

LIJEČENJE FISTULIRAJUĆEG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI

ANTE TONKIĆ i VLADIMIR BORZAN¹

Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split i ¹Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva tijesnu suradnju gastroenterologa i kirurga te se temelji na striktnom individualnom pristupu koji uvijek uključuje adekvatnu nutritivnu potporu. Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi adekvatno evaluirale učinkovitost medikamentne kao niti biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti. Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom kao i enterovezikalne fistule apsolutna su indikacija za kiruršku intervenciju. Kirurška intervencija je neophodna i u slučaju gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula. U većini slučajeva simptomatske enterovaginalne fistule zahtijevaju kirurški tretman. Imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) uz antibiotsku terapiju (ciprofloksacin + metronidazol) u kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije koja u selekcioniranih bolesnika uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana. Sukladno dostupnim studijama, anti TNF- α terapija (infliksimab ili adalimumab) danas je druga medikamentna terapijska linija u liječenju kompleksnog perianalnog oblika Crohnove bolesti.

Ključne riječi: Crohnova bolest, neperianalne fistule, perianalne fistule

1. NEPERIANALNA BOLEST

Fistulirajući oblik Crohnove bolesti posljedica je transmuralnosti upalnog procesa, a manifestira se u 17-43 % bolesnika (2/3 otpada na perianalne fistule) (1,2). Neperianalne fistule u Crohnoj bolesti mogu penetrirati u susjedne crijevne vijuge (enteroenteralne, enterokolične), ali isto tako i u zdjelčne organe formirajući enterovezikalne, enterovaginalne i rektovaginalne fistule. Pojavnost enterokutanih fistula najčešća je u predjelu abdominalne stijenke, lumbalne regije, duž osova te u predjelu bedara (2).

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva ekspertni tim koji uključuje gastroenterologe i abdominalne kirurge te se uvijek temelji na striktnom individualnom pristupu. Uz multidisciplinarni pristup, adekvatna korekcija nutritivnog statusa jedan je od ključnih preduvjeta učinkovitog terapijskog postupka (2).

Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi egzaktno evaluirale učinkovitost medikamentne, pa tako ni biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti (1,2). Konvencionalna terapija koja uključuje antibiotike i imunosupresive (azatioprin/merkaptopurin) već se duže vremena široko primjenjuje, ali njena učinkovitost u održavanju stabilne kliničke remisije nije čvrsto doka-

zana (1). Iako su danas dostupne kliničke studije koje ukazuju na potencijalnu učinkovitost anti-TNF- α terapije (infliksimab i adalimumab), ta terapija se danas kod neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti primjenjuje samo u strogo selekcioniranih bolesnika u tercijarnim kliničkim centrima (1,3-6).

Enteroenteralne fistule nastaju u 5-10 % bolesnika s Crohnom bolešću, a najčešća je ileosigmoidna fistula (7). Asimptomatske enteroenteralne fistule obično ne zahtijevaju kirurško liječenje (7). Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom, kao i enterovezikalne fistule, su apsolutna indikacija za kiruršku intervenciju (8). Kirurška intervencija je također neophodna u slučaju simptomatskih gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula (9). Liječenje enterokutanih fistula često zahtijeva kiruršku resekciju, ali tek nakon adekvatne korekcije nutritivnog statusa (2). Liječenje enterovaginalnih fistula također zahtijeva strogo individualni pristup. Niske asimptomatske anovaginalne fistule u pravilu ne zahtijevaju aktivni tretman (2). Ipak, u većeg broja bolesnica, kompleksne enterovaginalne fistule zahtijevaju resekciju aficiranog segmenta tankog crijeva ili sigmoidnog kolona (2). U strogo odabranih bolesnika kirurški pristup ponekad može uključivati formiranje kliznog sluzničkog reznja, primjenu fibrinskog ljepila, *anal fistula plug* kao i interpoziciju gracilnog mišića (2).

2. PERIANALNA BOLEST

Incidencija perianalnog oblika Crohnove bolesti varira od 21 % do 23 % i u stalnom je porastu. Prevalencija perianalnih fistula u uskoj je vezi s lokalizacijom i stupnjem proširenosti Crohnove bolesti tako da iznosi od 12 %, u slučaju zahvaćenosti terminalnog ileuma, do 92 % u koloničkom obliku bolesti koja zahvaća i rektum (2).

Dijagnostički pristup uključuje klinički pregled u općoj anesteziji, magnetnu rezonanciju rektuma i zdjelice, endoskopski ultrazvuk, te endoskopsku evaluaciju sluznice rektuma jer nalaz popratnog proktitisa bitno utječe na terapijsku strategiju (2,10). U samom planiranju strategije liječenja tih bolesnika ključno je locirati ishodište fistule uz dosljedno utvrđivanje anatomskih odnosa. Uvijek je neophodno utvrditi ili isključiti mogućnost komplicirane fistule s formiranim apscesima, isključiti popratni proktitis te procijeniti nutritivski status bolesnika (2, 10).

Prema Parks, perianalne fistule se dijele na jednostavne i kompleksne (tablica 1). Jednostavne, asimptomatske fistule ne zahtijevaju specijalnu terapiju,

dok liječenje kompleksnih fistula u pravilu zahtijeva tim ekspertnih gastroenterologa i kirurga-proktologa (11,12).

U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža s obzirom da nedrenirani perianalni apsces može dovesti do inkompetencije analnog sfinktera. Nadalje, kirurška terapija uključuje fistulotomiju ili fistulektomiju uz postavljanje setona, a u selekcioniranih bolesnika može se indicirati *anal fistula plug* ili reparativni klizni sluznički režanj (2,10). Uz drenažni kirurški postupak nužno je ordinirati i antibiotsku terapiju koja uključuje metronidazol i ciprofloksacin koji se ponekad ordiniraju i tijekom dužeg razdoblja (i do tri mjeseca) (12-14). U kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima, uz navedene antibiotike, imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije u tih bolesnika koja uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana (2,10,15,16).

Infliksimumab je prvi anti TNF- α agens čija je učinkovitost dokazana kako u indukciji zacjeljenja kompleksnih fistula (55%), tako i u održavanju dugotrajnije stabilne remisije (3). Rezultati studije ACCENT II potvrdili su učinkovitost infliksimumaba pri indukciji zacjeljenja fistula, kao i u održavanju stabilne kliničke remisije (4). Terapija održavanja remisije infliksimumabom smanjuje potrebu hospitalizacija kao i kirurških intervencija (17). Kombinirani terapijski pristup koji uključuje indukcijsku terapiju infliksimumabom, kirurško po-

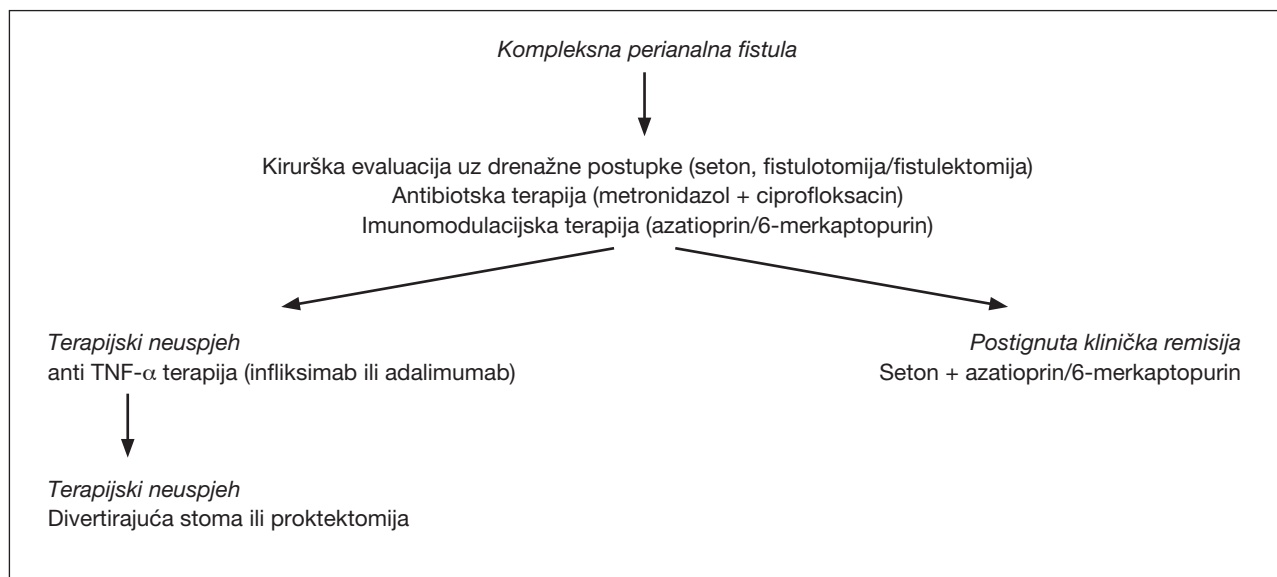
Tablica 1.

Klasifikacija perianalnih fistula prema Parks

| |
|--------------------|
| Superfijalne |
| Intersfinkteričke |
| Transfinkteričke |
| Suprasfinkteričke |
| Ekstrasfinkteričke |

Tablica 2.

Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti



stavljanje setona te metotreksat pokazao se učinkovit u induciranju remisije teškog oblika kompleksne perianalne bolesti (u 74 % bolesnika postignuta je klinička remisija koja se u 50% bolesnika održavala u razdoblju od godine dana) (18). Više kontroliranih kliničkih studija u kojima je procjena zacjeljenja perianalnih fistula bila sekundarni cilj pokazalo je učinkovitost adalimumaba kako u indukciji zacjeljenja fistula, tako i u održavanju kliničke remisije (5,19-21).

Bolesnici koji ne pokazuju terapijski odgovor na azatioprin/metotreksat ili anti-TNF- α , kandidati su za divertirajuću stomu ili proktotomiju (2,10,22). Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti prikazan je u tablici 2.

LITERATURA

1. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulating Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:63-101.
3. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
4. Sands BE, Blank MA, Patel K i sur. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ i sur. Adalimumab for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-48.
7. Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 106-11.
8. Poritz LS, Sehgal R, Berg AS i sur. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771-75.
9. Pichney LS, Fantry GT, Graham SM i sur. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 205-11.
10. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 4: 106-10.
11. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
12. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001; 35: 906-18.
13. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ i sur. Healing of perianal Crohn's disease: a follow up study. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-65.
14. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-3.
15. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
16. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L i sur. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1469-75.
17. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i sur. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulating Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
18. Roumeguere P, Bouchard D, Pigot F i sur. Combined approach with infliximab, surgery and methotrexate in severe fistulating anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 69-76.
19. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF- α monoclonal antibody adalimumab for the induction in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
20. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
21. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 8: 1-9.
22. Wiese DM, Schwartz DA. Managing perianal Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 153-61.

S U M M A R Y

TREATMENT OF FISTULIZING CROHN'S DISEASE

A. TONKIĆ and V. BORZAN¹

Department of Internal Medicine, Split Clinical Hospital Centre, Split and ¹Department of Internal Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Osijek, Croatia

The treatment of fistulating Crohn's disease should include a combined medical and surgical approach and should be defined on an individual basis. Asymptomatic enteroenteric fistulas usually require no treatment, but internal fistulas (gastrocolic, duodenocolic, enterovesical) that cause severe or persistent symptoms require surgical intervention. While low asymptomatic anal-introital fistula may not need surgical treatment, in case of a symptomatic enterovaginal fistula surgery is usually required. There are no controlled-randomized trials to assess the effect of medical treatment for non-perianal fistulating Crohn's disease.

The incidence of perianal fistulae varies according to the location of the disease, with its occurrence varying between 21-23%. The diagnostic approach should include an examination under anesthesia, endoscopy, and either MRI or EUS before the treatment begins. Asymptomatic simple perianal fistulas require no treatment. The presence of a perianal abscess should be ascertained and if present should be drained urgently. In case of a complex perianal disease, seton placement should also be recommended. Antibiotics (metronidazole and ciprofloxacin) are useful for treating complex perianal disease, however, when discontinued, most of the fistulas relapse. The current consensus suggests that azathioprine/6-mercaptopurine is the first line medical therapy for complex perianal disease, which is always given in combination with surgical therapy (seton, fistulotomy/fistulectomy). Anti TNF- α agents (infliximab and adalimumab) should be used as a second choice medical treatment. In refractory and extensive complex perianal disease a diverting stoma or proctectomy should be performed.

Key words: Crohn's disease, non-perianal and perianal fistulas