the immune system with leukocyte migration, uninhibited by feedback. Fistulae develop following epithelial damage associated with inflammation whose repair is compromised as a result of inhibited migration of fibroblasts to the lamina propria at the site of the damage (5). The function of the fibroblasts is taken over by the intestinal epithelium which transforms into myofibroblasts as a result of epithelial-mesenchymal transition mediated by cytokines: TGF-beta, TNF-alpha and IL-13, and other mediators. The intestinal epithelium cells lining the fistula canal also acquire the features of mesenchymal cells (6, 7). Another proposed mechanism of fistula formation is remodelling of the extracellular matrix, which is indicated by the increased expression of MMP-3 and MMP-9 metalloproteinases observed within the perimeter of the fistula canal (7). Bacterial infection may play a role, similarly to cryptoglandular fistulae. A link between NOD2 gene polymorphism and the risk of fistula formation has also been demonstrated (8).

CLASSIFICATION OF FISTULAE ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

Crohn's anal fistulae, as do cryptoglandular fistulae, are included in the classic Parks' classification, which divides fistulae into 4 types depending on the anatomical route of the fistula canal in relation to the external anal sphincter muscle (9). However, considering the specific nature of the disease, the American Gastroenterological Association has developed a separate classification of Crohn's fistulae (10). It distinguishes between simple and complex fistulae. Simple fistulae include the ones which run below the dentate line, i.e. low intersphincteric and low transsphincteric fistulae with a single internal opening, without abscesses. All the remaining fistulae – complex fistulae are the ones which run above the dentate line, i.e. high intersphincteric, high transsphincteric, suprasphincteric and extrasphincteric fistulae, with multiple external openings, with possible concomitant abscesses or rectal stenosis and fistulae which communicate with the neighbouring organs (e.g. vagina, urinary bladder). The above classification does not account for the number of internal openings, although one may presume that all fistulae with more than one internal opening should be treated as multiple and complex.

DIAGNOSTIC INVESTIGATION

Classically, the diagnostic investigation consists of history taking, physical examination, including primarily rectal examination, and additional examinations, such as endoscopy (to evaluate the extent and intensity of inflammatory lesions) and imaging (to determine the route of the fistula).

An element of diagnostic investigation which is often essential for the right diagnosis is examination under anaesthesia (EUA), which should be conducted in an operating room. This allows for performing drainage of the fistula canal if necessary and thus for limiting inflammation and preventing abscesses.

Badania obrazowe

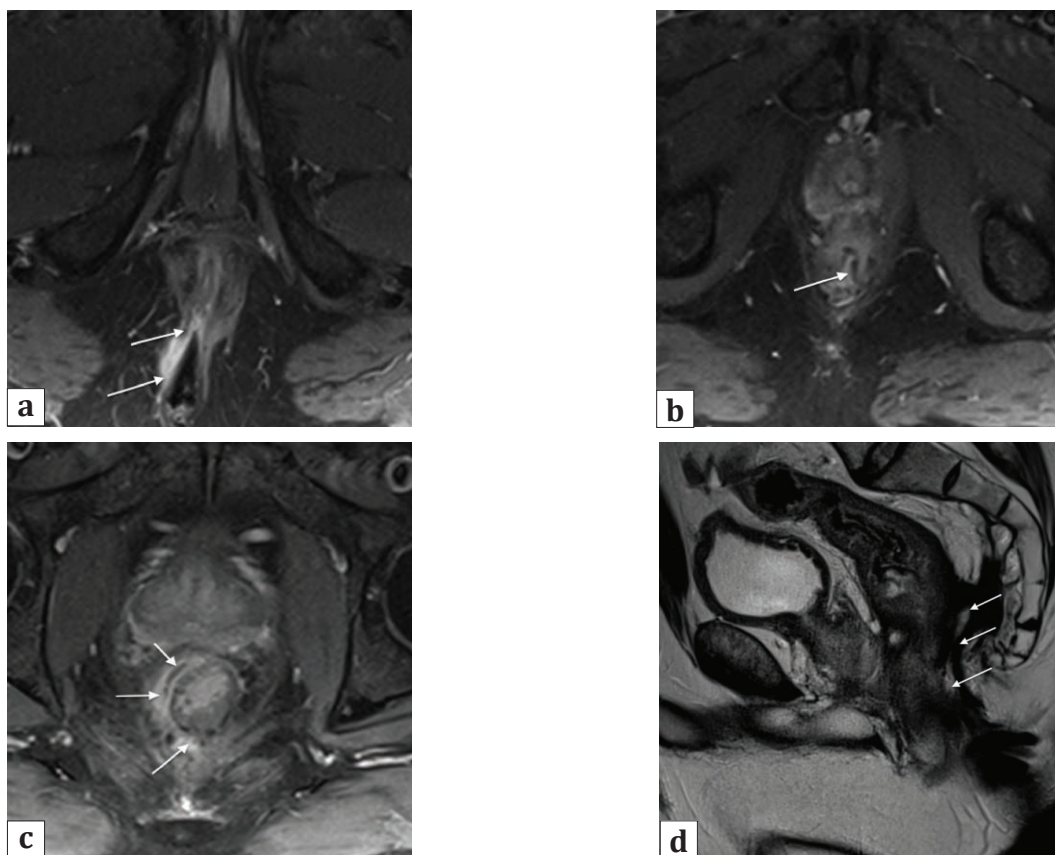
Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce przetok odbytu jest ultrasonografia przezodbytnicza (inaczej endosonografia). To badanie o wysokiej skuteczności w diagnostyce przed- i pooperacyjnej większości przetok odbytu, szczególnie prostych i pierwotnych (nienawrotowych) oraz niskich. W badaniu endosonograficznym bardzo dobrze są widoczne zwieracze odbytu (11-16). Wadami metody są ograniczone pole obrazowania oraz niedostateczne różnicowanie tkanek, zwłaszcza nawrotowej przetoki z blizną.

Rezonans magnetyczny miednicy (MR) cechuje: szerokie pole widzenia (badanie wykonane cewką powierzchniową obejmuje całą miednicę), wielopłaszczyznowość obrazowania oraz zdolność do identyfikowania tkanek zmienionych zapalnie (przetoka, rozgałęzienia, naciek zapalny, ropień), szczególnie w sekwencjach po podaniu środka kontrastowego (17, 18). MR ma zdecydowaną przewagę nad endosonografią w obrazowaniu przetok wysokich (zwłaszcza ponadzwieraczowych) oraz w różnicowaniu przetok, rozgałęzień, zacieków z bliznami/zmianami pooperacyjnymi (19) (ryc. 4a-d). Fakt ten

Diagnostic imaging

The basic imaging examination for the diagnosis of anal fistulae is transrectal ultrasound (endosonography). It is highly effective for the pre- and postoperative diagnosis of the majority of anal fistulae, especially simple and primary (non-recurrent) as well as low fistulae. Endosonography visualises anal sphincters very well (11-16). The disadvantage of this method is limited imaging field and insufficient differentiation between tissues, especially between a recurrent fistula and a scar.

Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is characterised by a wide field of view (a scan conducted using a surface coil covers the whole pelvis), multiplane imaging and the ability to identify tissues affected by inflammation (fistula, branching, inflammatory infiltration, abscess), especially in contrast-enhanced sequences (17, 18). MRI has a definite advantage over endosonography in the imaging of high fistulae, especially suprasphincteric ones, and in differentiating fistulae, branching and leaks from scars/postoperative lesions (19) (fig. 4a-d). This is impor-



Ryc. 4a-d. MR przetoki odbytu: przetoka przezzwieraczowa po stronie tylnoprawej (a), obejmująca 1/2 długości zwieracza zewnętrznego (strzałki); ujście wewnętrzne pośrodkowo od tyłu (strzałka), ubytek 70% tylnego obwodu zwieracza wewnętrznego (b); na poziomie *anorectum* odgałęzienie otaczające prawy obwód odbytnicy (strzałki) (c); na przekroju strzałkowym widoczny zasięg przetoki w osi długiej (długość) (d)

Fig. 4a-d. MRI of anal fistula: transsphincteric fistula on the posterior right side (a), covering 1/2 of the external sphincter length (arrows); internal outlet at midline from the posterior (arrow), loss of 70% of the posterior perimeter of the internal sphincter (b); at the level of the anorectum a branch surrounding the right perimeter of the rectum (arrows) (c); in the sagittal section the range of the fistula in the long axis is seen (length) (d)

ma istotne znaczenie z uwagi na charakter przetok odbytu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wśród których około połowę stanowią przetoki wysokie, w tym nadzwieraczowe i niejednokrotnie rozgałęzione.

Własne badania endosonograficzne trójwymiarowe 3D wykazały, że endosonografia pozostaje wyjściową techniką obrazowania przetok odbytu i zwieraczy (12). Z dużą dokładnością pozwala określić typ i wysokości przetok, lokalizację rozgałęzień i ujścia wewnętrznego. Bardzo dobrze obrazuje ciągłość oraz echostrukturę zwieraczy, co szczególnie jest istotne u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

LECZENIE

Leczenie przetok Leśniowskiego-Crohna jest skojarzone i obejmuje farmakoterapię choroby podstawowej i leczenie operacyjne. Dla klinicysty skuteczność leczenia oznacza zagojenie kanału przetoki oraz niewystępowanie nawrotowych ropni i stanów zapalnych w okolicy anorektalnej. Nie ma jednoznacznie ustalonego okresu obserwacji skuteczności terapii, jednak z własnych praktycznych obserwacji autorów wynika, że największy odsetek nawrotów przetoki występuje do roku od zakończenia terapii (farmakologicznej lub zabiegowej).

Leczenie zachowawcze

Mimo stałego rozwoju chirurgii, skuteczność leczenia przetok w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna jest nadal ograniczona. Istotne znaczenie dla planowania postępowania leczniczego mają następujące czynniki:

- anatomiczne określenie miejsca wyjścia przetoki i jej przebiegu,
- potwierdzenie albo wykluczenie lokalnego stanu zapalnego (ropień),
- ocena zaawansowania choroby zasadniczej (gastroskopia, kolonoskopia),
- określenie, które z sąsiadujących narządów są objęte procesem chorobowym i ustalenie wpływu ich zajęcia na objawy ogólne oraz na upośledzenie jakości życia,
- ocena stanu odżywienia pacjenta.

Choć lokalizacja okołoodbytowa przetok należy do najczęstszych, to liczba dobrej jakości badań klinicznych dotyczących każdej formy leczenia tej choroby jest niedostateczna, aby formułować definitywne rekomendacje. Poniżej podano aktualnie stosowane sposoby leczenia zachowawczego przetok Leśniowskiego-Crohna wraz z odniesieniami literaturowymi.

Antybiotyki

Jedynie dostępne dane potwierdzające skuteczność antybiotyków pochodzą z licznych opisów niekontrolowanych serii przypadków (20, 21). Randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone na małą liczną grupie pacjentów porównujące metronidazol 2 x 500 mg (n = 8) z ciprofloksacyną 2 x 500 mg (n = 10), kontrolowane placebo (n = 7) nie wykazało przewagi żadnego z antybiotyków nad placebo w aspekcie uzyskania poprawy klinicznej czy skrócenia czasu trwania drenażu (22). Przy łącznym stosowaniu obydwu leków obserwowano subiektywną poprawę i zmniejszenie dolegliwości, natomiast nie stwierdzono wyleczenia przetoki, doszło do nawrotu (22).

tant because of the nature of anal fistulae in patients with Crohn's disease: approximately half of these fistulae are high, including suprasphincteric and often branching fistulae.

3D endosonography scans performed by the present authors have demonstrated that endosonography remains the primary technique for imaging anal fistulae and sphincters (12). It allows for the determination of the type and height of fistulae, the location of branching and internal outlet with a high level of precision. It visualises the integrity and echostructure of the sphincters very well, which is particularly important in individuals with Crohn's disease.

TREATMENT

The treatment of Crohn's fistulae is combined and includes pharmacotherapy for the underlying disease as well as surgery. For a clinician effective treatment means fistula canal healing and no recurrence of abscesses and inflammation of the anorectal area. There is no definitely established follow-up period to evaluate the efficacy of therapy; however, the authors' own practical observations indicate that the highest rate of fistula recurrence is found up to one year after the completion of therapy (pharmacotherapy or surgery).

Conservative treatment

Despite the continuous development of surgery the efficacy of Crohn's fistula treatment is still limited. The following factors are important for planning the treatment:

- determination of the anatomical location of fistula opening and route,
- confirmation or exclusion of local inflammation (abscess),
- staging of the underlying disease (gastroscopy, colonoscopy),
- determination of neighbouring organ involvement and its impact on the general symptoms and quality of life impairment,
- assessment of the patient's nutritional status.

Although fistulae are usually located in the perianal area, the number of good-quality clinical studies concerning every form of treatment of the disease is not sufficient to form any definite recommendations. The currently applied methods of conservative treatment of Crohn's fistulae are presented below with literature references.

Antibiotics

The only available data confirming the efficacy of antibiotics come from numerous reports of uncontrolled case series (20, 21). A randomised clinical study on a small group of patients comparing metronidazole 2 x 500 mg (n = 8) with ciprofloxacin 2 x 500 mg (n = 10), with placebo control (n = 7) did not demonstrate superiority of any of the antibiotics over placebo in terms of clinical improvement or shortening drainage time (22). With combined use of both medicines subjective improvement and reduction in complaints were

W jednym z ostatnich przeglądów systematycznych oceny wpływu antybiotyków na zagojenie kanału przetoki w grupie 123 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych w monoterapii metronidazolem lub ciprofloksacyną, wykazano wpływ antybiotykoterapii na zmniejszenie częstości nawrotów przetok (23).

Leczenie immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna)

Nie ma żadnego kontrolowanego randomizowanego badania oceniającego wpływ azatiopryny lub 6-merkaptopuryny na zagojenie przetoki w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Istnieją jednak dane przemawiające na rzecz stosowania tej grupy leków, w których zagojenie kanału przetoki określono jako drugorzędowy punkt końcowy oraz z opisów niekontrolowanych serii przypadków. W tych doniesieniach zarówno azatiopryna, jak i 6-merkaptopuryna wykazały kliniczną skuteczność (24, 25).

Leczenie biologiczne (anty-TNF-alfa)

1. Infliximab oceniony w badaniach randomizowanych okazał się pierwszym skutecznym lekiem w zagojeniu kanału przetoki odbytu i zapobieganiu jej nawrotowi w rocznej obserwacji. W leczeniu przetok prostych i złożonych zastosowano trzy wlewy w typowym schemacie w 0., 2. i 6. tygodniu w dawce 5 mg/kg m.c., uzyskując całkowite zagojenie kanału przetoki u 55% pacjentów (26). W badaniu ACCENT II w 14. tygodniu uzyskano zagojenie kanału przetoki u 69% pacjentów (27). Następnie grupę pacjentów, u których uzyskano zagojenie kanału przetoki, poddano randomizacji do dwóch ramion próby, z których w jednym kontynuowano wlewy leku co 8 tygodni, a w drugim podawano placebo. W 54. tygodniu badania uzyskano niemal dwukrotnie większy odsetek trwałego wygojenia przetok w grupie leczonej aktywnym lekiem (36 vs 19% – placebo). Leczenie podtrzymujące pozwoliło na zmniejszenie liczby hospitalizacji i wykonanych zabiegów chirurgicznych (28). Efekt ten został później potwierdzony w badaniach niekontrolowanych placebo pacjentów z Mayo Clinic oraz z ośrodka w Bostonie (29, 30). W innym badaniu, w niemal 5-letniej retrospektywnej obserwacji stwierdzono utrzymywanie się remisji przetok u 2/3 z grupy 156 pacjentów z przetokami odbytu w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Korzystnymi czynnikami prognostycznymi były: leczenie skojarzone, ograniczenie czasu drenażu do nie więcej niż 34 tygodni oraz długotrwałe podawanie leku (31).
2. Adalimumab, początkowo oceniany w dwóch krótkookresowych badaniach CLASSIC-I (32) oraz GAIN (33), w których zagojenie kanału przetoki przyjęto jako drugorzędowy punkt końcowy, nie wykazał przewagi nad placebo. Dopiero w większym badaniu CHARM stwierdzono przewagę leku nad placebo w 26. (30 vs 13%) i 56. (33 vs 13%) tygodniu badania. W innym badaniu skuteczność leku w „zagojeniu” przetok wahała się, zależnie od doboru chorych czy metody badania, na poziomie około 40% (34).

noted; however, the fistula did not heal and recurrence was observed (22).

In one of the latest systematic reviews of the effect of antibiotics on the healing of fistula canal in a group of 123 patients with Crohn's disease treated with metronidazole or ciprofloxacin monotherapy it was demonstrated that antibiotic therapy contributed to the reduction of fistula recurrence rate (23).

Immunomodulatory treatment (azathioprine, 6-mercaptopurine)

There is no randomised controlled trial evaluating the effect of azathioprine or 6-mercaptopurine on fistula healing in patients with Crohn's disease. However, there are data which support the use of this group of medicines coming from studies in which fistula canal healing was a secondary endpoint and from uncontrolled case series reports. These reports show clinical efficacy for both azathioprine and 6-mercaptopurine (24, 25).

Biological treatment (anti-TNF-alpha)

1. Infliximab evaluated in randomised trials proved to be the first effective medicine for anal fistula healing and prevention of recurrence in one-year follow-up. Three infusions were used in a typical regimen at week 0, 2 and 6 at 5 mg/kg of body mass and complete healing of fistula canal was achieved in 55% of patients (26). In the ACCENT II study, at week 14 fistula canal healing was achieved in 69% of patients (27). Subsequently patients in whom fistula canal healing was achieved were randomised to two trial arms, one of which continued to receive infusions of the drug every 8 weeks and the other one received placebo. At week 54 the proportion of patients who experienced sustained healing of fistulae in the group treated with the active drug was nearly twice as high as in the placebo group (36 vs. 19%). Maintenance therapy reduced the number of hospitalisations and surgical procedures (28). This effect was later confirmed in non-placebo-controlled studies on patients at the Mayo Clinic and Boston centre (29, 30). In another study involving nearly 5-year retrospective follow-up sustained fistula remission was found in 2/3 of a group of 156 patients with anal fistulae associated with Crohn's disease. Positive prognostic factors included combined treatment, limiting drainage time to no more than 34 weeks and long-term drug administration (31).
2. Adalimumab was initially evaluated in two short-term CLASSIC-I (32) and GAIN (33) studies in which fistula canal healing was adopted as a secondary endpoint and did not demonstrate any superiority over placebo. It was only in a larger study – CHARM that the superiority of the drug over placebo was found at week 26 (30 vs. 13%) and week 56 (33 vs. 13%). In another study the efficacy of the medicine for fistula healing varied depending on the selection of patients and study methodology and was approximately 40% (34).

3. Certolizumab oceniany w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo (PRECiSE1 i PRECiSE2) nie wykazał istotnej przewagi nad placebo w procesie gojenia przetok, a w szczególności w utrzymaniu remisji choroby (35).

Łączne leczenie antybiotykami i lekiem biologicznym

W badaniu pilotowym (36) i randomizowanym (37) wykazano, że łączne zastosowanie ciprofloksacyny i anty-TNF-alfa okazało się bardziej skuteczne w leczeniu przetoki w porównaniu z monoterapią lekiem biologicznym w 12-tygodniowej obserwacji.

Inne leki

Doświadczenia z cyklosporyną stosowaną dożylnie u pacjentów z przetokami w chorobie Leśniowskiego-Crohna pochodzą jedynie z obserwacji małych grup chorych (38). U części z nich uzyskano poprawę, która po zamianie drogi podania leku na doustną nie utrzymała się. Dane dotyczące doustnie podawanego takrolimusu wskazują na jego ograniczony efekt w gojeniu się przetok, bez wpływu na utrzymanie remisji choroby (39).

Inne terapie zachowawcze

Nieliczne doniesienia pochodzące z opisu pojedynczych przypadków lub serii przypadków niekontrolowanych placebo wskazują na korzystny wpływ żywienia enteralnego, parenteralnego, mykofenolanu, mofetilu, metotreksatu, talidomidu, czynnika stymulującego granulocyty (GCSF) lub terapii hiperbarycznej w gojeniu przetok. Terapie te nie mogą być jednak rekomendowane w rutynowej praktyce klinicznej (40). Pojedyncze doniesienia dotyczą korzystnego wpływu miejscowo podawanych komórek macierzystych auto- i allogenicznymi (41, 42), co może wyznaczyć nowy kierunek poszukiwań skuteczniejszych terapii.

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Nie ma danych dotyczących skuteczności leczenia immunomodulującego po indukcji remisji uzyskanej lekami biologicznymi jako monoterapii ani w formie leczenia dodatkowego w trakcie podtrzymującej terapii biologicznej. W badaniu ACCENT II około 75% pacjentów włączonych do próby stosowało leki immunomodulujące, jednak tylko 30% z nich kontynuowało terapię podczas leczenia preparatami anty-TNF-alfa. Leczenie podtrzymujące infliksimabem zmniejsza liczbę hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych (28). Przewlekłe leczenie adalimumabem jest skuteczne w podtrzymaniu remisji, jednak nie jest znany wpływ tego leku na skrócenie czasu hospitalizacji i ograniczenie konieczności interwencji chirurgicznej.

Leczenie chirurgiczne

Optymalnie zabieg powinien być przeprowadzony w okresie remisji choroby, kiedy zmiany zapalne są mało nasilone (nie dotyczy to drenażu kanału przetoki, który jest często niezbędnym elementem ograniczenia infekcji). Z uwagi na upośledzoną funkcję zwieraczy, wybiera się metody operacyjne oszczędzające zwieracze.

3. Certolizumab evaluated in randomised, placebo-controlled studies (PRECiSE1 and PRECiSE2) did not demonstrate any significant superiority over placebo in the process of fistula healing, especially in maintaining disease remission (35).

Combined antibiotic and biological treatment

A pilot (36) and a randomised (37) study demonstrated that combined use of ciprofloxacin and a TNF-alpha inhibitor was more effective in fistula treatment than biologic monotherapy in 12-week follow-up.

Other medicines

Experience with intravenous cyclosporine in patients with Crohn's fistulae comes from the observation of small groups of patients only (38). Some of the patients experienced improvement, which, however, was not sustained after changing the route of administration to oral. Data on oral tacrolimus indicate its limited effect on fistula healing, with no impact on sustaining remission (39).

Other conservative therapies

A small number of reports of single cases or non-placebo-controlled case series indicate a beneficial effect of enteral and parenteral nutrition, mycophenolate mofetil, methotrexate, thalidomide, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) or hyperbaric therapy for fistula healing. However, these therapies cannot be recommended for routine clinical practice (40). There are single reports of a beneficial effect of locally administered auto- and allogenic stem cells (41, 42), which may set a new direction for the search of more effective therapies.

MAINTENANCE THERAPY

There are no data on the efficacy of immunomodulatory treatment following the induction of remission achieved by using biologics as monotherapy or as adjuvant treatment during maintenance biological therapy. In the ACCENT II study approximately 75% of patients included in the trial used immunomodulatory drugs; however, only 30% of them continued the therapy during anti-TNF-alpha treatment. Maintenance infliximab therapy reduces the number of hospitalisations and surgical procedures (28). Chronic adalimumab treatment is effective for remission maintenance; however, the effect of this drug on the reduction of hospitalisation time and the need for surgical intervention is unknown.

Surgery

The procedure should optimally be conducted during disease remission when inflammatory lesions are low in intensity (except for fistula canal drainage, which is often essential for limiting infection). Due to compromised sphincter function, sphincter-sparing surgical methods are selected.

Fistulotomię stosuje się jedynie w przetokach niskich międzyszwieraczowych i niskich przezszwieraczowych, tj. obejmujących poniżej 30% masy zwieracza zewnętrznego odbytu, u pacjentów z dobrą czynnością zwieraczy. W pozostałych przypadkach, w przetokach skomplikowanych prawie zawsze w pierwszym etapie należy zastosować drenaż kanału przetoki luźnym setonem. Nie stosuje się setonu tnącego, gdyż celem leczenia nie jest przecięcie zwieracza, a ograniczenie stanu zapalnego i prewencja ropni (43).

Pierwszym etapem leczenia przetoki w chorobie Leśniowskiego-Crohna powinno być ograniczenie infekcji: otwarcie zbiorników ropnych, drenaż przetok luźnym setonem, antybiotykoterapia (najczęściej cyprofloksacyna z metronidazolem, ewentualnie dołączenie tiopuryny) i uzyskanie remisji choroby podstawowej, stały nadzór chirurgiczny i gastroenterologiczny.

Po zadrenowaniu przetoki można w zależności od indywidualnej sytuacji postąpić w następujący sposób:

1. Pozostawić drenaż na stałe.
2. Jeśli przetoka jest wysoka i rozgałęziona, po ustąpieniu stanu zapalnego – rozpocząć leczenie biologiczne (skuteczność rzędu 75%) (44).
3. Jeśli przetoka jest wysoka i prosta, po ustąpieniu stanu zapalnego – przeprowadzić operację oszczędzającą zwieracze, np. zamknąć ujście wewnętrzne płatem z błony śluzowej odbytnicy lub wykonać operację LIFT. Operacji z wszyciem płata nie powinno się wykonywać w przypadku nasilonych zmian zapalnych w odbytnicy.
4. Inną opcją może być wykonanie tego zabiegu w trakcie terapii infliksimabem. Skuteczność takiej procedury oceniana jest na ok. 64% przy znikomej inkontynencji u 9,4% leczonych (45).
5. Po ustąpieniu stanu zapalnego – wykonanie operacji LIFT. Pełne wygojenie przetoki jest oceniane na 67% przypadków przy braku objawów inkontynencji (46).
6. W przetokach nierozgałęzionych, o prostym przebiegu, można zastosować klej lub zatyczki.

W sytuacji braku skuteczności powyższych form leczenia pozostaje wyłonienie stomii z pozostawieniem odbytnicy albo z jej usunięciem.

Poniżej podajemy wytyczne Polskiego Klubu Koloproktologii dotyczące leczenia przetok odbytu w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna opracowane przez profesora Romana Hermana (są zbliżone do zaproponowanych powyżej):

1. Aktywny stan zapalny odbytnicy i okrężnicy (*proctocolitis*) w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest przeciwwskazaniem do lokalnego chirurgicznego leczenia podejmowanego w zamiarze wyleczenia przetoki odbytu (odbytnicy).
2. Niskie przetoki odbytu (przy braku procesu zapalnego odbytnicy) mogą być leczone poprzez fistulotomię przy odpowiednim leczeniu zachowawczym choroby podstawowej. Pacjent winien być poinformowany o ryzyku powolnego gojenia rany.
3. Złożone przetoki mogą być leczone paliatywnie poprzez długotrwały drenaż z zastosowaniem luźnego setonu. Próby leczenia chirurgicznego mogą być podejmowa-

Fistulotomy is only used in low intersphincteric and low transsphincteric fistulae, i.e. covering less than 30% of the external anal sphincter mass, in patients with good sphincter function. In the remaining cases, in complex fistulae loose seton drainage of the fistula canal should nearly always be used at the first stage of treatment. Cutting seton is not used since the aim of the treatment is not to cut the sphincter, but to limit inflammation and prevent abscesses (43).

The first stage of fistula treatment in Crohn's disease should involve limiting infection: opening abscesses, applying loose seton fistula drainage, using antibiotic therapy (usually ciprofloxacin with metronidazole, sometimes with additional thiopurine) and achieving remission of the underlying disease. It should also involve continuous surgical and gastroenterological care.

After setting fistula drainage the following may be done depending on the individual situation:

1. Keep permanent drainage.
2. For a high and branching fistula, following the resolution of inflammation, start biological treatment (efficacy at 75%) (44).
3. For a high and simple fistula, following the resolution of inflammation, perform a sphincter-sparing surgery, e.g. close the internal outlet with a rectal mucosal flap or conduct a LIFT operation. A surgery involving suturing a flap should not be performed if exacerbated inflammatory lesions are present in the rectum.
4. Another option may be to perform such a procedure during infliximab therapy; its efficacy is estimated to be 64% with slight incontinence in 9.4% of patients (45).
5. Following the resolution of inflammation perform a LIFT operation; complete fistula healing is estimated to be involved in 67% of cases, with no incontinence symptoms (46).
6. In non-branching fistulae with a straight route glue or plugs may be used.

If the above methods of treatment are ineffective, the formation of a colostomy with a spared rectum or rectal excision is the remaining option.

The guidelines of the Polish Coloproctology Club concerning the treatment of anal fistulae associated with Crohn's disease developed by Professor Roman Herman (which are close to the ones proposed above) are presented below:

1. Active proctocolitis associated with Crohn's disease is a contraindication to local surgical treatment to cure an anal (rectal) fistula.
2. Low anal fistulae (in the absence of rectal inflammation) may be treated with fistulotomy with appropriate conservative treatment of the underlying disease. The patient should be informed of the risk of slow wound healing.
3. Complex fistulae may be treated palliatively with long-term drainage using loose seton. Attempts at surgical treatment may be made only when effective conservative treatment of Crohn's disease has been applied, usually

ne jedynie przy efektywnym leczeniu zachowawczym choroby Crohna i zwykle po próbie zamknięcia przetoki przez leczenie anty-TNF-alfa. Skuteczny może być zabieg z użyciem płata uszypułowanego (śluzówkowo-mięśniowego odbytnicy lub skórno-anodermna).

Rekomendacje ECCO z 2016 roku (3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease) z 2016 roku również podejmują temat leczenia zachowawczego i zabiegowego przetok odbytu (47). Są zbliżone do wytycznych Polskiego Klubu Koloproktologii, bardziej szczegółowo jedynie przedstawiają rekomendowane terapie lekowe:

1. Objawowa prosta przetoka wymaga leczenia. Setonowanie w połączeniu z antybiotykami (metronidazol i/lub ciprofloksacyna) jest postępowaniem z wyboru. W przypadku nawrotowej lub odpornej na leczenie antybiotykami prostej przetoki można rozważyć zastosowanie tiopuryn lub leków biologicznych.
2. Aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna jelita grubego i/lub cienkiego powinna być intensywnie leczona zachowawczo jednocześnie z leczeniem chirurgicznym przetoki.
3. W leczeniu złożonej przetoki odbytu należy zastosować infliksimab lub adalimumab jako leczenie pierwszego rzutu łącznie z zabiegiem drenażowym. Skojarzone leczenie ciprofloksacyną i anty-TNF-alfa poprawia wyniki krótkoterminowe. W celu zwiększenia skuteczności leków anty-TNF-alfa można rozważyć leczenie skojarzone z tiopurynami.
4. Tiopuryny, infliksimab lub adalimumab, setonowanie lub skojarzone leczenie drenażowe i zachowawcze są zalecanym postępowaniem podtrzymującym remisję w anorektalnej postaci choroby Crohna.

PODSUMOWANIE

W pracy omówiono wybrane zagadnienia dotyczące leczenia przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Nadal wysoki odsetek niepowodzeń terapeutycznych wskazuje, że leczenie tego typu przetok pozostaje tematem otwartym. Ciągłe poszukuje się nowych terapii farmakologicznych oraz metod leczenia operacyjnego oszczędzającego zwieracze odbytu. Niewątpliwie sukces terapii zależy od interdyscyplinarnego podejścia lekarzy kilku specjalności, gastroenterologa, chirurga, radiologa.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji Correspondence

*Małgorzata Kołodziejczak
Warszawski Ośrodek Proktologii
Szpital św. Elżbiety
– Mokotowskie Centrum Medyczne
ul. Goszczyńskiego 1, 02-615 Warszawa
tel. +48 (22) 542-08-16
drkolodziejczak@o2.pl

after an attempt at closing the fistula with anti-TNF-alpha treatment. A procedure using a pedunculated flap (mucosal and muscular rectal flap or anodermal flap) may be effective.

ECCO recommendations of 2016 (3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease) also include the subject of conservative and surgical treatment of anal fistulae (47). They are similar to the guidelines of the Polish Coloproctology Club, but provide a more detailed account of the recommended drug therapies:

1. A symptomatic simple fistula requires treatment. Seton drainage combined with antibiotics (metronidazole and/or ciprofloxacin) is the treatment of choice. For a recurrent or antibiotic-resistant simple fistula the use of thiopurines or biologics may be considered.
2. Active Crohn's disease of the large and/or small intestine should be subjected to intensive conservative treatment with concomitant surgical treatment of the fistula.
3. Infliximab or adalimumab combined with a drainage procedure should be used as first-line treatment of a complex anal fistula. Combined ciprofloxacin and anti-TNF-alpha treatment improves short-term results. In order to improve the efficacy of TNF-alpha inhibitors, treatment combined with thiopurines may be considered.
4. Thiopurines, infliximab or adalimumab, seton drainage or combined drainage and conservative treatment are recommended for sustaining remission of anorectal Crohn's disease.

CONCLUSIONS

This paper discusses selected problems concerning the treatment of anal fistulae associated with Crohn's disease. The still high rate of treatment failures indicates that the treatment of this type of fistulae is still an open issue. New pharmacotherapies and anal sphincter-sparing surgical treatment methods have been constantly searched for. The success of therapy is undoubtedly dependent on a multidisciplinary approach of a number of specialists – gastroenterologist, surgeon and radiologist.

Piśmiennictwo/References

1. 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.
2. Kaur M, Panikkath D, Yan X et al.: Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Strictureing Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(4): 862-869.
3. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al.: The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 875-880.
4. Kołodziejczak M: Rozpoznawanie i leczenie przetok w chorobie Leśniowskiego-Crohna. [W:] Kołodziejczak M, Sudoł-Szopińska I (red.): Diagnostyka i leczenie ropni i przetok odbytu. Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2008: 207-215.

5. Dignass AU: Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 68-77.
6. Frei SM, Hemsley C, Pesch T et al.: The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *PLoS One* 2013; 8: e78882.
7. Scharl M, Rogler G: Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 205-212.
8. Radlmayr M, Török HP, Martin K, Folwaczny C: The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 2091-2092.
9. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula in ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
10. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB: AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530.
11. Burdan F, Sudoł-Szopińska I, Starosławska E et al.: Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015; 20(1): 4.
12. Kołodziejczak M, Santoro GA, Obcowska A et al.: Three-dimensional endoanal ultrasound is accurate and reproducible in determining type and height of anal fistulae. *Eur J Med Res* 2015; 20: 4.
13. Criad JM, Salto LG, Rivas PF et al.: MR Imaging Evaluation of Perianal Fistulas: Spectrum of Imaging Features. *Radio Graphics* 2012; 32:175-194.
14. van Outryve M, Pelckmans P, Fierens H et al.: Transrectal ultrasonographic examination of the anal sphincter. *Acta Gastroenterol Belg* 1994; 57(1): 26-27.
15. Manes G, Maconi G, Saibeni S: New horizons in the imaging of perianal Crohn's disease: transperineal ultrasonography. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 28: 1-8.
16. van Outryve MJ, Pelckmans PA, Michielsens PP, van Maercke YM: Value of transrectal ultrasonography in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101(5): 1171-1177.
17. Beckingham IJ, Spencer JA, Ward J et al.: Prospective evaluation of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of fistula in ano. *Br J Surg* 1996; 83(10): 1396-1398.
18. Buchanan G, Halligan S, Williams A et al.: Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *Lancet* 2002; 360(9346): 1661-1662.
19. Alabiso ME, Iasiello F, Gianluca Pellino G et al.: 3D-EAUS and MRI in the Activity of Anal Fistulas in Crohn's Disease. *Gastroenterology Res Pract* 2016; 2016: ID 1895694.
20. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ: Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79(2): 357-365.
21. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS: Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83(2): 383-387.
22. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG 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.
23. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al.: Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2011; 106(4): 661-673.
24. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR: Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123(2): 132-142.
25. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL: Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 1993; 88(8): 1198-1205.
26. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al.: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340(18): 1398-1405.
27. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al.: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
28. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al.: Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 862-869.
29. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV et al.: Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterology* 2001; 96(3): 722-729.

30. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ et al.: Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2000; 95(12): 3490-3497.
31. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E et al.: Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 975-981.
32. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2): 323-333.
33. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al.: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 829-838.
34. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC et al.: The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2010; 32(10): 1228-1239.
35. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al.: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 228-238.
36. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al.: Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2004; 20(11-12): 1329-1336.
37. Dewint P, Hansen BE, Verhey E 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(2): 292-299.
38. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ: Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterology* 1998; 93(3): 442-448.
39. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al.: Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 380-388.
40. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al.: AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1508-1530.
41. de la Portilla F, Alba F, Garcia-Olmo D et al.: Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(3): 313-323.
42. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A et al.: Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut* 2011; 60(6): 788-798.
43. 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.
44. Haennig A, Staumont G, Lepage B et al.: The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17(4): 311-319.
45. Soltani A, Kaiser AM: Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 486-495.
46. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR: A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 2014; 260: 1057-1061.
47. Gionchetti P 3rd, Dignass A, Danese S et al.: European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11(2): 135-149.

nadesłano/submitted:

13.04.2017

zaakceptowano do druku/accepted:

04.05.2017