

# Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology

Michał Łodyga<sup>1</sup>, Piotr Eder<sup>2</sup>, Witold Bartnik<sup>3</sup>, Maciej Gonciarz<sup>4</sup>, Maria Kłopocka<sup>5</sup>, Krzysztof Linke<sup>2</sup>, Ewa Małecka-Panas<sup>6</sup>, Piotr Radwan<sup>7</sup>, Jarosław Reguła<sup>3</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>4</sup>Oddział Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Barbary w Sosnowcu

<sup>5</sup>Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu,

Centrum Endoskopii Zabiegowej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

<sup>6</sup>Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Prz Gastroenterol 2012; 7 (6): 317–338

DOI: 10.5114/pg.2012.33040

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, endoskopia, tiopuryny, leki anty-TNF.

**Key words:** Crohn's disease, endoscopy, thiopurines, anti-TNF.

**Adres do korespondencji:** lek. med. Michał Łodyga, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 12 40, faks: +48 22 508 10 44, e-mail: [michal.lodyga@cskmswia.pl](mailto:michal.lodyga@cskmswia.pl)

## Streszczenie

Przedstawione opracowanie zawiera 42 zalecenia dotyczące diagnostyki, rozpoznawania i leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego, choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Każde zalecenie zostało poddane głosowaniu członków Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poszczególne wytyczne oceniano w pięciostopniowej skali, gdzie A oznacza pełną akceptację treści danego zalecenia, B – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz E – odrzucenie w całości. Wyniki głosowania wraz z komentarzem zostały umieszczone przy każdym zaleceniu.

## Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościenne, odcinkowym procesem zapalnym, który może

## Abstract

This paper discusses 42 statements on the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults. Treatment statements report recommendations on medical treatment and surgery. The members of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology voted on the statements using a 5-grade score, where A meant total approval, B approval with any exception, C approval with serious exception, D disapproval with any exception and E total disapproval. Results of the voting are presented with a brief comment on each statement.

dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego – od jamy ustnej aż do odbytu. Choroba występuje najczęściej u ludzi młodych, a szczyt zachorowań przypada między

16. a 25. rokiem życia. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna [1]. W Polsce częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC w naszym kraju cierpi około 15 tysięcy osób, choć ostatnie obserwacje wskazują, że jest to liczba zaniżona. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Uważa się, że współdziałają czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego. Uszkodzenie ma swój początek w błonie śluzowej. Z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg: okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują naprzemiennie z okresami remisji choroby. Oprócz zmian w przewodzie pokarmowym mogą występować objawy pozajelitowe (20–30% chorych) – najczęściej zmiany skórne i stawowe. Nie jest znane leczenie przyczynowe ChLC. Stosowane obecnie leczenie farmakologiczne ma na celu zmniejszenie aktywności układu odpornościowego skierowanej przeciwko tkankom przewodu pokarmowego. Ważną rolę w terapii ChLC odgrywa także leczenie chirurgiczne.

Diagnostyka i leczenie pacjentów z ChLC są trudne i często sprawiają problemy nawet doświadczonym gastroenterologom. Poza typowym obrazem klinicznym u wielu pacjentów występują objawy niecharakterystyczne, a wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne. Leczenie pacjentów z ChLC jest wieloletnie i często wymaga podejmowania trudnych decyzji.

Celem niniejszych zaleceń jest upowszechnienie i ujednolicenie zasad postępowania w ChLC, a w konsekwencji poprawa dostępności dla chorych diagnostyki i leczenia opartych na aktualnym stanie wiedzy. Wytyczne uwzględniają także zalecenia European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), w wersji zmodyfikowanej i dostosowanej do polskich realiów [2].

## Metodologia opracowania wytycznych

Niniejsze opracowanie zawiera 42 stwierdzenia dotyczące objawów, kryteriów rozpoznania oraz postępowania terapeutycznego w ChLC. Stwierdzenia te są

**Tabela I.** Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami  
*Table I. Score used for voting on the statements*

Kategoria	Poziom poparcia
A	akceptacja w całości
B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
E	odrzućcie w całości

oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych oraz zaleceniach ekspertów w zakresie postępowania w ChLC. Stopień akceptacji przedstawionych stwierdzeń oceniono na podstawie głosowania Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poziom poparcia dla każdego stwierdzenia wyrażono w pięciostopniowej skali przedstawionej w tabeli I.

## Definicje

Choroba aktywna, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, obejmuje postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Istnieje wiele sposobów oceny aktywności klinicznej, najbardziej przydatne są wskaźniki oparte na objawach klinicznych i prostych parametrach laboratoryjnych. Wśród nich najpopularniejszy jest wskaźnik CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) [3]. Jest on powszechnie używany zarówno w badaniach naukowych, jak i w codziennej praktyce. O chorobie aktywnej mówi się, gdy wskaźnik CDAI wynosi powyżej 150. Wskaźnik CDAI mieszczący się w przedziale 150–220 oznacza chorobę łagodną, 220–450 – umiarkowaną, natomiast powyżej 450 – ciężką.

W remisji nie stwierdza się objawów klinicznych u osoby z rozpoznaną ChLC, a wskaźnik CDAI jest mniejszy niż 150.

Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia.

Zaostrzenie to pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC będącej w remisji klinicznej. Kliniczne objawy zaostrzenia powinny zostać potwierdzone za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych i/lub endoskopowych. Wczesne zaostrzenie to zaostrzenie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji.

Choroba ograniczona to zmiany chorobowe zlokalizowane na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczko-kątniczej.

## Diagnostyka

**1. Nie istnieje objaw ani zespół objawów patognomicznych dla ChLC. Rozpoznanie choroby opiera się na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych: endoskopowych, radiologicznych i patomorfologicznych.**  
(A – 77,8%, B – 22,2%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Aktualnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego.

Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna pozwalają na identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita. Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennne preparaty operacyjne, których badanie jest znacznie bardziej wiarygodne. Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennnego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC. Szacuje się, że jedynie u około 30% pacjentów z ChLC możliwe było jej potwierdzenie histopatologiczne.

Szczególną trudność sprawiają zmiany ograniczone do jelita grubego. U około 15% chorych z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczna była zmiana pierwotnego rozpoznania na ChLC. W niektórych przypadkach, mimo powtarzanych badań endoskopowych i histopatologicznych, jednoznaczne zróżnicowanie obu jednostek chorobowych nie jest możliwe. Mówi się wówczas o nieokreślonym zapaleniu okrężnicy (*indeterminate colitis*).

Ze względu na bogatą symptomatologię oraz nawrotowy charakter rozpoznanie ChLC może być bardzo trudne. Opiera się ono na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych. Średni czas od początku objawów klinicznych do ustalenia rozpoznania choroby wynosi, nawet w najlepszych ośrodkach, do 5 lat. Do najczęstszych objawów ChLC należą: biegunka, ból brzucha i chudnięcie [4]. Jeśli powyższe objawy występują u osoby młodej, przewlekają się lub nawracają – zawsze powinny nasunąć podejrzenie ChLC.

Poza dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego część pacjentów skarży się na objawy pozajelitowe, które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych) oraz skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty). Niejednokrotnie dopiero obecność powikłań ChLC (ropnie, przetoki, zwężenia, które są obecne u 15% pacjentów w chwili rozpoznania) pozwala na potwierdzenie diagnozy.

**2. Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Każdy pacjent z rozpoznaniem ChLC powinien mieć także wykonaną gastroscopię w celu oceny ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Podstawowym badaniem endoskopowym jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego i pobraniem wycinków (zmiany w *ileum terminale* występują u około 40% chorych, a w jelicie grubym u około 40–50%) [5–8]. Wartość diagnostyczną ma zwłaszcza stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w *ileum terminale* oraz okołodobytych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń. Typowy obraz endoskopowy po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych jest wystarczający do rozpoznania ChLC i włączenia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Pełna kolonoskopia w fazie aktywnej choroby zajmującej rozległe jelito grube wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia perforacji i dlatego jest przeciwwskazana.

U każdego pacjenta z podejrzeniem ChLC należy również wykonać gastroscopię. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13%), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i powinna być zawsze brana pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej).

Zmiany w jelicie cienkim, którego ocena w klasycznej endoskopii nie jest możliwa, mogą być zazwyczaj pośrednio uwidocznione za pomocą technik radiologicznych [tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) i rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI)]. W przypadkach wątpliwych, zwłaszcza w razie podejrzenia obecności zmian jedynie w jelicie cienkim, przydatne może być wykonanie enteroskopii dwubalonowej lub badania kapsułką endoskopową. Zmiany tylko w jelicie cienkim występują u 20–30% chorych.

Enteroskopia dwubalonowa jest techniką rzadko stosowaną ze względu na małą dostępność. Pozwala jednak poza oceną makroskopową jelita cienkiego na pobranie materiału do badań histopatologicznych. Może być ponadto wykorzystywana jako zabieg leczniczy (np. rozszerzanie zwężeń).

Kapsułką endoskopową w diagnostyce ChLC powinna być wykorzystywana jedynie w szczególnych przypadkach wątpliwości diagnostycznych. Niejednoznaczny obraz radiologiczny mimo utrzymywania się typowych objawów klinicznych oraz brak zmian w obszarach

dostępnych ocenie kolonoskopowej to typowe wskazania do wykonania badania kapsułką endoskopową. U pacjentów z już rozpoznaną ChLC wykonuje się je jedynie w wyjątkowych przypadkach. Przed wykonaniem badania kapsułką endoskopową zawsze należy wykluczyć zwężenia przewodu pokarmowego (pasaż, enterokliza), które mogą spowodować uwięzienie kapsułki.

**3. Enterografia lub enterokliza MRI i CT są optymalnymi badaniami obrazowymi w ocenie zmian zapalnych, zwężeń i przetok w jelicie cienkim. Wskazane jest ograniczenie badań CT do niezbędnego minimum.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Diagnostyka zmian w jelicie cienkim jest trudna. Jest to odcinek przewodu pokarmowego umiejscowiony poza zasięgiem klasycznych metod endoskopowych, a dostępność enteroskopii oraz kapsułki endoskopowej bywa ograniczona. Enterografia lub enterokliza CT i MRI umożliwiającą uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych ścian jelita [9, 10]. Techniki te nie pozwalają jednak na zdiagnozowanie zmian o niewielkim nasileniu. Oprócz diagnostyki zmian w obrębie jelit, badania radiologiczne umożliwiają ocenę powikłań ChLC: ropni, przetok, zwężeń. Ze względu na narażenie na promieniowanie rentgenowskie metodą preferowaną jest MRI, jednak jego dostępność jest znacznie mniejsza. Wartość diagnostyczna obu technik jest porównywalna.

Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej ma znacznie mniejszą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu zmian w obrębie jelit, jednak duża dostępność czyni je cennym badaniem przesiewowym [11].

**4. Podstawowe badania laboratoryjne obejmują: morfologię krwi obwodowej, wykładniki stanu zapalnego [białko C-reaktywne (CRP), kalprotektyna w kale], wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (np. stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza).  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Badania laboratoryjne stanowią ważny element zarówno diagnostyki, jak i monitorowania przebiegu ChLC. W diagnostyce choroby, w przypadkach wątpliwych, pomocne może być oznaczenie przeciwciał ASCA i ANCA. Markery te są szczególnie przydatne w diagnostyce różnicowej poszczególnych postaci nieswoistych chorób zapalnych jelit [12, 13]. Konfiguracja ASCA+, ANCA– jest charakterystyczna dla ChLC, podczas gdy ASCA–, ANCA+ dla *colitis ulcerosa*.

Cechą charakterystyczną ChLC w fazie aktywnej jest obecność zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego. Najczęściej stosowanym wykładnikiem stanu zapalnego jest stężenie CRP w surowicy [14, 15]. Odczyn Biernackiego (OB) jest wskaźnikiem mniej specyficznym, może jednak być przydatny przy ocenie pacjentów z ChLC [16]. Stężenie CRP w fazie remisji jest prawidłowe, wzrasta natomiast w czasie zaostrzenia. Prawidłowy wynik CRP nie wyklucza jednak aktywnej fazy ChLC. Korelacja pomiędzy stężeniem CRP a aktywnością ChLC nie jest zadowalająca, dlatego poszukuje się innych, bardziej czułych i swoistych markerów zapalenia. Wśród nich na uwagę zasługują tzw. kopromarkery oznaczane w kale (np. kalprotektyna, laktoferyna). Kalprotektyna dobrze koreluje z aktywnością zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza w przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym, i może być przydatna w monitorowaniu przebiegu ChLC [17–19].

Oprócz stężenia wykładników stanu zapalnego badaniem podstawowym jest morfologia krwi obwodowej. Typowy obraz to niedokrwistość i nadpłytkowość. Etiologia niedokrwistości towarzyszącej ChLC jest złożona (utrata krwi, zaburzenia wchłaniania żelaza, przelekły proces zapalny, dysbakterioza).

Przewlekły stan zapalny ścian przewodu pokarmowego może powodować ponadto zaburzenia wchłaniania i prowadzić, w połączeniu z nasilonym katabolizmem, do wyniszczenia. Dlatego w ocenie stanu chorego oraz w monitorowaniu przebiegu choroby ważną rolę odgrywa ocena stężenia białka, albumin i żelaza.

Ze względu na częstsze współwystępowanie z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit o lokalizacji w jelicie grubym (w tym ChLC) pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, należy także monitorować wykładniki cholestazy (fosfataza zasadowa).

W zależności od sytuacji klinicznej, aktywności choroby oraz występujących powikłań konieczne jest wykonanie wielu innych badań laboratoryjnych.

**5. Optymalnym badaniem diagnostycznym w ocenie zmian okołodbytowych jest MRI. Ultrasonografia transrektalna może być cennym badaniem uzupełniającym.  
(A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W przypadku zmian okołodbytowych optymalnym badaniem w ocenie przetok i ropni jest MRI. Fistulografia może być pomocna, zwłaszcza w ocenie drożności przetok przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, niesie jednak mniej informacji niż MRI czy USG transrektalne.

**6. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki eliminacyjnej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym (choroba trzewna, jersinioza, gruźlica, wybrane infekcje bakteryjne i wirusowe, choroby rozrostowe).**  
(A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Ustalenie rozpoznania ChLC zawsze wymaga wykonania diagnostyki eliminacyjnej innych jednostek chorobowych o podobnym obrazie klinicznym lub częściście współistniejących z ChLC.

Diagnostyka w kierunku choroby trzewnej jest obowiązkowa u każdego pacjenta zarówno z podejrzeniem ChLC, jak i rozpoznaniem tej choroby. Podobny obraz kliniczny (biegunki, bóle brzucha, wyniszczenie, niedokrwistość z niedoboru żelaza) może prowadzić do pomyłek diagnostycznych. Ponadto choroba trzewna częściej współistnieje z ChLC, a nieleczona może być przyczyną cięższego przebiegu ChLC oraz braku odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie. Rozpoznanie choroby trzewnej opiera się na badaniach serologicznych (przeciwciała przeciwko endomysium, transglutaminazie tkankowej) oraz histopatologicznych wycinków z części zaopuszkowej dwunastnicy (ocenianej w skali Marsha).

U każdego chorego należy ponadto wykluczyć zakażenie przewodu pokarmowego jako przyczynę dolegliwości czy pogorszenia przebiegu choroby. Posiew kału w kierunku tlenowców, beztlenowców i grzybów jest badaniem podstawowym. Trzeba także pamiętać o możliwości zakażenia toksynotwórczym szczepem *Clostridium difficile* [20] oraz *Campylobacter jejuni*.

Na szczególną uwagę zasługuje zakażenie *Yersinia enterocolitica*. Często towarzyszy mu odczyn zapalny jelita w okolicy krętniczo-kątniczej z bólami brzucha, biegunkami, regionalną limfadenopatią. Diagnostyka jersiniozy opiera się na badaniach serologicznych (przeciwciała w klasie IgM i IgG).

Zakażenie cytomegalowirusem (CMV) najczęściej występuje u chorych z upośledzoną odpornością, zarówno na skutek wyniszczenia, jak i stosowania leków immunosupresyjnych. Badaniami przesiewowymi są badania serologiczne. Do potwierdzenia rozpoznania służą badania molekularne [badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) w kierunku materiału genetycznego wirusa].

Duże trudności diagnostyczne sprawia gruźlica przewodu pokarmowego. Izolowana lokalizacja w przewodzie pokarmowym jest rzadka. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się, identyfikując materiał genetyczny prątka w biopacie.

Dość często spotykaną sytuacją kliniczną jest zakwalifikowanie pacjenta z ChLC w lokalizacji krętniczo-kątniczej do leczenia operacyjnego z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Ze względu na bardzo zbliżony obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych różnicowanie tych jednostek bywa niemożliwe.

**7. Ocena gojenia śluzówkowego (*mucosal healing*), obok oceny klinicznej, powinna stanowić ważny parametr służący do monitorowania skuteczności terapii ChLC.**  
(A – 77,8%, B – 22,2%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Głównym celem leczenia pacjentów z ChLC jest zahamowanie niekorzystnego naturalnego przebiegu choroby. Kolejne zaostżenia prowadzą do kumulacji uszkodzeń jelita, a w konsekwencji do wystąpienia powikłań, takich jak: ropnie, przetoki, zwężenia [21, 22]. Wraz z czasem trwania choroby zwiększa się liczba koniecznych interwencji chirurgicznych. Uzyskanie jedynie remisji klinicznej nie zapobiega tym zmianom. Udowodniono, że osiągnięcie pełnej remisji klinicznej, biochemicznej i endoskopowej zapobiega trwałym uszkodzeniom przewodu pokarmowego i wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań w przyszłości.

Najlepszą ocenę gojenia śluzówkowego zapewniają badania endoskopowe, zarówno klasyczne, jak i przy użyciu kapsułki endoskopowej. Pośrednio o stanie błony śluzowej jelita informują także markery stanu zapalnego. Udowodniono dobrą korelację pomiędzy gojeniem śluzówkowym a stężeniem kalprotektyny w kale. W wielu przypadkach oznaczenie tego markera może być alternatywą dla wykonywania kolonoskopii, zwłaszcza w monitorowaniu przebiegu ChLC.

## Leczenie

Od wielu lat trwa dyskusja na temat najlepszej strategii leczenia ChLC. Z jednej strony licznych zwolenników ma strategia *step-up* (stopniowego stosowania coraz bardziej agresywnej terapii w razie nieskuteczności leków pierwszego wyboru), z drugiej natomiast wiele dowodów wskazuje na większą skuteczność strategii *top-down* (agresywne leczenie od chwili rozpoznania, nawet pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby). Obecnie nie można jednoznacznie odrzucić żadnej z wymienionych strategii. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy najwłaściwszym postępowaniem wydaje się ich kombinacja, nastawiona przede wszystkim na indywidualizację podejścia do leczenia u konkretnego chorego.

Planując leczenie ChLC, u każdego chorego należy wziąć pod uwagę kilka podstawowych czynników, ta-

kich jak: aktywność choroby, lokalizacja zmian jelitowych, obecność powikłań, występowanie objawów pozajelitowych oraz odpowiedź na dotychczasową terapię. Dopiero obraz całości choroby pozwala na wybranie najwłaściwszego postępowania. Oprócz wyboru odpowiedniego leku ważne jest także przestrzeganie właściwego czasu na ocenę danej terapii i podjęcie decyzji o jej utrzymaniu lub konieczności zmiany. Przedłużanie niedostatecznie skutecznego leczenia jest najczęstszym błędem w leczeniu ChLC.

### Zasady ogólne

**8. Nie można jednoznacznie przewidzieć przebiegu choroby w chwili rozpoznania. Jednakże występowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, postać zwężająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita) powinno zawsze być brane pod uwagę przy planowaniu strategii postępowania terapeutycznego.**  
(A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów zaostrzeń i remisji. Częstość zaostrzeń, długość remisji oraz skłonność do występowania powikłań są różne u poszczególnych chorych. Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalająby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań w dużych grupach pacjentów z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z pewnymi czynnikami ryzyka. Do uznanych czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, postać zwężająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita [23–25]. Zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji i powinno być pierwszym krokiem w leczeniu ChLC [26–28]. Stwierdzenie co najmniej dwóch czynników ryzyka ciężkiego przebiegu powinno skłaniać do wyboru bardziej agresywnej strategii terapeutycznej: wcześniejszego włączenia leczenia immunosupresyjnego, już przy pierwszym rzucie choroby, i/lub wcześniejszego rozważenia terapii lekiem anty-TNF.

**9. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenia zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.**  
(A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Osiągnięcie jedynie remisji klinicznej przestało być wystarczającym celem w leczeniu ChLC. Jedynie trwała, głęboka remisja pozwala zahamować postęp choroby, zapobiega nieodwracalnym uszkodzeniom przewodu pokarmowego i wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań, takich jak: ropnie, przetoki, zwężenia. Dlatego ocena gojenia śluzówkowego stała się ważnym elementem oceny skuteczności i monitorowania terapii ChLC. W przypadku zmian zlokalizowanych w zasięgu klasycznej endoskopii jest ona najpewniejszym sposobem oceny błony śluzowej jelita. Powtarzanie badań endoskopowych jedynie w celu monitorowania terapii jest jednak trudne do zaakceptowania. Istnieje potrzeba opracowania innych, nieinwazyjnych, swoistych metod oceny gojenia śluzówkowego. Dotychczas potwierdzono przydatność oznaczania m.in. kalprotektyny i laktoferyny w kale.

Miarą sukcesu w osiąganiu remisji jest m.in. możliwość odstawienia steroidów. Poważne, nieodwracalne powikłania długotrwałego stosowania nawet niewielkich dawek steroidów powodują, że należy skrócić czas ich podawania do niezbędnego minimum.

Zastosowanie właściwego leczenia podtrzymującego powinno zapewnić wieloletni okres remisji bez zaostrzeń. Wybór właściwej dla danego pacjenta strategii musi uwzględniać czynniki ryzyka, aktywność i lokalizację zmian chorobowych oraz dotychczasowy przebieg choroby i skuteczność stosowanego już leczenia.

**10. Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczno-kątnicznej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75–1 mg/kg m.c. prednizonu).**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

O typowej lokalizacji zmian w ChLC mówi się wtedy, gdy występują one jedynie w okolicy krętniczno-kątnicznej. W przypadkach o łagodnym przebiegu klinicznym, z dyskretnymi zmianami endoskopowymi, bez powikłań i czynników ryzyka, można rozważyć niepodjęcie leczenia, a jedynie obserwację. U chorych z bardziej nasilonymi zmianami w lokalizacji typowej terapię można rozpocząć od doustnego budezonidu [29] (w dawce początkowej 9 mg/dobę, a następnie 6 mg/dobę). Jest to steroid charakteryzujący się dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (metabolizowany w 85–95%), co minimalizuje działanie układowe

i powoduje niewielkie ryzyko wystąpienia typowych powikłań steroidoterapii [29, 30]. Po doustnym podaniu kapsułki substancja czynna uwalnia się w końcowym odcinku jelita krętego, dlatego budesonid powinien być stosowany jedynie w zmianach o lokalizacji w okolicy krętniczo-kątniczej w postaci o łagodnym przebiegu.

W pozostałych przypadkach lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym [31, 32] podawane drogą doustną (w dawce początkowej odpowiadającej 0,75–1 mg/kg m.c. prednizonu), a w wybranych przypadkach drogą dożylną (np. hydrokortyzon 300–400 mg/dobę w dawkach podzielonych). Decyzja o drodze podania zależy od stanu ogólnego pacjenta i od lokalizacji zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Ze względu na poważne, nieodwracalne działania niepożądane steroidoterapii leczenie powinno być prowadzone jak najkrócej. Terapia dawką inicjującą powinna trwać nie dłużej niż 4 tygodnie, po czym należy rozpocząć stopniową redukcję dawki aż do całkowitego odstawienia leku. Zaleca się zakończenie leczenia steroidami w ciągu 12 tygodni.

**11. W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Steroidooporność to brak remisji mimo stosowania pełnej dawki steroidów przez 4 tygodnie. O steroidooporności mówi się także w sytuacji uzyskania jedynie poprawy klinicznej, bez remisji. Wskazane jest wówczas dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach (minimalny czas potrzebny do rozwinięcia pełnego efektu terapeutycznego leków immunosupresyjnych z grupy tiopuryn). W przypadku braku poprawy należy włączyć lek anty-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. Wcześniejsze włączenie leku anty-TNF powinno być rozważone u pacjentów z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu.

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej odpowiednika 10 mg prednizonu lub 3 mg budesonidu przez 3 miesiące lub zaostrzenie w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów. W przypadku zaostrzenia przy próbie redukcji dawki steroidów wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych (w wybranych przypadkach w skojarzeniu z lekami

anty-TNF) oraz utrzymanie steroidoterapii na poziomie zapewniającym utrzymanie remisji przez kolejne 4–6 tygodni, a następnie stopniowa redukcja dawki.

Postępowaniem błędnym jest długotrwała terapia niewielkimi dawkami steroidów bądź przedłużanie leczenia dawką inicjującą mimo braku remisji klinicznej.

Na każdym etapie terapii należy rozważać leczenie chirurgiczne, zwłaszcza w przypadku zmian ograniczonych do krótkiego odcinka jelita i/lub wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia). Leczenie chirurgiczne jest warunkiem rozpoczęcia farmakoterapii w przypadku obecności ropni w obrębie jamy brzusznej.

**12. Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) jest zalecane jako podstawowe w terapii podtrzymującej.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W postaci łagodnej do umiarkowanej, po uzyskaniu remisji klinicznej za pomocą steroidów, można obserwować chorego, nie stosując leczenia podtrzymującego. Kolejne zaostrzenie jest wskazaniem do włączenia terapii podtrzymującej oraz ponownej indukcji remisji za pomocą steroidów. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu podtrzymującym są tiopuryny (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) [33]. Czas trwania terapii podtrzymującej był przedmiotem wielu kontrowersji. Obecnie ze względu na ryzyko nawrotu choroby nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego, nawet pomimo długotrwałej remisji.

Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa azatiopryny i merkaptopuryny są porównywalne. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: supresja szpiku kostnego (najczęściej odwracalna, dawkozależna, objawiająca się w pierwszej kolejności leukopenią), uszkodzenie wątroby, nerek, ostre zapalenie trzustki. Leczenie tiopurynami wymaga stałego monitorowania (co miesiąc) morfologii krwi obwodowej, aktywności aminotransferaz i funkcji nerek.

Łagodna leukopenia (liczba białych krwinek powyżej 3,5 tys./ $\mu$ l) nie wymaga zmiany dawki leku. W przypadku utrzymywania się zmniejszenia liczby leukocytów poniżej 3,5 tys. konieczna jest redukcja dawki tiopuryny, a w przypadku ciężkiej leukopenii (z limfocytopenią < 1 tys.) – odstawienie leku.

Wzrost aktywności aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy wymaga obserwacji, natomiast 5-krotny wzrost powyżej górnej granicy normy – odstawienia leku.

Złożony metabolizm tiopuryn powoduje znaczne różnice osobnicze w stężeniu aktywnych metabolitów, dlatego w monitorowaniu leczenia tiopurynami pomocne może być oznaczenie stężenia 6-tioguaniny (aktywny metabolit 6-merkaptopuryny) w erytrocytach. Brak efektu terapeutycznego przy zmniejszonym stężeniu 6-tioguaniny sugeruje zwiększenie dawki leku, z kolei duże stężenie 6-tioguaniny świadczy o braku skuteczności leczenia – dalsze zwiększanie dawki nie przyniesie efektu terapeutycznego, zwiększy natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Badania dotyczące przydatności monitorowania terapii za pomocą oznaczenia stężenia tego metabolitu są jednak nieliczne [34].

Nie udowodniono skuteczności kwasu 5-amino-salicylowego (5-ASA) w leczeniu podtrzymującym ChLC (z wyjątkiem leczenia podtrzymującego po zabiegu chirurgicznym).

**13. W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Skuteczność leczenia tiopurynami można ocenić po co najmniej 6 tygodniach stosowania stabilnej dawki leku. Optymalny efekt leczniczy osiąga się po 12 tygodniach terapii. W przypadku braku skuteczności leczenia tiopurynami należy w pierwszej kolejności rozważyć inne niż zaostrenie choroby przyczyny objawów klinicznych (infekcje, ropnie, przetoki).

W monitorowaniu terapii tiopurynami może być pomocne oznaczenie stężenia 6-tioguaniny w erytrocytach.

W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn lekami alternatywnymi są metotreksat lub preparaty anty-TNF. Udowodniono skuteczność metotreksatu w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym ChLC [35, 36]. Stosuje się go drogą parenteralną w dawce 25 mg/tydzień [37–39]. Metotreksat podawany drogą doustną nie jest skuteczny w ChLC. Wskazania do stosowania tego leku są podobne jak dla tiopuryn, obecnie jest on jednak stosowany głównie jako lek alternatywny w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn i anty-TNF. W trakcie leczenia należy monitorować morfologię krwi obwodowej oraz aktywność aminotransferaz co miesiąc [wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) 2-krotnie powyżej górnej granicy normy jest wskazaniem do zaprzestania leczenia do czasu normalizacji]. W trakcie terapii metotreksatem wskazana jest suplementacja folianów. Metotreksat jest

lekiem potencjalnie mielo-, nefro- i hepatotoksycznym. Do obserwowanych działań niepożądanych należą ponadto: nudności, wymioty, biegunka, śródmiąższowe zapalenie płuc. Metotreksat jest lekiem teratogennym i nie powinien być stosowany u pacjentów planujących potomstwo (zarówno kobiet, jak i mężczyzn).

Nieskuteczność lub nietolerancja leków immunosupresyjnych są wskazaniem do zastosowania preparatów anty-TNF. Obecnie dostępne są w Polsce dwa preparaty: infliksymab i adalimumab. Oba są monoklonalnymi przeciwciałami anty-TNF w klasie IgG1. W licznych badaniach udowodniono ich skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji pacjentów z ChLC [40–44]. Infliksymab podaje się dożylnie w dawce 5–10 mg/kg m.c. W leczeniu indukującym remisję stosuje się 3 dawki w schemacie 0–2.–6. tygodni. W terapii podtrzymującej lek podaje się co 8 tygodni. Adalimumab podawany jest podskórnie w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie, a następnie 40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukujące remisję trwa 12 tygodni.

Preparaty anty-TNF są lekami bezpiecznymi. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: reakcje nadwrażliwości na podanie leku (w tym reakcje anafilaktyczne obserwowane po podaniu infliksymabu [45, 46]), zakażenia, także oportunistyczne [46, 47] (grzybicze, możliwość reaktywacji gruźlicy). Potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów nie zostało potwierdzone [48, 49].

**14. Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Według dotychczasowych badań oba preparaty wykazują podobną skuteczność w osiąganiu i podtrzymywaniu remisji. Wybór preparatu zależy przede wszystkim od preferencji pacjenta.

**15. Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Jak wynika z dotychczasowych badań, leczenie skojarzone lekami anty-TNF i immunosupresyjnymi jest skuteczniejsze niż monoterapia anty-TNF [50]. Pojawiały się wprawdzie wątpliwości co do bezpieczeństwa



takiego postępowania, jednak krótkotrwała terapia, przez 6–12 miesięcy, jest uznawana za bezpieczną. Dlatego preparaty anti-TNF należy stosować w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, które powinno się odstawić po roku terapii w razie podjęcia decyzji o dłuższym leczeniu preparatem anti-TNF. Z kolei około 2 miesiące przed odstawieniem leku anti-TNF stosowanego w monoterapii należy włączyć lek immunosupresyjny, aby zapewnić ciągłość leczenia podtrzymującego. Brak skuteczności leków immunosupresyjnych przed terapią anti-TNF nie jest przeciwwskazaniem do ich dalszego stosowania w leczeniu podtrzymującym.

**16. Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anti-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Czas leczenia preparatami anti-TNF jest przedmiotem wielu kontrowersji. Obecnie w Polsce najczęściej stosuje się terapię przez rok. Jeśli u chorego nie stwierdzono nietolerancji tiopuryn, powinno się stosować leczenie skojarzone. Po leczeniu indukcyjnym należy ocenić efekt kliniczny. W przypadku braku poprawy kontynuowanie terapii dotychczasowym preparatem anti-TNF w standardowej dawce nie jest zalecane. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, kontynuuje się terapię podtrzymującą. Po roku leczenia należy ponownie ocenić jej efekt. W przypadku osiągnięcia głębokiej remisji powinno się rozważyć dalszą terapię podtrzymującą tiopurynami. U pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć dalsze leczenie preparatem anti-TNF w monoterapii.

**17. W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anti-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

**18. W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anti-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.**  
(A – 100% , B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Mechanizm utraty skuteczności preparatów anti-TNF jest złożony i nie do końca poznany. Niewątpliwie istotną rolę odgrywają w nim przeciwciała przeciwko cząsteczkom anti-TNF. Chimeryczna, ludzko-mysia budowa infliksymabu czyni go bardziej immunogennym niż w pełni ludzkie przeciwciało, jakim jest adalimumab. Zdolność do wytwarzania przeciwciał przeciwko lekom biologicznym jest cechą indywidualną, której nie można przewidzieć. W celu zmniejszenia ryzyka wytworzenia przeciwciał zaleca się podawanie pojedynczych dawek steroidów (np. hydrokortyzon 50–200 mg *i.v.*) bezpośrednio przed podaniem kolejnych dawek infliksymabu. Wtórna utrata skuteczności leków biologicznych może być także związana z progresją choroby podstawowej, jej powikłaniami, a także z innymi niż ChLC przyczynami objawów klinicznych (np. infekcja, w tym drobnoustrojami oportunistycznymi). Dlatego też w przypadku nawrotu objawów klinicznych, przed zmianą dotychczasowego leczenia, należy zawsze wykluczyć inne przyczyny zaostrzenia, wykonując badania laboratoryjne, obrazowe i bakteriologiczne. Wśród markerów stanu zapalnego szczególnie przydatne jest oznaczenie kalprotektyny w kale. W przypadkach wątpliwych zachodzi konieczność weryfikacji endoskopowej.

W razie potwierdzenia wtórnej utraty skuteczności preparatu anti-TNF należy w pierwszej kolejności zintensyfikować leczenie dotychczasowym preparatem poprzez zwiększenie dawki (np. infliksymabu z 5 mg/kg m.c. do 10 mg/kg m.c.) lub skrócenie odstępów pomiędzy dawkami (np. adalimumabu z 2 do 1 tygodnia). Udowodniono bardzo dużą przydatność monitorowania stężenia infliksymabu oraz przeciwciał przeciwko temu leкови w optymalizacji leczenia [51]. Dotychczas metoda ta nie weszła jednak w Polsce do rutynowego postępowania.

Wtórna utrata skuteczności leczenia preparatem anti-TNF stosowanym w monoterapii jest wskazaniem do rozważenia leczenia skojarzonego, jeśli dotąd nie stwierdzano nietolerancji takiej terapii.

W przypadku braku poprawy mimo optymalizacji leczenia preparatem anti-TNF i włączenia terapii skojarzonej, należy rozważyć zmianę preparatu anti-TNF na inny, stosowany również w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym.

**19. Prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia ChLC. Odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne) powinno być integralnym elementem terapii ChLC.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Fazie aktywnej ChLC towarzyszy intensywny katabolizm. Zaburzenia wchłaniania oraz utrata białka i innych substancji do światła przewodu pokarmowego pogłębiają zaburzenia odżywiania. Odpowiednie leczenie żywieniowe jest bardzo istotnym elementem terapii ChLC – zwiększa szansę na uzyskanie i utrzymanie remisji, na wygojenie przetok, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych i septycznych. Jeśli nie ma przeciwwskazań, takich jak objawy niedrożności czy wysokie przetoki jelitowe, powinno się prowadzić intensywne żywienie enteralne z suplementacją białek, lipidów. W fazie zaostrzenia często żywienie drogą enteralną nie jest wystarczające do zapewnienia właściwego stanu odżywienia. Niezbędne jest wówczas dołączenie żywienia parenteralnego. Zapewnienie optymalnego stanu odżywienia jest szczególnie istotne przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W przypadku niedożywienia właściwym postępowaniem jest odroczenie operacji do czasu poprawy stanu odżywienia, dzięki czemu ryzyko wystąpienia powikłań i konieczności reoperacji jest znacznie mniejsze.

### Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych

#### Lokalizacja krętniczko-kątnicza

**20. Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone. Leczenie budezonidem w dawce 9 mg/dobę jest zalecane u pacjentów z postacią łagodną. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W świetle wyników aktualnych badań wydaje się, że stosowanie mesalazyny w lokalizacji krętniczko-kątniczej ChLC, niezależnie od aktywności choroby, nie znajduje uzasadnienia [2, 52–54]. Warto jednak podkreślić, że dalsze badania w tym zakresie trwają i niektóre towarzystwa naukowe nadal zalecają stosowanie mesalazyny w tej postaci ChLC.

Budezonid jest lekiem pierwszego wyboru. Charakteryzuje się on silnym miejscowym działaniem przeciwzapalnym, dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę oraz w niewielkim stopniu wchłaniania się do krwiobiegu, co warunkuje rzadsze występowanie działań niepożądanych niż przy steroidach o działaniu systemowym [55, 56]. Lek powinien być stosowany w dawce początkowej 9 mg/dobę przez około 4–8 tygodni, następnie dawkę należy zredukować o 3 mg/dobę co 4 tygodnie. Budezonid, podobnie jak każdy steroid, jest lekiem stosowanym w indukcji remisji, a nie do jej podtrzymania. Stosowanie budezonidu dłużej niż 4–6 miesięcy nie znajduje uzasadnienia [57].

**21. W postaci umiarkowanej należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W postaci umiarkowanej ChLC o typowej lokalizacji lekiem pierwszego wyboru jest steroid o działaniu układowym [2, 58, 59]. Lekiem alternatywnym jest budezonid, ale wykazuje on mniejszą skuteczność w indukowaniu remisji [2, 60].

Istotnym problemem związanym ze stosowaniem steroidów jest duże ryzyko nawrotu zapalenia po ich odstawieniu. Część badań pokazuje, że jedynie u około 25% chorych leczonych w ten sposób kliniczna remisja utrzymuje się po roku od zakończenia terapii steroidami [61]. Należy więc indywidualnie rozważyć zasadność równoległego zastosowania leczenia immunosupresyjnego tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna). Dotyczy to zwłaszcza chorych o prognozowanym niekorzystnym przebiegu ChLC. W przypadku braku skuteczności steroidów o działaniu układowym, nietolerancji lub braku skuteczności tiopuryn, wczesnego nawrotu choroby pomimo wdrożenia leczenia immunosupresyjnego – należy rozważyć zastosowanie terapii z użyciem leków anty-TNF [62].

**22. W postaci o ciężkim przebiegu leczeniem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. W przypadku nieskuteczności lub wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów zalecane jest leczenie anty-TNF w połączeniu z tiopurynami. Należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Lekiem pierwszego wyboru w ciężkiej krętniczko-kątniczej postaci ChLC są steroidy o działaniu układowym. Preferowane są prednizolon lub hydrokortyzon podawane dożylnie w maksymalnej dawce dobowej 300–400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon [2, 57, 61]. Steroidoterapia powinna trwać możliwie najkrócej, skuteczność leczenia można ocenić już po około 72 godzinach od momentu rozpoczęcia terapii. W przypadku kolejnego ciężkiego zaostrzenia ChLC u chorych po długotrwałym okresie remisji, a także w przypadku pierwszorazowego zaostrzenia u osób z obecnością czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby należy równolegle zastosować leczenie

immunosupresyjne tiopurynami [2, 63]. Natomiast u chorych leczonych nieefektywnie steroidami, z wczesnym nawrotem choroby, zwłaszcza gdy nawrót ten dotyczy pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u chorych z czynnikami ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, należy rozważyć leczenie anty-TNF w połączeniu z tiopurynami [62, 64].

W niektórych przypadkach ciężkiej krętniczo-kątnej postaci ChLC, zwłaszcza z objawami podnie drożności, alternatywą dla farmakoterapii jest leczenie chirurgiczne (operacja resekcji zmienionego chorobowo odcinka przewodu pokarmowego) [2, 65]. Leczenie operacyjne można także rozważyć u chorych, u których nie powiodła się próba farmakoterapii. Dane z piśmiennictwa oraz obserwacje kliniczne wykazują, że leczenie chirurgiczne w takich przypadkach może skutkować wieloletnimi remisjami klinicznymi ChLC [66, 67].

#### Zmiany w jelicie grubym

**23. Postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immunosupresyjne lub anty-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). (A – 77,8%, B – 22,2%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym u chorych z łagodnym przebiegiem ChLC dopuszczalne jest stosowanie preparatów 5-ASA w monoterapii [2]. Sulfasalazyna może być podawana, jeśli wykluczono obecność zmian chorobowych w jelicie cienkim. Preferowana jest mesalazyna. Dawka tego leku indukująca remisję wynosi 4 g/dobę, natomiast dawka podtrzymująca remisję – 2 g/dobę.

W postaci umiarkowanej lekiem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym, zwłaszcza w przypadku pierwszego rzutu choroby. U chorych, u których takie postępowanie prowadzi w krótkim czasie do długotrwałej remisji, przy kolejnym zaostrzeniu można ponownie wdrożyć steroidoterapię z zastosowaniem leczenia immunosupresyjnego (tiopuryny) lub bez. Lekiem niewskazany w terapii pacjentów z ChLC o lokalizacji okrężniczej jest budezonid [2, 55, 68].

U chorych, u których stwierdza się wczesny nawrót po odstawieniu steroidów, u których leczenie to jest nieskuteczne, źle tolerowane lub przeciwwskazane, a także u pacjentów z obecnością czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby należy we wczesnym

etapie równolegle zastosować leczenie immunosupresyjne (tiopuryny) [2, 63].

W postaci ciężkiej ChLC postępowaniem z wyboru jest parenteralne zastosowanie steroidów w połączeniu z tiopurynami. W przypadku szczególnie ciężkiego przebiegu ChLC należy rozważyć wczesne włączenie leczenia anty-TNF w połączeniu z tiopurynami [2, 69, 70]. Terapia anty-TNF jest wskazana również u wszystkich chorych nieuzyskujących remisji pomimo wdrożenia leczenia immunosupresyjnego lub w przypadku, gdy leczenie immunosupresyjne jest źle tolerowane albo przeciwwskazane, a także u pacjentów, u których dochodzi do wczesnego, ciężkiego nawrotu choroby po odstawieniu steroidów. Przedłużanie czasu trwania nieskutecznego leczenia immunosupresyjnego tiopurynami powyżej 3 miesięcy w monoterapii i/lub powtarzanie cykliw steroidoterapii nie są zalecane.

#### Rozległe zmiany w jelicie cienkim

**24. Leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji są steroidy o działaniu układowym. W razie nawrotu wskazane jest leczenie immunosupresyjne, a w postaci o ciężkim przebiegu – preparatem anty-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

**25. W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

U osób z rozległym zajęciem jelita cienkiego (> 100 cm) istnieje szczególnie duże ryzyko rozwoju ciężkiego niedożywienia białkowo-kalorycznego [2, 71]. W przypadku pierwszego rzutu choroby lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. Zaleca się równoległe zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (tiopuryny), ponieważ pozwala ono na lepszą kontrolę choroby po odstawieniu steroidów. Ważnym elementem terapii w tej grupie pacjentów jest wdrożenie leczenia żywieniowego [71].

W przypadku kolejnego zaostrzenia u chorych z rozległym zajęciem jelita cienkiego, którzy nie przyjmują leków immunosupresyjnych, należy oprócz steroidów o działaniu układowym zastosować leczenie preparatem z grupy tiopuryn. U osób o szczególnie ciężkim

przebiegu choroby zasadne jest wdrożenie leków anti-TNF w połączeniu z tiopurynami. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których występują czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu ChLC [72, 73].

Leki anti-TNF są również wskazane u pacjentów z ponownym zaostrzeniem choroby mimo stosowania leczenia immunosupresyjnego, leczonych wcześniej steroidami. U chorych z częstymi zaostrzeniami ChLC powtarzane cykle indukcji remisji steroidami o działaniu układowym nie są wskazane. Także w każdym przypadku steroidozależności, steroidooporności, nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć wczesne włączenie leków anti-TNF.

U każdego pacjenta z ChLC o ciężkim przebiegu z rozległą lokalizacją zmian w jelicie cienkim trzeba także rozważyć możliwość podjęcia leczenia chirurgicznego. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których stwierdza się obecność zwężeń przewodu pokarmowego z objawami podnieżności. Wykonanie operacji należy rozważyć szczególnie chorych, u których nie stwierdza się wykładników aktywności zapalnej ChLC (m.in. małe stężenie CRP, brak cech aktywności zapalenia w enterografii MRI) [74].

#### *Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego*

**26. Inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru. W razie ich nieskuteczności zaleca się dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub anti-TNF.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Choroba Leśniowskiego-Crohna z lokalizacją zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego jest trudną postacią zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i terapeutycznym [2, 75]. Niemniej jednak u każdego pacjenta z rozpoznaną ChLC, u którego stwierdza się obecność niespecyficznych zmian zapalnych w przełyku czy żołądka, należy podejrzewać manifestację choroby podstawowej także w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Stwierdzenie izolowanych zmian zapalnych (tzn. bez współistnienia zmian w lokalizacjach bardziej typowych dla ChLC) o niecharakterystycznym obrazie endoskopowym, zwłaszcza w postaci licznych nadżerek czy owrzodzeń, szczególnie gdy dotyczy osoby młodej, powinno budzić podejrzenie ChLC. W każdym przypadku konieczne jest jednak wykluczenie procesu rozrostowego.

Nie ma wielu badań na temat skuteczności poszczególnych form terapii w tej postaci ChLC [76, 77]. Powszechnie akceptowanym postępowaniem jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Steroidoterapia jest dopuszczalna, jednak dowody na jej efektyw-

ność są słabe. Zasadne jest wczesne włączenie leków immunosupresyjnych (tiopuryny), a w przypadkach o ciężkim przebiegu, a także przy nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn – włączenie na wczesnym etapie leków anti-TNF.

#### *Postać okołodbytowa*

**27. Farmakoterapia powinna być poprzedzona chirurgicznym drenażem ropni, wycięciem lub drenażem przetok. Antybiotykoterapia zwiększa skuteczność leczenia. W przypadkach opornych, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć czasową stomię odbarczającą.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W przypadku zmian okołodbytowych, zwłaszcza złożonych przetok okołodbytowych (czyli przetok zakażonych, ze współistniejącym ropniem, przetok wielokanałowych, rozgałęzionych), konieczne jest podjęcie leczenia chirurgicznego [2, 78, 79]. Leczenie to może obejmować m.in. drenaż ropni, wycięcie przetok, setonowanie przetok i ma na celu wyeliminowanie współistniejącego zakażenia tkanek. Powszechnie akceptowane jest równoległe stosowanie antybiotykoterapii, które może zwiększać skuteczność leczenia. Lekami o najwyższym profilu skuteczności i bezpieczeństwa są metronidazol i/lub ciprofloksacyna [80, 81].

Powszechnie akceptowane przez ekspertów jest wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego (tiopuryny) w tej grupie chorych [2, 82]. W przypadku braku spodziewanego efektu, pomimo zastosowania leczenia chirurgicznego łącznie z antybiotykoterapią i tiopurynami, należy włączyć leczenie anti-TNF. Przed podjęciem terapii biologicznej konieczne jest usunięcie wszystkich zlokalizowanych ognisk zakażenia (drenaż ropni okołodbytowych). Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują zadowalającą skuteczność w leczeniu postaci okołodbytowej ChLC [83–90].

W sytuacji braku skuteczności zastosowanej terapii standardowej u pacjentów z ciężką postacią ChLC można rozważyć wyłonienie czasowej stomii odbarczającej [2]. Ma to na celu zmniejszenie wycieku treści kałowej przez kanały przetok, redukcję kontaminacji i ich mechanicznego „drażnienia”, co może sprzyjać gojeniu zmian okołodbytowych.

W przypadku przetok okołodbytowych prostych – o niewielkich rozmiarach, niepenetrujących przez ważne struktury mięśniowe dna miednicy, niezakażonych i niepowikłanych ropniami, nierozgałęzionych i niepowodujących objawów istotnie obniżających jakość życia – dopuszczalne jest zaniechanie terapii i obserwacja [2].

## Inne

### Leczenie chirurgiczne

Szacuje się, że około 60% pacjentów z ChLC w ciągu 10 lat trwania choroby będzie wymagało leczenia operacyjnego, w znacznym odsetku wielokrotnego. Ryzyko to jest największe w pierwszych latach choroby. Do najczęstszych wskazań należy leczenie powikłań ChLC: ropnie, zwężeń, przetok, a także wskazania nagłe, takie jak: masywne krwawienia, perforacje i niedrożność. Konieczność wielokrotnych operacji niesie ze sobą ryzyko wystąpienia zespołu krótkiego jelita, dlatego w chirurgii ChLC obowiązuje zasada oszczędzających resekcji.

Leczenie operacyjne powinno być brane pod uwagę na każdym etapie terapii ChLC, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań. W takich przypadkach decyzja o leczeniu operacyjnym nie powinna być odkładana. Operacje planowe niosą ze sobą znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań niż zabiegi ze wskazań nagłych u chorych z ostrymi objawami brzuszными. Bardzo istotny jest też stan ogólny pacjenta, w tym stan odżywienia. Niewłaściwe jest odwlekanie leczenia operacyjnego, mimo stale pogarszającego się stanu chorego.

Ze względu na specyfikę zabiegów oraz opieki pooperacyjnej leczenie chirurgiczne pacjentów z ChLC powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach przez zespół doświadczony w leczeniu tego typu przypadków.

**28. Zmiany w okolicy krętniczo-kątniczej z objawami nawracającej podniedrożności powinny być leczone chirurgicznie.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Leczenie operacyjne izolowanych zmian w lokalizacji krętniczo-kątniczej daje dobre wyniki odległe i szanse na długotrwałą remisję (ryzyko ponownej operacji w odległej obserwacji ocenia się na 50% [91–94]). Dlatego w przypadku braku skuteczności leczenia zachowawczego, zwłaszcza jeśli występują objawy nawracającej podniedrożności, powinno być zawsze brane pod uwagę jako alternatywa dla długotrwałej, intensywnej farmakoterapii, obciążonej ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Decyzja o leczeniu operacyjnym nie powinna być odwlekana. Pierwotne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w przypadkach o ciężkim przebiegu.

**29. Zmiany zlokalizowane w jelicie cienkim z powikłaniami w postaci ropni powinny być leczone chirurgicznie. Preferowane są operacje resekcyjne.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Ropnie w jamie brzusznej są częstym powikłaniem ChLC, a niekiedy także jej pierwszą manifestacją. Każde zaostrzenie choroby, zwłaszcza gdy towarzyszą mu objawy brzuszne oraz zwiększone stężenie biochemicznych wykładników stanu zapalnego, może być spowodowane powstaniem ropni. W celu ich potwierdzenia niezbędne jest wykonanie badań obrazowych. Badaniem przesiewowym może być USG jamy brzusznej, często konieczne jest wykonanie CT lub MRI. Stwierdzenie ropnia w jamie brzusznej jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Tryb operacji zależy od stanu ogólnego chorego. Zazwyczaj zabieg chirurgiczny może być odroczony o kilka dni do czasu optymalnego przygotowania pacjenta (odpowiednie odżywienie, wyrównanie niedoborów, szczególnie białkowych, redukcja dawki steroidów, antybiotykoterapia). Obecność ropni w jamie brzusznej wskazuje na uszkodzenie ściany jelita przez proces zapalny. Dlatego w leczeniu operacyjnym preferowane są oszczędzające zabiegi resekcyjne. Drenaż, zwłaszcza drenaż przezskórny ropnia, niesie ze sobą duże prawdopodobieństwo nawrotu i/lub powstania przetoki. Z tego powodu zabiegi drenażowe powinny być wykonywane jedynie w szczególnych przypadkach, u chorych w ciężkim stanie ogólnym, obciążonych znacznym ryzykiem operacji otwartych lub zagrożonych zespołem krótkiego jelita.

**30. Technika laparoskopowa jest preferowana zwłaszcza w lokalizacji krętniczo-kątniczej w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w zakresie tego typu operacji.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

W ostatnich latach dokonał się szybki rozwój technik małoinwazyjnych w chirurgii. Laparoskopowa resekcja zmian zlokalizowanych w okolicy krętniczo-kątniczej jest techniką skuteczną, bezpieczną, pozwala na zmniejszenie urazu operacyjnego, skrócenie czasu rekonwalescencji oraz zapewnia lepszy efekt kosmetyczny [95–97]. Warunkiem dobrych wyników leczenia jest odpowiednie doświadczenie operatora i dlatego ten typ zabiegu powinien być wykonywany w wybranych ośrodkach.

**31. Endoskopowe poszerzanie zwężeń jest techniką preferowaną w przypadku krótkoodcinkowych zwężeń bez cech aktywnej choroby.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Objawowe zwężenia w przebiegu ChLC, niepoddające się terapii zachowawczej, powinny być leczone zabie-

gowo. Preferowaną techniką jest ich endoskopowe poszerzenie (w zależności od lokalizacji w czasie kolonoskopii lub enteroskopii dwubalonowej) [98–100]. Warunkiem bezpiecznego poszerzenia endoskopowego jest brak owrzodzeń oraz krótki odcinek zwężenia (do 4 cm). Alternatywną metodą jest chirurgiczna plastyka zwężeń [101, 102] (zwłaszcza u chorych zagrożonych zespołem krótkiego jelita, ze zwężeniami krótszymi niż 10 cm), a w przypadku długiego odcinka lub zwężeń wielopoziomowych oraz aktywnych zmian w zwężeniu – resekcja odcinkowa jelita [103]. Chirurgiczna plastyka zwężeń w jelicie grubym oraz wytworzenie zbiornika *J-pouch* nie są zalecane osób z ChLC.

**32. Przed leczeniem chirurgicznym wskazane jest przygotowanie pacjenta poprzez uzyskanie właściwego stanu odżywienia oraz redukcję dawki steroidów. Leczenie tiopurynami nie wpływa na przebieg okołoperacyjny i nie powinno być przerywane. (A – 66,7%, B – 33,3%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Decyzja o trybie wykonania zabiegu chirurgicznego powinna zależeć od stanu ogólnego pacjenta i rodzaju planowanej operacji. W wielu przypadkach zabieg może być odroczone, co daje czas na optymalne przygotowanie pacjenta. Szczególnie ważne jest zapewnienie właściwego stanu odżywienia, uzupełnienie niedoborów białkowych, lipidowych, węglowodanowych i elektrolitowych. Leczenie steroidami (prednizon > 20 mg przez co najmniej 6 tygodni) zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych [104, 105], dlatego w miarę możliwości dawka steroidów powinna być zredukowana (prednizon do 20 mg/dobę). U chorych leczonych długotrwale steroidami należy jednak pamiętać, że okres okołoperacyjny wiąże się ze zwiększonym zapotrzebowaniem na hormony nadnerczowe i dawka steroidów powinna być przejściowo zwiększona. Nie udowodniono niekorzystnego wpływu tiopuryn na gojenie i liczbę powikłań okołoperacyjnych. Leki z tej grupy nie powinny być odstawiane przed planowaną operacją [104–106]. Dane na temat wpływu leków biologicznych na powikłania pooperacyjne są sprzeczne. W większości badań nie wykazano zwiększenia ich liczby [107–109]. Palenie tytoniu zwiększa 2,5-krotnie ryzyko nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym [110].

**33. Tiopuryny, preparaty anti-TNF i wyjątkowo mesalazyna zmniejszają ryzyko nawrotu po leczeniu operacyjnym. Stosowanie tych leków powinno być uzależnione od ryzyka nawrotu choroby. (A – 77,8%, B – 22,2%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Udowodniono korzystny wpływ tiopuryn i leków anti-TNF na podtrzymanie remisji po leczeniu operacyjnym. Dane na temat skuteczności mesalazyny są sprzeczne. Po leczeniu operacyjnym należy oszacować ryzyko nawrotu i na tej podstawie podjąć decyzję o dalszej terapii. Pod uwagę trzeba wziąć dotychczasowy przebieg choroby, odpowiedź na stosowane leczenie oraz występowanie czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby. Jedynie w nielicznych przypadkach ChLC zlokalizowanej w okolicy krętniczko-kątniczej o umiarkowanym nasileniu, leczonej pierwotnie operacyjnie można rozważyć niewłóczenie leczenia podtrzymującego. W pozostałych przypadkach lekami pierwszego wyboru są tiopuryny. W przypadkach o dużym ryzyku nawrotu, po kilkukrotnych resekcjach długich odcinków jelita, z zagrażającym zespołem krótkiego jelita należy rozważyć leczenie preparatami anti-TNF.

#### Ciąża

**34. W okresie remisji nie ma ograniczenia płodności u kobiet z ChLC. W fazie aktywnej ChLC płodność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn może być zmniejszona. Przebyte operacje brzuszne u kobiet mogą skutkować trudnościami z zajściem w ciążę. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

**35. Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn z ChLC może wywoływać odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. Nie ma natomiast dowodów na niekorzystny wpływ steroidów, mesalazyny, azatiopryny i leków anti-TNF na płodność męską oraz na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u potomstwa. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Płodność zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn nie jest zmniejszona w okresie remisji choroby [2, 111–113]. W fazie zaostrzenia płodność może być ograniczona. Dotyczy to zwłaszcza kobiet i może wynikać z odczynu zapalnego w obrębie jajowodów, dyspareunii w przypadku okołodobytowej lokalizacji zmian chorobowych. Płodność może być również zmniejszona w efekcie przebytych zabiegów chirurgicznych w obrębie miednicy mniejszej [2, 111, 114].

Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn może prowadzić do odwracalnego zmniejszenia ilości oraz ruchliwości plemników oraz zmian morfologicznych męskich komórek rozrodczych. Może to skutkować czasową

bezpłodnością. Jakość nasienia powraca do normy po około 2 miesiącach od zaprzestania stosowania sulfasalazyny [111, 115, 116].

Wydaje się, że większość leków stosowanych w terapii ChLC nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia wad u potomstwa [2, 111, 117]. Aminosalicylany są uważane przez ekspertów ECCO za leki bezpieczne w ciąży. U chorych przyjmujących sulfasalazynę konieczna jest suplementacja kwasu foliowego (w dawce co najmniej 2 mg/dobę), ponieważ lek ten hamuje reduktazę dihydrofolianową, która uczestniczy w syntezie kwasu foliowego [111, 118]. Mesalazyna wydaje się również lekiem bezpiecznym w ciąży i nie wpływa na syntezę kwasu foliowego. Zwraca się jedynie uwagę na fakt, że niektóre preparaty mesalazyny (np. w leku Asacol) zawierają w osłonce ftalan dibutyli – związek, który może powodować wady męskiego układu moczowo-płciowego. Należy więc stosować w czasie ciąży inne preparaty mesalazyny [119, 120].

Wydaje się, że zarówno metronidazol, jak i ciprofloksacyna są lekami bezpiecznymi w ciąży (leki prawdopodobnie bezpieczne według ekspertów ECCO) [12, 111, 113, 121–123]. Stosowanie obu leków w ciąży jest jednak dopuszczalne jedynie przy obecności jednoznacznych wskazań (np. zmiany okołoodbytowe, zapalenie zbiornika jelitowego). Terapia taka powinna być możliwie jak najkrótsza, nie zaleca się także stosowania obu leków w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku powikłań ChLC wymagających zastosowania antybiotykoterapii zalecanym lekiem pierwszego wyboru powinna być amoksylicyna z kwasem klawulanowym [111].

Steroidy zostały uznane przez ekspertów ECCO za leki bezpieczne w ciąży [2, 111, 113, 124–126]. Związkami preferowanymi w ciąży są prednizon lub prednizolon, dlatego że w dużej mierze ulegają one inaktywacji przez łożyskową 11 $\alpha$ -hydroksydehydrogenazę, co w istotny sposób zmniejsza narażenie płodu na działanie steroidów [2, 111]. Stosowanie budezonidu w ciąży wydaje się bezpieczne, niemniej jednak wciąż nie ma zbyt wielu danych z piśmiennictwa w tym zakresie [111].

Także tiopuryny uważane są za leki bezpieczne w ciąży. Wieloletnie doświadczenia ze stosowaniem azatiopryny czy 6-merkaptopuryny u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz u chorych po przeszczepach narządowych nie potwierdzają teratogennego wpływu leków z tej grupy [111, 127]. Znane są pojedyncze doniesienia wskazujące, że stosowanie tiopuryn może się wiązać ze zwiększeniem liczby powikłań ciąży. W jednym z nich wysunięto hipotezę, że stosowanie 6-merkaptopuryny przez mężczyznę do 3 miesięcy przed zapłodnieniem może zwiększać ryzyko nieprawidłowego przebiegu ciąży [128]. Wię-

szkość badań wskazuje jednak, że stosowanie tiopuryn w ciąży jest bezpieczne i dlatego zaleca się kontynuowanie leczenia w czasie jej trwania [129, 130].

Zarówno infliksymab, jak i adalimumab uznawane są za leki bezpieczne w ciąży. Poczynione dotychczas obserwacje kliniczne nie wskazują, aby którykolwiek z inhibitorów TNF zwiększał ryzyko rozwoju wad u płodu lub niekorzystnego przebiegu ciąży [125]. Powszechnie akceptowany jest jedynie pogląd, że leki z tej grupy nie powinny być stosowane w trzecim trymestrze ciąży. Wynika to z faktu, że przeciwciała monoklonalne anti-TNF, należące do klasy IgG1, mogą wówczas przenikać przez łożysko w mechanizmie aktywnego transportu [126, 131–135].

Lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym w ciąży jest metotreksat. Może on powodować obumarcie wewnątrzmaciczne płodu, poronienia, jest lekiem o silnym potencjale teratogennym [1, 41]. Stosowanie metotreksatu powinno być zaprzestane 3–6 miesięcy przed zapłodnieniem [2, 136, 137]. W przypadku wykrycia ciąży u osoby otrzymującej metotreksat lek ten należy niezwłocznie odstawić i zastosować doustną suplementację kwasem foliowym.

**36. W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej ChLC powinno się kontynuować dotychczasowe leczenie (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych terapii.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

**37. W razie rozpoznania lub zaostrzenia ChLC w czasie ciąży lekami z wyboru są steroidy o działaniu układowym.**  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Ciąża u kobiety cierpiącej na ChLC powinna być zaplanowana. W przypadku zaostrzenia ChLC lub niekorzystnego przebiegu choroby z obecnością ciągłej aktywności klinicznej należy odradzać planowanie ciąży [111]. U chorych pozostających w remisji i przyjmujących tiopuryny i/lub mesalazynę zaleca się kontynuowanie dotychczasowego leczenia. Nie ma także medycznych wskazań do zaprzestania stosowania preparatów anti-TNF w pierwszych dwóch trymestrach ciąży [2, 111].

W przypadku zaostrzenia ChLC w czasie ciąży postępowanie zależy od okresu ciąży i rodzaju wcześniej stosowanej terapii. Nadrzędnym celem jest uzyskanie

remisji klinicznej, ponieważ ryzyko niepowodzenia ciąży z powodu aktywności choroby znacznie przewyższa ryzyko dla matki i płodu wynikające ze stosowanego leczenia [111]. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym (w tym stosowane dożylnie). Preferuje się prednizon i prednizolon. Dopuszczalne jest także włączenie leków anty-TNF, należy jednak pamiętać o przetłóżykowym transporcie przeciwciał klasy IgG, począwszy od 20.–22. tygodnia ciąży [125]. W przypadku powikłań wymagających zastosowania antybiotykoterapii użycie tej grupy leków jest dozwolone. Lekiem pierwszego wyboru, jeśli jest to możliwe, powinna być amoksylicyna z kwasem klawulanowym [111, 122, 123]. W ostatnich tygodniach ciąży należy rozważyć wcześniejsze rozwiązanie poprzez wykonanie cięcia cesarskiego [111].

Przyjmowanie większości ze stosowanych leków może być kontynuowane także po porodzie w czasie laktacji [2, 111, 137]. Metabolity steroidów i tiopuryn przenikają do mleka kobiecego w niewielkim stopniu i mogą być stosowane w czasie laktacji. W celu zminimalizowania narażenia dziecka na te potencjalnie szkodliwe substancje część autorów zaleca 4-godzinne odstępy od przyjęcia leku z grupy tiopuryn czy steroidu do kolejnego karmienia [2, 111, 138]. Ponieważ większość przeciwciał przenikających do kobiecego mleka należy do klasy IgA, wydaje się, że leki anty-TNF przyjmowane przez matki karmiące piersią nie stanowią zagrożenia dla dziecka [2, 111, 125]. Nie zaleca się natomiast stosowania metronidazolu oraz fluorochinolonów, a także metotreksatu w czasie laktacji [111].

**38. W ChLC ze zmianami w okolicy okołoodbytovej wskazane jest rozwiązanie ciąży za pomocą cięcia cesarskiego. W innych sytuacjach (w tym w przypadku ileo- i kolostomii) nie ma przeciwwskazań gastroenterologicznych do porodu drogą naturalną. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Kobiety z ChLC o łagodnym przebiegu, pozostające w remisji, bez zmian okołoodbytowych mogą rodzić drogami i siłami natury [2]. Także w przypadku kolostomii i ileostomii nie ma wskazań do porodu metodą cięcia cesarskiego [2, 111]. W przypadku zmian okołoodbytowych, przy zajęciu procesem zapalnym odbytnicy, a także u kobiet po zabiegu proktokolektomii odtworczej preferuje się poród poprzez cięcie cesarskie [2]. Epizjotomia (nacięcie krocza) jest dopuszczalna ze wskazań położniczych, należy jednak dążyć do ograniczenia stosowania tej procedury położniczej do niezbędnego minimum [2, 139].

### **Osteoporoza i osteopenia**

**39. Pacjenci z osteopenią oraz leczeni steroidami o działaniu układowym powinni otrzymywać preparaty wapnia oraz witaminy D. Złamania patologiczne są wskazaniem do leczenia bisfosfonianami. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Istnieje wiele czynników ryzyka rozwoju osteopenii i osteoporozy wśród pacjentów z ChLC. Zapalne tło ChLC, niedobory mikro- i makroelementów, niedożywienie, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu, a przede wszystkim leki (głównie steroidy) mogą się przyczyniać do rozwoju zaburzeń gęstości mineralnej kości [140]. Należy więc poszukiwać tych chorób u każdej osoby z aktywną postacią ChLC, zwłaszcza u pacjentów z długim wywiadem chorobowym, w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka obniżonej gęstości mineralnej kości oraz u chorych leczonych steroidami. Badaniem z wyboru jest densytometria kości – szyjki kości udowej i/lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA) [2]. U chorych długotrwale narażonych na działanie steroidów oraz u osób z osteopenią należy zastosować preparaty wapnia w dawce 500–1000 mg/dobę oraz witaminę D w dawce 400–800 IU/dobę [2, 140]. Wszystkich chorych powinno się zachęcać do aktywności fizycznej, palenie tytoniu jest przeciwwskazane. W przypadku patologicznych złamań u osób z osteoporozą należy rozpocząć terapię bisfosfonianami [2]. Stosowanie tych leków w celu profilaktyki złamań kości u osób ze zmniejszoną gęstością kości nie jest zalecane przez ekspertów ECCO. Należy jednak podkreślić, że badania w tym zakresie trwają. Ryzyko rozwoju powikłań osteoporozy u pacjentów ze zmniejszoną gęstością mineralną kości powinno być więc indywidualnie oszacowane, a sposób leczenia – dostosowany do tego ryzyka.

### **Zmiany skórne**

**40. Zmiany skórne o typie piodermii zgorzelinowej lub rumienia guzowatego wymagają w pierwszej kolejności zastosowania steroidów o działaniu układowym. W razie braku skuteczności należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny lub preparatów anty-TNF. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**



Do najczęstszych zmian skórnych mogących towarzyszyć ChLC zalicza się rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową [2]. Rozpoznanie tych pozajelitowych manifestacji ChLC powinno się opierać głównie na obrazie klinicznym. W przypadkach wątpliwych, o nietypowym przebiegu należy dążyć do oceny histopatologicznej biopsatów zmian skórnych.

Rumień guzowaty to bolesne guzy lub guzki tkanki podskórnej o średnicy 1–5 cm, zazwyczaj barwy czerwono-fioletowej, pojawiające się najczęściej na wyprostych częściach podudzi [141]. Rumień guzowaty koreluje ściśle z aktywnością kliniczną ChLC, dlatego też leczenie w tym przypadku powinno obejmować intensyfikację terapii ChLC [2, 142, 143]. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym, przy braku efektów terapeutycznych lub w zmianach nawracających należy wdrożyć leczenie immunosupresyjne. Skutecznymi lekami są również przeciwciała anti-TNF [2, 144].

Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć skóry każdej okolicy ciała. Najczęściej jednak spotyka się tę dermatozę w obrębie goleni, a także w sąsiedztwie otworu stomijnego u chorych z wytonioną stomią jelitową [2, 143]. Początkowo piodermia zgorzelinowa ma postać pojedynczych zapalnych guzków przypominających czyraki, krosty, następnie dochodzi do rozwoju martwicy skóry prowadzącej do powstania bolesnego owrzodzenia, nierzadko pokrytego nekrotycznym strupem [145]. Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć również pacjentów będących w klinicznej remisji ChLC [2]. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu tej manifestacji skórnej ChLC są steroidy o działaniu układowym. W przypadku braku szybkiej odpowiedzi na terapię lekiem z wyboru jest infliksymab [2, 146, 147]. Lekami alternatywnymi są inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) [2]. W zmianach skórnych o typie piodermii zgorzelinowej w okolicy otworu stomijnego należy rozważyć, jeśli jest to możliwe, likwidację stomii [148].

#### *Artropatia towarzysząca chorobie Leśniowskiego-Crohna*

**41. W przypadku zmian w stawach obwodowych pomocne może być leczenie preparatami 5-ASA (preparatem z wyboru jest sulfasalazyna), krótkotrwała terapia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), steroidami o działaniu miejscowym oraz fizjoterapia. W przypadku zmian osiowych poza fizjoterapią należy rozważyć leczenie preparatem anti-TNF. Istotne znaczenie ma intensyfikacja leczenia ChLC.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

Wyróżnia się dwie postacie artropatii towarzyszące ChLC – typ obwodowy i osiowy [2]. W przypadku typu obwodowego zajęte są głównie stawy duże (podtyp 1) [149]. Charakterystyczną cechą tego podtypu jest asymetryczność zmian chorobowych. Ten podtyp artropatii ma zazwyczaj przebieg ostry i koreluje z aktywnością ChLC. Rzadziej spotykany podtyp 2 obwodowej artropatii dotyczy stawów drobnych rąk i nie zależy od aktywności ChLC. W obu przypadkach rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym (ból stawów) i badaniu przedmiotowym (bolesny obrzęk okolic stawów) [150]. Leczenie artropatii obwodowej powinno obejmować intensyfikację terapii ChLC (steroidy, immunosupresja, leki anti-TNF). Dopuszczalne jest krótkotrwałe stosowanie NLPZ, preferowane są leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy-2 (koksiby). W wybranych przypadkach zaleca się również miejscowe iniekcje ze steroidu, a także fizjoterapię. Sulfasalazyna może być stosowana, zwłaszcza w podtypie 1 obwodowego zapalenia stawów [2, 151, 152].

Osiowa artropatia obejmuje zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie stawów kręgosłupa. Do charakterystycznych objawów zalicza się przewlekły ból grzbietu, zmniejszający się po wysiłku, a także poranną sztywność [2, 153]. W diagnostyce największą wartość ma badanie układu kostno-stawowego metodą rezonansu magnetycznego [2]. Osiowa artropatia w przebiegu ChLC może być leczona lekami z grupy NLPZ; istotną rolę odgrywa także fizjoterapia. Takie leki, jak tiopuryny, sulfasalazyna, metotreksat czy steroidy, nie wykazują zadowalającej skuteczności [2]. Ponieważ stosowanie NLPZ powinno być ograniczone do minimum u pacjentów z ChLC, lekami alternatywnymi o udokumentowanej skuteczności są preparaty anti-TNF [2, 154].

#### *Szczepienia*

**42. U każdej osoby z nowo rozpoznaną ChLC należy dążyć do przeprowadzenia lub uzupełnienia pełnego cyklu szczepień ochronnych.  
(A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)**

W momencie ustalenia rozpoznania ChLC należy zebrać dokładny wywiad dotyczący przebytych chorób zakaźnych i szczepień ochronnych. Zarówno leki stosowane w leczeniu ChLC, jak i niekiedy sama choroba mogą zwiększać ryzyko zachorowania na wiele chorób zakaźnych. Innym problemem wśród osób z ChLC w stanie immunosupresji może być nietypowy przebieg choroby zakaźnej i jej oporność na leczenie [133, 155].

Ocena stanu uodpornienia organizmu przeciwko poszczególnym chorobom zakaźnym przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego umożliwia skuteczne i bezpieczne uzupełnienie profilaktycznych szczepień ochronnych. Za osoby w stanie obniżenia odporności uważa się chorych leczonych steroidami w dawce dobowej większej niż 20 mg w przeliczeniu na prednizon przez ponad 2 tygodnie oraz pacjentów leczonych skutecznymi dawkami tiopuryn, metotreksatem, lekami biologicznymi, a także osoby niedożywione [133, 156]. W powyższych przypadkach szczepionki żywe można zastosować nie później niż 3 tygodnie przed rozpoczęciem powyższych terapii oraz nie wcześniej niż 3 miesiące po ich zakończeniu. Do szczepionek żywych zalicza się: szczepionkę przeciw gruźlicy (BCG), szczepionkę przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, doustną szczepionkę przeciwko polio, szczepionkę przeciw żółtej gorączce, doustną szczepionkę przeciwko rotawirusom. Szczepionki martwe można stosować bezpiecznie u chorych w stanie obniżonej odporności, jednak skuteczność uodpornienia może być mniejsza niż u osób zdrowych [133, 135].

U każdej osoby dorosłej nieuodpornionej na poszczególne choroby zakaźne (poprzez przebycie szczepienia ochronnego w przeszłości lub przez przechorowanie danej choroby zakaźnej z pozostawieniem trwałej odporności) należy rozważyć wykonanie następujących szczepień uzupełniających:

- przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
- przeciwko ospie wietrznej,
- przeciw grypie sezonowej,
- przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (główną grupą docelową są dziewczynki w wieku 11–12 lat, przed inicjacją seksualną),
- przeciwko pneumokokom [133].

#### Piśmiennictwo

1. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
2. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 63-101.
3. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
4. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
5. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 167-72.
6. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-6.
7. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2324-9.
8. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease ECCO Consensus on CD: definitions and diagnosis 23 exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-53.
9. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247: 64-79.
10. Schmidt S, Lepori D, Meuwly JY, et al. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of "sign-by-sign" correlation. *Eur Radiol* 2003; 13: 1303-11.
11. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005; 236: 95-101.
12. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52: 171-81.
13. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410-22.
14. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 409-12.
15. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
16. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, et al. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-6.
17. D'Inca R, Dal PE, Di LV, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429-37.
18. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM* 2005; 98: 435-41.
19. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-13.
20. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775-8.
21. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
22. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139: 1147-55.

23. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.
24. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983-1996. *Gastroenterology* 2007; 132: A-17.
25. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948-54.
26. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15: 401-8.
27. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-31.
28. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 225-8.
29. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD000296.
30. Campieri M, Ferguson J, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.
31. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National cooperative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
32. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
33. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000545.
34. Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1744-8.
35. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
36. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003459.
37. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83.
38. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
39. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 57-63.
40. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
41. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
42. 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: 323-33.
43. 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: 829-38.
44. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease. First results of the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2009; 136: A116 Abstract.
45. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimising anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
46. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
47. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-53.
48. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
49. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-8.
50. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57 Suppl II: A1.
51. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Predicting the response to infliximab from trough serum levels. *Gut* 2010; 59: 7-8.
52. Feagan BG. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 376-8.
53. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.
54. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-88.
55. Edsbäcker S, Jonsson S, Lindberg C, et al. Metabolic pathways of the topical glucocorticoid budesonide in man. *Drug Metab Dispos* 1983; 11: 590-6.
56. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425-34.
57. Radwan P. Leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Rydzewska G, Małeczka-Panas E (red.). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008; 113-30.

58. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD000296.
59. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006792.
60. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
61. Ho GT, Chiam P, Drummond R, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
62. D'Haens G, Panaccione R, Gassull M, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2010; 106: 199-212.
63. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
64. Bossani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets and Therapy* 2009; 3: 77-97.
65. Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, et al. Ileocolonic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 841-6.
66. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997; 63: 627-33.
67. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 1603-5.
68. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
70. Panaccione R. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 179-89.
71. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000542.
72. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Rec Clin Gastroenterol* 2003; 17: 131-7.
73. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43: 948-54.
74. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 774-8.
75. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 475-8.
76. Tremaine WJ. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127-8.
77. Kwan LY, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 639-40.
78. Sandborn WJ, Fazio VVW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-30.
79. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
80. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-3.
81. 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: 17-24.
82. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 132-42.
83. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
84. 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: 1398-405.
85. Hanauer S, Lukáš M, MacIntosh D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF – a monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
86. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
87. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
88. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-8.
89. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1754-60.
90. Hyder SA, et al. Fisulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1837-41.
91. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 1603-5.
92. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, Hulten LA. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1122-8.
93. Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ, et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 841-6.
94. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997; 63: 627-33.
95. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2006; 20: 1036-44.

96. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, et al. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg* 2009.
97. Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, et al. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1-8.
98. Hassan C, Zullo A, De FV, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1457-64.
99. Breysen Y, Janssens JF, Coremans G, et al. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: longterm results. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 142-7.
100. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 485-8.
101. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1968-86.
102. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, et al. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 475-82.
103. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, et al. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis* 2007; 9: 686-94.
104. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-6.
105. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 34: 565-72.
106. Myrelid P, Andersson P, Sjö Dahl R, Olaison G. Immunosuppression for Crohn's disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Dis* 2004; 6: 26.
107. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 878-83.
108. Appau KA, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1738-44.
109. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311-6.
110. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1213-21.
111. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811-23.
112. Andrews JM, Mountifield RE, Van Lengenber DR, et al. Unprompted issues in inflammatory bowel disease: opportunities to optimize care. *Intern Med J* 2010; 40: 173-82.
113. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 720-5.
114. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136: 795-803.
115. Toovey S, Hudson S, Hendry WF, et al. Sulphasalazine and male fertility: reversibility and possible mechanisms. *Gut* 1981; 22: 445-51.
116. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31: 538-40.
117. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-61.
118. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defect. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
119. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-5.
120. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 185-9.
121. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazol treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 322-7.
122. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525-9.
123. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336-9.
124. Park-Wyllie JD. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
125. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-23.
126. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382-90.
127. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-54.
128. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanovic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 684-8.
129. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 73-81.

130. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
131. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-41.
132. Mahadevan U, Kane S. Use of infliximab in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 219-20.
133. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
134. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 603-5.
135. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1815-27.
136. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000; 27: 1872-5.
137. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 400-6.
138. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209-13.
139. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perianal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918-22.
140. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 202-7.
141. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-5.
142. Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-25.
143. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 603-6.
144. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 823-4.
145. Torzecka JD, Kondras K, Dziankowska-Bartkowiak B, et al. Piodermia zgorzelinowa – interdyscyplinarny problem diagnostyczny. *Pol Merk Lek* 2008; 24: 34-7.
146. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333: 181-4.
147. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-9.
148. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, et al. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 311-5.
149. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
150. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 399-403.
151. Bonner GF, Fakhri A, Vennamanen SR. A long-term cohort study of non-steroidal antiinflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 751-7.
152. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomised multicenter, double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.
153. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-5.
154. Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of active ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
155. Stawczyk-Eder K, Eder P, Łykowska-Szuber L, et al. Strategia szczepień w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol Prakt* 2010; 3: 64-8.
156. Tourner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-36.