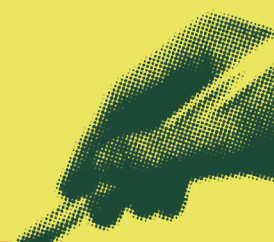


Polski Przegląd Chirurgiczny

POLISH JOURNAL OF SURGERY



Reprint artykułu:

Stanowisko grupy ekspertów na temat aktualnej praktyki i perspektyw leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Aktualizacja 2021

TOMASZ BANASIEWICZ, PIOTR EDER, GRAŻYNA RYDZEWSKA, JAROSŁAW REGUŁA, AGNIESZKA DOBROWOLSKA, MAREK DURLIK, GRZEGORZ WALLNER, ADAM DZIKI

POL PRZEGL CHIR 2021; 93(4); 70-79; DOI: 10.5604/01.3001.0015.2335

ORGAN TOWARZYSTWA CHIRURGÓW POLSKICH
OFFICIAL JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF POLISH SURGEONS

Wydawca: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny

Stanowisko grupy ekspertów na temat aktualnej praktyki i perspektyw leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna

Statement of the polish expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease

Wkład autorów:

A – Projekt badań
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Analiza literatury
G – Zbieranie funduszy

Tomasz Banasiewicz^{1ADEF}, Piotr Eder^{2ADEF}, Grażyna Rydzewska^{3,4AEF}, Jarosław Reguła^{5AEF}, Agnieszka Dobrowolska^{2AEF}, Marek Durlak^{6AEF}, Grzegorz Wallner^{7AEF}, Adam Dziki^{8ADEF}

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz

²Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego, Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

⁴Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁵Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła

⁶Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie; Kierownik: dr hab. n. med. Marek Durlak

⁷II Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner

⁸Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Dziki

Historia artykułu: Otrzymano: 18.08.2021 Zaakceptowano: 18.08.2021 Opublikowano: 30.08.2021

STRESZCZENIE:

Przetoki okołoodbytnicze w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) stanowią istotny problem w tej grupie chorych. Obserwuje się je u zdecydowanej większości pacjentów z zajęciem przez proces zapalny odbytnicy. Przetoki okołoodbytnicze w ChLC stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne z uwagi na nasilone objawy kliniczne oraz gorsze rokowanie niż w przypadku przetok pochodzenia odkryptowego. Warunkiem wdrożenia skutecznego leczenia przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC jest prawidłowa diagnostyka, określająca: anatomię przetok, obecność potencjalnych zwężeń i stanu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego, przede wszystkim w odbytnicy i kanale odbytu. Leczenie tych przetok jest trudne i wymaga ścisłej współpracy chirurga kolorektalnego z gastroenterologiem. Połączenie leczenia operacyjnego z farmakologicznym ma większą skuteczność niż samo leczenie chirurgiczne czy sama farmakoterapia. W leczeniu zachowawczym niewielkie znaczenie mają aminosalicylany czy steroidy. W codziennej praktyce klinicznej zastosowanie znajdują natomiast przeciwbakteryjne chemioterapeutyki, antybiotyki oraz tiopuryny. Największą skuteczność wykazują przeciwciała neutralizujące TNF alfa, m.in.: infliksymab (IFX), adalimumab (ADA) czy certolizumab (CER). Leczenie chirurgiczne może mieć charakter doraźny, w którym zalecane są zabiegi drenażowe. Zabiegi planowe polegają na rozcięciu przetok (przetoki proste) lub wykonaniu procedur bardziej złożonych, takich jak przemieszczenie płatów błony śluzowej czy z podwiązaniem międzyzwieraczowej części kanału przetoki. Działania chirurgiczne mogą być uzupełnione przez wspomaganie techniką video (ang. *video-assisted anal fistula treatment*; VAAFT) lub zastosowanie terapii podciśnieniowej. W skrajnych przypadkach konieczne może być wyłonienie stomii. W leczeniu przetok okołoodbytniczych stosowane są również kleje i tzw. zatyczki. Duże nadzieje można wiązać z wprowadzeniem do praktyki klinicznej komórek macierzystych, czyli podawania multipotentjalnych komórek linii niehematopoetycznej w okolicę przetok w celu indukcji zjawiska immunomodulacji i gojenia tkankowego.

SŁOWA KLUCZOWE: Choroba Leśniowskiego-Crohna, komórki macierzyste, leczenie biologiczne, leczenie chirurgiczne przetok, przetoka okołoodbytnicza

ABSTRACT:

Perianal fistulas in Crohn's disease (CD) are a major problem. In majority of patient, inflammation involves the rectum. Perianal fistulas in CD pose a diagnostic and therapeutic challenge due to severe symptoms and worse prognosis compared to cryptogenic fistulas. The accurate diagnosis is crucial for an effective treatment of CD-related perianal fistulas, and the following should be determined: anatomy of the fistula, possible strictures and inflammation of the alimentary tract, including the rectum and the anal canal. Treatment of fistulas might be challenging and requires cooperation between the colorectal

surgeon and the gastroenterologist. The combination of surgical and pharmacological therapy is more effective than surgical or pharmacological therapy alone. In conservative treatment, aminosalicylates or steroids have little significance. In everyday practice, antibacterial chemotherapeutics, antibiotics and thiopurines are applied. The most effective are TNF-neutralizing antibodies, i.e. infliximab (IFX), adalimumab (ADA) and certolizumab (CER). Surgical management can be urgent including drainage. Elective procedures include dissection of the fistula (simple fistula) or more complex interventions such as mucosal flap or ligation of the intersphincteric portion of the fistula. Surgical interventions can be enhanced using the video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) or negative-pressure therapy. In extreme cases, creation of a stoma may be necessary. Also, tissue glues or so-called plugs may be applied in managing perianal fistulas. The use of stem cells seems promising, i.e. application of multipotent non-hematopoietic stem cells around the fistula in order to induce immunomodulation and wound healing.

KEYWORDS: biological treatment, Crohn's disease, perianal fistula, stem cells, surgical treatment of fistulas

WYKAZ SKRÓTÓW

ACG – ang. *American College of Gastroenterology*
ADA – adalimumab
ASCRS – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Okrężnicy i Odbytnicy
ASCs – mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej
CER – certolizumab
ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna
ECCO – ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*
EMA – Europejska Agencja ds. Leków
EUA – ocena w znieczuleniu ogólnym
GvH – [reakcja] *graft versus-host*
IFX – infliksymab
LIFT – operacja z podwiązaniem międzyzwieraczowej części kanału przetoki
MR – rezonans magnetyczny
MSCs – mezenchymalne komórki macierzyste
SONIC – ang. *Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease*
TNF – czynnik martwicy nowotworów
TRUS – ultrasonografia transrektalna
USG – ultrasonografia
VAAFT – leczenie przetok wspomagane techniką video

WSTĘP

Mimo rozwoju diagnostyki i wprowadzania nowych terapii farmakologicznych i chirurgicznych, choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) – zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych jelit – wciąż stanowi duże wyzwanie w praktyce gastroenterologicznej oraz chirurgicznej. Zazwyczaj ma ona przebieg przewlekły, postępujący, z okresami zaostrzeń i remisji; w wielu przypadkach wymagana jest hospitalizacja, z koniecznością stosowania intensywnej farmakoterapii i zabiegów chirurgicznych. Szczególny problem stanowią zmiany okołoodbytnicze, w tym przetoki okołoodbytnicze w przebiegu ChLC [1]. Obserwuje się je u: 12% pacjentów z izolowaną lokalizacją ChLC w obrębie jelita krętego, 15% z lokalizacją obejmującą jelito cienkie i jelito grube, 41% z lokalizacją w jelicie grubym z wyjątkiem odbytnicy i 92% z lokalizacją w jelicie grubym z zajęciem odbytnicy [1]. Przetoki okołoodbytnicze w ChLC stanowią trudniejszy problem diagnostyczny i terapeutyczny z uwagi na nasilone objawy kliniczne oraz gorsze rokowanie niż w przypadku przetok pochodzenia odkryptowego. Wynika to z ich odmiennej etiologii i patofizjologii [2]. Przetoki odkryptowe powstają w wyniku zakażenia gruczołów odbytowych zlokalizowanych w zatokach odbytu. Przetoki w przebiegu ChLC pojawiają się

wskutek uszkodzenia bariery jelitowej i nabłonka, wywołanych przez przewlekły proces zapalny. Dochodzi do hamowania migracji fibroblastów do blaszki właściwej błony śluzowej. Pod wpływem cytokin oraz innych mediatorów reakcji zapalnej w miejscu uszkodzenia nabłonka występuje transformacja nabłonka jelitowego, początkowo w komórki przejściowe, a następnie w miofibroblasty. Dodatkowo dochodzi do zmian w macierzy pozakomórkowej [2]. Przetoki w ChLC zazwyczaj rozgałęzione są z odcinkowymi zwężeniami oraz dodatkowymi otworami wewnętrznymi i zewnętrznymi. Prowadzi to często do zastoju treści ropnej i nawracających stanów zapalnych. Około 70% pacjentów z przetokami wymaga leczenia chirurgicznego i długoterminowej obserwacji. Diagnostyka i leczenie przetok okołoodbytniczych w przebiegu tej choroby są skomplikowane, a optymalne postępowanie wymaga multidyscyplinarnego podejścia przez gastroenterologów i chirurgów [3].

Ze względu na złożony obraz kliniczny obecnie stosowane metody diagnostyki i leczenia przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC często prowadzą do niezadowolających wyników [4]. Nie ma jednoznacznego konsensusu dotyczącego klasyfikacji przetok okołoodbytniczych w tej grupie chorych.

Z praktycznego punktu widzenia w codziennej praktyce akceptowany jest podział na przetoki proste i przetoki złożone, jako najprostszy i najbardziej implikujący bezpośrednie działania terapeutyczne [4].

Według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Okrężnicy i Odbyticy (*The Standards Committee for the American Society of Colon and Rectal Surgeons*; ASCRS), przetoki proste to przetoki niskie międzyzwieraczowe lub niskie przezzwieraczowe, obejmujące mniej niż 30% zwieracza zewnętrznego, z pojedynczym ujściem wewnętrznym, bez zbiorników ropnych. Pozostałe to przetoki złożone, przebiegające powyżej linii grzebieniastej, z więcej niż jednym ujściem zewnętrznym, którym mogą towarzyszyć: ropnie, zwężenia odbytnicy lub wciągnięcie przez proces chorobowy innych pobliskich narządów, takich jak pochwa czy pęcherz moczowy [5].

DIAGNOSTYKA

Warunkiem wdrożenia adekwatnego i najskuteczniejszego leczenia przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC jest prawidłowa diagnostyka, która umożliwi ustalenie następujących, najważniejszych z praktycznego punktu widzenia, szczegółów:

1. Jaka jest anatomia przetoki/przetok, z uwzględnieniem lokalizacji ujścia zewnętrznego i wewnętrznego, z oceną przebiegu kanału/kanałów i ewentualnej obecności zbiorników płynowych/ropnych?

2. Czy stwierdza się obecność przewężenia w dystalnej części przewodu pokarmowego?
3. Czy stwierdza się obecność aktywnego zapalenia w odbytnicy i w kanale odbytu?

Uzyskanie odpowiedzi na te pytania możliwe jest dzięki szczegółowemu badaniu przedmiotowemu, diagnostyce obrazowej i endoskopowej [6].

Badanie przedmiotowe powinno polegać na szczegółowej ocenie okolicy krocza z uwzględnieniem badania *per rectum*. W związku z faktem, że czynność ta może być bolesna dla pacjenta, zaleca się przeprowadzenie jej w znieczuleniu ogólnym (ang. *evaluation under anesthesia*; EUA). Spośród badań radiologicznych preferowany jest rezonans magnetyczny miednicy mniejszej (ang. *magnetic resonance*; MR) i/lub ultrasonografia transrektalna (ang. *transrectal ultrasonography*; TRUS) (ale tylko wtedy, kiedy nie stwierdza się zwężenia kanału odbytu i odbytnicy) [6, 7]. Wartościowym badaniem uzupełniającym może być także ultrasonografia (ang. *ultrasonography*; USG) okolicy pośladków. W każdym przypadku konieczna jest także ocena endoskopowa w kierunku obecności przewężenia, a także aktywnego zapalenia. Z patofizjologicznego punktu widzenia obecność głębokich owrzodzeń w jelicie, a także zaburzenia pasaży treści jelitowej wtórne do zwężenia, stanowią główny czynnik sprawczy powstania przetok okołoodbytniczych w ChLC. Brak podjęcia w pierwszej kolejności leczenia tych czynników etiologicznych może stanowić przyczynę nieskuteczności dalszej terapii. Ponadto, w przypadku każdego zwężenia przewodu pokarmowego, konieczne jest wykluczenie jego tła onkologicznego poprzez pobranie biopsji do badania histopatologicznego. Jest to związane z faktem, że długotrwały przebieg powikłanej postaci ChLC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka. Opisywane są także coraz liczniejsze przypadki nowotworów złośliwych w obrębie samego kanału przetoki – w tej sytuacji badaniem z wyboru pozostaje ocena radiologiczna z próbą pobrania materiału tkankowego do badania cytologicznego lub histopatologicznego [6–8].

LECZENIE – UWAGI OGÓLNE

Dobór odpowiedniej techniki leczenia uwarunkowany jest wieloma czynnikami. Zależy on z jednej strony od stanu klinicznego, anatomii przetok i przebiegu naturalnego schorzenia, z drugiej zaś – od doświadczenia ośrodka i dostępnych metod. Porównanie wyników leczenia powikłanych przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC jest trudne, co wiąże się z dużą heterogennością w tej grupie chorych. Może to wynikać zarówno z szeregu różnic technicznych w zakresie przeprowadzanych zabiegów operacyjnych, jak i z powodu braku jednoznacznych kryteriów końcowych wyników terapii oraz różnie zdefiniowanych pojęć „powodzenia” czy „skuteczności” leczenia. Według niektórych autorów, za powodzenie leczenia chirurgicznego uważa się zagojenie przetok w okresie 6, 12 czy 24 miesięcy, natomiast według innych, zagojenie choć jednego dodatkowego ujścia zewnętrznego lub nawet zmniejszenie ilości wydzielanej treści ropnej jest uważane za sukces terapeutyczny. Istnieje zatem podstawowa trudność w porównaniu wyników leczenia. Kluczowym warunkiem sukcesu terapeutycznego jest ścisła współpraca chirurga kolorektalnego lub chirurga ogólnego z doświadczeniem w zakresie zabiegowego leczenia chorób kolorektalnych z gastroenterologiem. Dotychczasowe badania pokazują bowiem jednoznacznie, że połączenie metod operacyjnych z optymalnym leczeniem

farmakologicznym, wdrożenie postępowania wielospecjalistycznego dają większe szanse na poprawę stanu klinicznego pacjenta niż samo leczenie chirurgiczne czy farmakoterapia bez równoległego postępowania zabiegowego [6–9].

LECZENIE NIEOPERACYJNE/ZACHOWAWCZE

W przypadku większości przetok okołoodbytniczych konieczne jest łączenie leczenia zabiegowego z postępowaniem zachowawczym [6–8]. Wynika to głównie z faktu, że jednym z warunków skuteczności interwencji chirurgicznej jest brak aktywnego zapalenia w ścianie odbytnicy i kanału odbytu. Poza tym, obecność powikłań okołoodbytniczych to rzadko izolowana manifestacja ChLC i zazwyczaj stanowi ona tylko jeden z elementów tej złożonej choroby, która powinna być leczona w sposób systemowy i kompleksowy. Możliwości terapii farmakologicznej są niestety stosunkowo ograniczone. W przypadku pacjenta z przetokami okołoodbytniczymi strategia postępowania terapeutycznego powinna być indywidualizowana. Istotnym postępowaniem w leczeniu zachowawczym ChLC z przetokami okołoodbytniczymi było wprowadzenie na początku XXI wieku leczenia biologicznego. Dlatego też, w pewnym uproszczeniu, leki stosowane w tym wskazaniu można podzielić na niebiologiczne i biologiczne.

Leki niebiologiczne

Nie udowodniono, aby aminosalicylany (np. mesalazyna) czy sterydy były przydatne w terapii postaci przetokowej ChLC. Co więcej, sterydy mogą predysponować do rozwoju powikłań septycznych [10]. W codziennej praktyce klinicznej znajdują natomiast zastosowanie: chemioterapeutyki, antybiotyki oraz tiopuryny. Spośród chemioterapeutyków najpowszechniej stosowane są fluorochinolony (z antybiotyków głównie ciprofloksacyna) oraz metronidazol. Niemniej jednak dane naukowe potwierdzające ich rzeczywistą efektywność nie są zbyt obszerne [6–8, 10, 11]. Wiadomo, że zmniejszając one wyciek z przetok, zwłaszcza w przypadku istotnego zakażenia bakteryjnego i mogą być przydatne jako terapia przygotowująca do interwencji zabiegowej u chorych z ropniami okołoodbytniczymi. Ich skuteczność jest jednak często ograniczona do czasu ich stosowania. Istotnym problemem pozostają także działania niepożądane, które wykluczają możliwość prowadzenia przewlekłego leczenia. Alternatywnym antybiotykiem o szerokim spektrum działania oraz dobrej tkankowej penetracji jest amoksycylina z kwasem klawulanowym [6–8]. Kolejnym antybiotykiem o szczególnie korzystnym spektrum działania i profilu farmakokinetycznym jest dalbawancyna [12]. W wybranych przypadkach, po wykonaniu badania mikrobiologicznego treści z przetoki i ocenie antybiotykowrażliwości, można także wdrożyć terapię celowaną. Jednak, biorąc pod uwagę dużą zmienność i złożoność flory bakteryjnej przetok okołoodbytniczych, postępowanie takie nie gwarantuje sukcesu terapeutycznego. Reasumując, antybiotykoterapia jest ważnym elementem uzupełniającym leczenia powikłanych, złożonych przetok okołoodbytniczych w ChLC, ale nie powinna być jedyną formą ich leczenia.

Podstawową grupę leków stosowaną w podtrzymaniu remisji ChLC stanowią preparaty z grupy tiopuryn, ewentualnie metotreksat (MTX) [6–8]. Są to leki o dobrej skuteczności klinicznej i wykazują ważne z prognostycznego punktu widzenia działanie gojące błonę śluzową przewodu pokarmowego. Ich wadą jest długi czas potrzebny do osiągnięcia pełnej efektywności terapeutycznej (zazwyczaj

od 8 do 12 tygodni od momentu rozpoczęcia terapii), a także możliwe działania niepożądane, które niekiedy uniemożliwiają kontynuację leczenia [6–8]. Nie dysponujemy żadnymi dobrej jakości prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami nad skutecznością wyżej wymienionych leków w gojeniu przetok okołoodbytniczych. Co prawda, w jednej z meta-analiz wykazano, że odsetek odpowiedzi klinicznej w przypadkach przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC leczonych tiopurynami lub metotreksatem był istotnie większy niż w odniesieniu do placebo (54% vs. 21%), niemniej jednak dane te powinny być interpretowane z ostrożnością, z uwagi na heterogeny sposób definicji gojenia się zmian okołoodbytniczych w różnych analizowanych badaniach [13]. Biorąc więc pod uwagę, że dysponujemy innymi, bardziej skutecznymi możliwościami farmakoterapii, stosowanie tiopuryn czy MTX w monoterapii powinno być ograniczone do pacjentów z łagodnym nasileniem objawów w przebiegu przetokowej postaci ChLC [6–8, 10]. Leki te natomiast stanowią bardzo istotne uzupełnienie terapii biologicznej, dedykowanej pacjentom objawowym ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi [10].

Leki biologiczne

Przeciwciała anty-TNF-alfa

Najwięcej dowodów na skuteczność w leczeniu zachowawczym przetok okołoodbytniczych w ChLC dotyczy przeciwciał neutralizujących czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis alpha*; TNF). Do tej grupy zaliczamy leki, takie jak m.in.: infliksymab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab (CER) [14]. Do tej pory przeprowadzono dwa prospektywne badania kliniczne, oceniające skuteczność IFX w terapii przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC [15, 16]. W obu badaniach wykazano istotną przewagę IFX nad placebo w gojeniu przetok, chociaż warto podkreślić, że pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe badań nie zakładały wykonania kontrolnej oceny w obrazowaniu MR. W rzeczywistości odsetki prawdziwie wygojonych kanałów przetok okołoodbytniczych były najprawdopodobniej mniejsze, co potwierdzają wykonywane w późniejszym czasie analizy na mniejszych grupach pacjentów [17]. Natomiast w odniesieniu do terapii z wykorzystaniem ADA czy CER, dysponujemy subanalizami badań klinicznych, pokazującymi dobrą przydatność kliniczną w gojeniu przetok okołoodbytniczych w ChLC, także tych przeciwciał anty-TNF-alfa [18, 19]. Pomimo braku ocen typu *head-to-head*, porównujących skuteczność poszczególnych leków z tej grupy, aktualne zalecenia ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) oraz ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) wskazują na IFX jako lek biologiczny pierwszego wyboru [6, 7]. Wynika to głównie z ewidencji największej liczby danych naukowych dobrej jakości, przemawiających na korzyść IFX. Nie bez znaczenia wydaje się także korzystny profil farmakokinetyczny IFX, który podawany jest dożylnie (w przeciwieństwie do ADA i CER) i wykazuje najszybszy efekt terapeutyczny. Dodatkowo, wyniki badania SONIC (ang. *Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease*) pokazały, że terapia typu combo (IFX + tiopuryna) jest istotnie efektywniejsza niż monoterapia z zastosowaniem IFX lub tiopuryny [20]. Mimo że samo badanie nie dotyczyło tylko postaci przetokowej ChLC, u pacjentów z przetokami okołoodbytniczymi powszechnie akceptuje się zasadę stosowania leczenia łączonego, jeśli tylko istnieje taka możliwość.

W odniesieniu do terapii anty-TNF-alfa warta omówienia jest również kwestia optymalizacji leczenia poprzez monitorowanie

farmakokinetyczne. Początkowo w większości prowadzonych badań nad przydatnością tej grupy farmaceutyków stosowano sztywne schematy dawkowania. Obecnie wiadomo, że efektywność leków anty-TNF-alfa w znacznej mierze zależy od rzeczywistego ich stężenia we krwi pacjenta [21]. Dlatego też pomiary stężenia IFX (względnie ADA) z ewentualną oceną obecności tzw. przeciwciał neutralizujących lek, mogących być przyczyną wtórnej utraty skuteczności, są coraz powszechniej wykorzystywane do indywidualizacji terapii. Badania ostatnich lat sugerują, że w przypadku przetokowej postaci ChLC wyższe stężenia typu *trough levels* (są to stężenia rejestrowane tuż przed podaniem kolejnej dawki leku anty-TNF-alfa) wiążą się z istotnie wyższą skutecznością terapii [10]. W jednej z najlepiej pod względem metodologicznym przeprowadzonych analiz wykazano, że wartości te powinny przekraczać 10 µg/ml, w odróżnieniu od postaci luminalnej ChLC (bez obecności powikłań w postaci zwężeń czy zmian okołoodbytniczych, typ B1 wg Klasyfikacji Montrealskiej), gdzie za właściwe uznaje się stężenia > 3 µg/ml [10, 22, 23]. Informacje te mają ważne implikacje praktyczne, ponieważ wskazują, że dla uzyskania efektu gojenia się przetok istnieje konieczność wyższego dawkowania IFX, przekraczającego 5 mg/kg masy ciała. Wskazane są jednak dalsze prospektywne badania w tym obszarze.

Aby chory mógł odnieść korzyści z połączenia leczenia chirurgicznego z terapią anty-TNF-alfa, należy wdrażać obie metody terapeutyczne w odpowiedniej kolejności. W pierwszym etapie konieczne jest opanowanie stanu septycznego, zdrenowanie wszystkich zbiorników ropnych, by w kolejnym etapie móc zastosować leki biologiczne, jednocześnie bez zaniechania dalszych faz postępowania zabiegowego [6–8, 10].

W związku z dobrymi wynikami badań nad zastosowaniem leków anty-TNF-alfa w leczeniu przetok okołoodbytniczych w ChLC, prowadzone są także próby zastosowania tych przeciwciał miejscowo, w formie iniekcji, w okolicę zmienionych chorobowo tkanek [24]. Jak dotąd rezultaty tych badań niestety nie są zachęcające, a istotnym problemem pozostaje brak standaryzacji miejscowej aplikacji leku [10]. Przydatność innych leków biologicznych w leczeniu przetok w ChLC stanowi obecnie przedmiot dalszych badań.

Ważnym problemem jest czas usunięcia setonu podczas terapii anty-TNF. Zbyt wczesne usunięcie setonu zwiększa ryzyko nawrotu ropnia okołoodbytniczego a zbyt późne może doprowadzić do pokrycia kanału przetoki nabłonkiem i niezagojenia przetoki. Najlepszym czasem usunięcia setonu jest okres po indukcji odpowiedzi leczeniem za pomocą anty-TNF, co zwykle występuje po około miesiącu od początku leczenia.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Przecięcie przetoki

Przecięcie przetoki ograniczone jest do przypadków przetok prostych, bez współistniejącego stanu zapalnego, gdy nie stwierdza się cech ropnia współistniejącego z przetoką. U chorych z długotrwałym leczeniem jelitowej lub okołoodbytniczej postaci ChLC zabieg przecięcia przetoki powinien być przeprowadzony w okresie uzyskania remisji, lub – jeśli jest stosowane leczenie biologiczne – pomiędzy kolejnymi cyklami [6].

Przecięcie przetoki może być również proponowane w wybranych przypadkach przetok złożonych, po ich odpowiednim przygotowaniu. Należy jednak wziąć pod uwagę zarówno duży odsetek potencjalnych niepowodzeń, jak i znaczące ryzyko zaburzeń czynnościowych, przede wszystkim w postaci lekkiego, umiarkowanego lub całkowitego nietrzymania stolca, które występują u około 40% chorych poddanych takim zabiegom [25, 26].

Zabiegi przecięcia przetoki w grupie pacjentów z ChLC powinny być wykonywane po wyjątkowo starannej ocenie sytuacji anatomicznej i możliwości technicznych, ze względu na: mniejszą efektywność leczenia chirurgicznego, większą rozległość zmian zapalnych i często osłabioną funkcję zwieraczy [10]. Nie powinno się wykonywać przecięcia przetok u kobiet, jeśli otwór wewnętrzny przetoki jest umiejscowiony w przednim spoidle. Według rekomendacji francuskich, w przypadku, gdy przetoki okołoodbytnicze mają charakter złożony, nie zaleca się wycinania przetok ze względu na wspomniane wyżej bardzo wysokie ryzyko nietrzymania stolca [27].

Zabiegi naprawcze przetok

Zastosowanie przemieszczonych płatów błony śluzowej odbytnicy (ang. *advancement endorectal flaps*) jest możliwe tylko wtedy, kiedy nie stwierdza się zmian zapalnych w błonie śluzowej odbytnicy, co zdarza się wyjątkowo rzadko. Ich stosowanie u pacjentów z ChLC jest możliwe, aczkolwiek szanse na uzyskanie wyleczenia są w tej grupie znacznie mniejsze, ryzyko nawrotów sięga 50% i więcej, przy czym w leczeniu nawrotów często konieczne jest wyłonienie stomii czasowej lub nawet definitywnej stomii końcowej [28].

Operacja z podwiązaniem międzyszwieraczowej części kanału przetoki (ang. *Ligation of Intersphincteric Fistula Tract; LIFT*) polega na wypreparowaniu i podwiązaniu kanału przetoki w obrębie zwieraczy, z wycięciem jego części zewnętrznej i opracowaniem ujścia wewnętrznego, przy czym stosowane są różne modyfikacje techniczne tej metody.

Jej używanie w wyselekcjonowanych przypadkach może mieć miejsce u pacjentów z ChLC, jednakże nie ma jednoznacznych wyników badań dotyczących jej skuteczności, zwłaszcza w ocenie odsetka powikłań czy wyników odległych [29–32].

Opisane powyżej procedury, choć dopuszczalne w grupie chorych z ChLC, powinny być stosowane wyłącznie w wybranych przypadkach, po indywidualnej ocenie chorego, jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Chory musi mieć pełną świadomość potencjalnych zdarzeń niepożądanych i powikłań. Często pacjenci do tego typu zabiegów wymagają przygotowania poprzez zastosowanie wcześniejszego drenażu przetoki. Ważna jest ścisła współpraca chirurga z gastroenterologiem pod kątem stosowania leczenia zachowawczego, zwłaszcza leczenia biologicznego.

Zabiegi drenażowe

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi optymalizacji postępowania w przypadku przetok okołoodbytniczych w przebiegu ChLC, preferowaną techniką w leczeniu przetok złożonych jest umieszczanie setonów, jako tzw. „leczenie pomostowe” (do dalszych etapów leczenia chirurgicznego) czy też, coraz częściej, jako element leczenia kompleksowego (w połączeniu z leczeniem biologicznym lub podawaniem np. komórek macierzystych) bez zabiegów chirurgicznych wycięcia czy podwiązania przetoki [33].

Obecność ropnia w przebiegu przetoki lub w jej pobliżu wymaga wcześniejszego nacięcia i drenażu ropnia. W przypadku przetok prostych ze współwystępującymi nasilonymi objawami klinicznymi zaleca się wcześniejsze przygotowanie pacjenta do dalszych etapów leczenia przez zastosowanie Metronidazolu, antybiotykoterapii (najczęściej ciprofloksacyna) oraz założenie luźnego setonu [6].

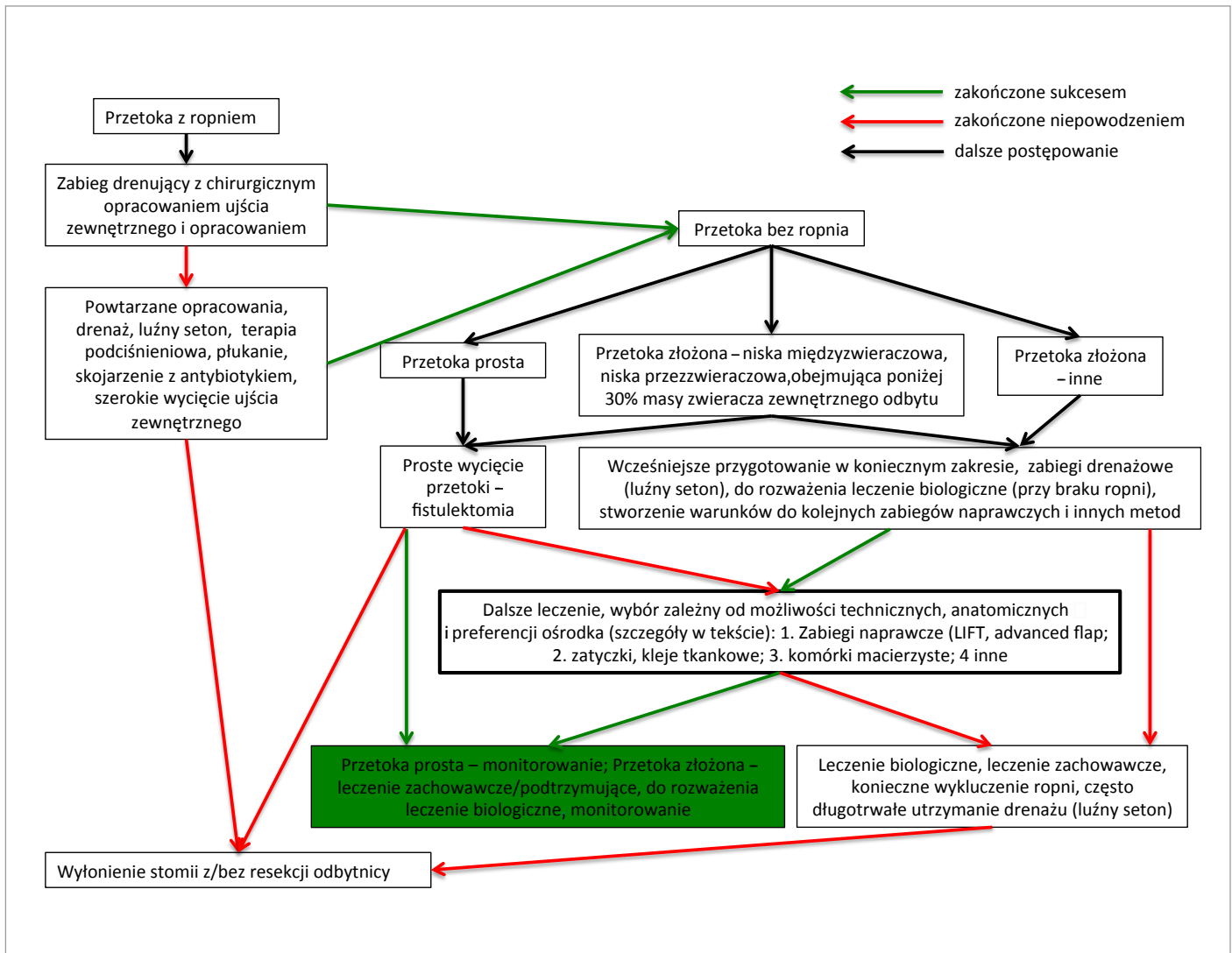
Czas utrzymania drenażu z zastosowaniem luźnego setonu nie jest jednoznacznie określony i zależy od: stanu klinicznego, akceptacji chorego oraz dalszego planu terapeutycznego. Zależnie od możliwości technicznych i doświadczenia ośrodka postępowanie w przypadku przetok złożonych powinno każdorazowo obejmować precyzyjną diagnostykę obrazową, z zastosowaniem MRI lub USG transrektalnego [6].

Stosowane w tej grupie chorych techniki drenażowe pozwalają na szybkie zmniejszenie i ograniczenie miejscowego stanu zapalnego; prowadzą one także do szybkiego ustąpienia objawów klinicznych i ograniczenia progresji choroby. Należy podkreślić, iż szczególnie u chorych z ChLC tzw. seton tnący (zawiązany pod napięciem) nie powinien być stosowany. Zalecane są tylko działania z użyciem tzw. setonu luźnego, którego zadaniem jest niedopuszczenie do przedwczesnego zamknięcia ujścia zewnętrznego i skuteczne odprowadzanie treści ropnej [2, 6].

Często luźny seton drenujący jest umieszczany w kanale/kanałach przetoki założonej już podczas wstępnej oceny jako pierwszy krok do oczyszczania kanału przetoki i prewencji tworzenia się kolejnych ropni [34, 35]. Jako setonu można użyć wielu materiałów, takich jak np. nici chirurgiczne (niewchłaniających, odpowiedniej grubości). Użycie nici monofilamentowej, czyli tzw. żyłki, zwłaszcza o dużej grubości, może dawać choremu nieprzyjemne wrażenia klucia i powodować dyskomfort. Nie powinno być ono stosowane. Użycie miękkiej nitki, tzw. plecionki, prowadzi z kolei do jej szybkiego zanieczyszczenia i pokrycia setonu biofilmem bakteryjnym. Dobrym rozwiązaniem jest więc wprowadzanie miękkich materiałów silikonowych, takich jak np. elastyczne pętłe (odciągi) naczyniowe, które są łatwe do wprowadzenia, mają odpowiednią grubość i są dobrze tolerowane przez chorych. Pętłe takie można zawiązać; można też zszyć końce cienką nitką niewchłaniałą [36]. Istnieją również gotowe silikonowe setony z systemem prostego łączenia ich końców, jednakże ich wadą jest stosunkowo wysoka cena.

Technika zakładania luźnego setonu używana jest często jako krótkotrwała (kilka tygodni/miesięcy) terapia pomostowa do bardziej złożonych technik naprawczych. Jest to również dopuszczalna długotrwała terapia złożonych przetok odbytu. W przypadku pacjentów z wieloma nieudanymi naprawami lub trudnymi w leczeniu przetokami złożonymi i dla tych pacjentów, którzy po prostu nie chcą poddać się dalszej interwencji chirurgicznej, dobrze skonstruowany zestaw drenujący może być utrzymany w przetoce przez lata, ograniczając objawy związane z przetoką i zapobiegając nawracającym zakażeniom.

Zabiegi drenażowe z oczyszczeniem ropnia i prewencją jego nawrotów są niezwykle cenne w grupie chorych otrzymujących leczenie biologiczne. Pozwalają one na szybką, mało inwazyjną i bezpieczną dla aparatu zwieraczowego eliminację ropnia i kontynuację leczenia biologicznego. Działanie takie można uzupełnić przez podanie jednorazowej dawki długodziałającego antybiotyku, co pozwala na skrócenie czasu hospitalizacji i daje dobry efekt kliniczny [37].



Ryc. 1. Schemat możliwych wariantów terapeutycznych uwzględniający leczenie chirurgiczne przetok okołoodbytniczych u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Na Ryc. 1. przedstawiono schematycznie możliwe warianty terapeutyczne uwzględniające leczenie chirurgiczne przetok okołoodbytniczych u chorych z ChLC.

Terapia podciśnieniowa w leczeniu przetok

W lokalizacji okołoodbytniczej forma terapii podciśnieniowej, popularna w leczeniu innych ran i zaburzeń gojenia, stosowana jest stosunkowo rzadko, co wynikać może z trudności z uszczelnieniem klasycznego opatrunku podciśnieniowego. Może ona jednak stanowić cenne uzupełnienie metod drenażowych, zwłaszcza w przypadku dużych, wysokich (miedniczych) ropni, w których nie uzyskuje się oczyszczenia po założeniu setonu. Terapia podciśnieniowa pozwala na ciągły i skuteczny drenaż ran oraz redukcję stanu zapalnego [38]. Podciśnienie w naciętym zewnętrznym otworze i kanale przetoki zapewnia dobre warunki do zamknięcia kanału i rozwoju tkanki ziarninowej, szczególnie przy szerokich wycięciach ujść zewnętrznych [39].

Cenną modyfikacją tej metody, umożliwiającą jej proste stosowanie i łatwe uszczelnienie, jest tzw. *endovac*, czyli system, w którym gąbka lub inny element powodujący równomierny rozkład ciśnienia, np. opatrunek siatkowy, założony jest na koniec drenu podłączonego

do urządzenia podciśnieniowego. Dren wprowadza się bezpośrednio do kanału przetoki i uszczelnia np. pastą stomijną.

Leczenie przetok wspomagane techniką video (ang. *video-assisted anal fistula treatment*; VAAFT)

Zaletą wspomaganego wideo zabiegu oczyszczania przetoki odbytu jest możliwość dokładnego oczyszczenia jej kanału z tkanki martwicznej i zakażonej ziarniny pod kontrolą wzroku, z możliwością identyfikacji dodatkowych kanałów i zamknięcia ujścia wewnętrznego za pomocą dedykowanego urządzenia do zszywania. Rząd zszywek jest wzmocniony syntetycznym klejem, który wprowadza się przez zewnętrzny otwór. Ograniczeniem tej metody są jej wysokie koszty oraz wciąż nie do końca określona taktyka doboru chorych i jej skuteczność [40]. W nielicznych pracach u chorych z ChLC wykazano obiecujące wyniki przy łączeniu VAAFT z użyciem techniki przesunięcia płata, z odsetkiem wyleczeń powyżej 80% [41].

Dostępne są również publikacje wskazujące na wysoką efektywność tej techniki w postępowaniu w przypadku objawowych przetok z cechami zakażenia, gdzie uzyskiwano szybkie ustępowanie objawów, jednak VAAFT w badaniu tym pełniło rolę wspomagania

technik drenażowych. Po procedurze rewizji oczyszczenia kanału przetoki każdorazowo zakładano seton [41].

Endoskopowe poszerzanie zwężeń

W leczeniu przetok okołodbytniczych istotna jest kompleksowa ocena czynników mogących przyczyniać się do problemów z ich leczeniem lub zwiększać ryzyko nawrotów. Jednym z bardzo istotnych elementów leczenia złożonych przetok okołodbytniczych, nadzwieraczowych jest ocena dystalnego odcinka odbytnicy i kanału odbytu celem wykluczenia ich zwężeń. Obecność zwężeń utrudnia opróżnianie odbytnicy, zwiększa ciśnienie w jej obrębie i może nasilać objawy przetoki oraz również utrudniać jej zamknięcie. Endoskopowe poszerzanie zwężeń u pacjentów z ChLC jest akceptowaną, a obecnie nawet rekomendowaną procedurą dla lokalizacji choroby w końcowym odcinku jelita krętego, gdzie uzyskuje się dość dobre wyniki i długie okresy wolne od interwencji chirurgicznej u ponad 50% chorych [42, 43].

Obecne są doniesienia, iż poszerzanie zwężeń kanału odbytu może być efektywne i wykonywane przy pomocy prostych rozszerzadeł, np. typu *bougie*. Procedura taka jest relatywnie bezpieczna, poprawia stan kliniczny pacjentów z ChLC i może być bezpiecznie powtarzana [44].

Wyłonięcie stomii

Mimo coraz lepszych wyników leczenia przetok okołodbytniczych w przebiegu ChLC nadal u części pacjentów na pewnym etapie leczenia może być konieczne wyłonięcie stomii. Do najczęstszych wskazań należą:

- nawracające aktywne przetoki z dużym nasileniem zmian zapalnych/ropnych, niepodatne na leczenie, w tym na leczenie chirurgiczne,
- znaczny stopień deficytu czynnościowy aparatu zwieraczowego spowodowany bądź bezpośrednio przetokami i stanami zapalnymi, bądź wcześniejszymi zabiegami,
- współwystępujące przetoki odbytniczo-pochwowe i pęcherzowe,
- nawracające stany ropne w obrębie miednicy i jamy brzusznej u chorych, u których wskazane jest leczenie biologiczne.

W powyższych sytuacjach należy rozważyć wyłonięcie stomii czasowej lub końcowej. W sytuacji, gdy możliwe jest wyleczenie zmian zapalnych oraz zakażenia w obrębie przetok i tkanek okołodbytniczych, stomia pętlowa (czasowa) może stanowić dobre rozwiązanie poprawiające komfort chorego, przede wszystkim jednak zwiększające szanse na wyleczenie. Oczywiście w niektórych sytuacjach, np. przy stwierdzeniu zmian nowotworowych, konieczna jest resekcja z wyłonieniem stomii końcowej. Zakres resekcji zależy od charakteru schorzenia, przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu [45]. Należy jednak podkreślić, iż usunięcie odbytnicy z wyłonieniem stomii końcowej nie daje gwarancji ustąpienia i eliminacji zmian zapalnych okolicy krocza. W tej grupie chorych obserwuje się: znaczne zaburzenia gojenia, nawracające ropnie miednicy i tkanek miękkich krocza, brak zrostu. U kobiet dochodzić może do powstania przetok ropnych z miednicy do pochwy, których leczenie może być bardzo utrudnione. Wszystko to powoduje konieczność dużej rozważa przy podejmowaniu decyzji odnośnie do zakresu zabiegu resekcyjnego.

LECZENIE ALTERNATYWNE

Zatyczki (korki) do przetok (*fistula plug*)

Technika obejmuje oczyszczenie kanału przetoki, a następnie umieszczenie zatyczki bioprotetycznej w przewodzie. Początkowe wyniki były bardzo obiecujące, jednak kolejne badania nie potwierdziły skuteczności tej metody. Większość badań z dłuższym okresem obserwacji wykazała skuteczność poniżej 50%, czy nawet 24% [46–49].

W podsumowaniu 12 badań dotyczących stosowania zatyczek stwierdzono, iż procedura ta jest bezpieczna, obarczona niskim ryzykiem powikłań, w tym nietrzymania stolca, a jej wyniki uzasadniają jej stosowanie. Trudności w jednoznacznej interpretacji badań spowodowane są małymi liczbami i heterogennymi grupami pacjentów oraz różnymi typami przetok kwalifikowanych do leczenia i odmiennymi sposobami przygotowania, obejmującymi np. wcześniejsze oczyszczenie przetoki bezpośrednio przed zabiegiem, długotrwałe utrzymanie luźnego drenażu [50].

Istnieją również dane, które przemawiają przeciwko powtórnemu umieszczeniu zatyczki po niepowodzeniu pierwszej próby. Szansa na wyleczenie jest w takim przypadku bardzo mała, a ponadto istnieje ryzyko nasilenie stanu zapalnego lub tworzenia się kolejnych ropni [51].

Kleje i wypełniacze

Leczenie przetok odbytu za pomocą wstrzyknięcia kleju fibrynowego stosowano początkowo z uwagi na prostotę tej techniki. Metoda polega na wypełnianiu przewodu przetoki klejem po wcześniejszym oczyszczeniu kanału przetoki i/lub zamykaniu ujścia wewnętrznego przetoki [52]. W ocenie trwającej ponad rok pełne wyleczenie przetoki obserwowano jedynie u 14% pacjentów [53].

Mimo że zastosowanie kleju fibrynowego i innych środków uszczelniających nie spełniło pokładanych w nich oczekiwań, to zalecenia ASCRS nadal wymieniają je jako akceptowalną metodę leczenia. W przypadku pacjentów z ChLC skuteczność ta wydaje się jeszcze mniejsza. Niepowodzenie wcześniejszego zastosowania kleju może w przypadku nawrotów utrudniać dalsze leczenie, zarówno drenażowe, jak i chirurgiczne.

Leczenie przy pomocy komórek macierzystych

W związku z brakiem jednej, w pełni skutecznej metody leczenia złożonych przetok okołodbytniczych, nadal trwają badania nad nowymi, alternatywnymi sposobami terapii. Jedną z nich, o już dość dobrze udokumentowanej badaniami pozycji, jest terapia z zastosowaniem komórek macierzystych [54, 55]. Metoda leczenia polega na aplikacji multipotencjalnych komórek linii niehematopoetycznej (są to tzw. mezenchymalne komórki macierzyste, ang. *mesenchymal stem cells*; MSCs) w okolicę przetok w celu indukcji zjawiska immunomodulacji i gojenia tkankowego [54–56]. MSCs mogą być izolowane z tkanki tłuszczowej, szpiku kostnego lub innych tkanek. Najwięcej doświadczeń w odniesieniu do terapii postaci przetokowej ChLC dotyczy zastosowania MSCs pochodzących z tkanki tłuszczowej (ang. *adipose-derived stem cells*; ASCs). Komórki te łatwo namnażają się w hodowli, co ważne z praktycznego punktu widzenia. Mechanizm ich działania jest złożony. ASCs po aplikacji migrują do miejsc toczącej się reakcji zapalnej, sprzyjając regeneracji

tkanek i wykazując właściwości immunomodulacyjne w reakcji *graft versus-host* (GvH) [54–57]. Efekt terapeutyczny wynika z wpływu przeciwzapalnego ASCs, m.in. poprzez: zahamowanie aktywności komórek dendrytycznych czy komórek pamięci CD4+, a także zmianę stężeń wielu cytokin. W rezultacie dochodzi do: ograniczenia procesu zapalnego, poprawy unaczynienia, ograniczenia włóknienia i stymulacji miejscowego gojenia [58–61]. Bardzo ważnym elementem terapii z wykorzystaniem ASCs jest odpowiednie przygotowanie kanału przetoki, usunięcie tkanek martwiczych i włókniaka, wcześniejsze zdrenowanie zbiorników ropnych. W przypadku przetok przewlekłych, częściowo wynaskórkowanych, ważne jest usunięcie powierzchniowej warstwy bliznowatego naskórka, tak by kanał przetoki tworzyła ziarninująca i niezakażona tkanka.

W 2016 r. na łamach czasopisma „Lancet” opublikowano wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność pojedynczych, doogniskowych iniekcji allogenicznymi ASCs (linia Cx601) z placebo u dorosłych chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi w przebiegu ChLC [62]. W badaniu udział wzięło 212 pacjentów obserwowanych przez 24 tygodni. W ocenie klinicznej i radiologicznej badania MR wykazano istotną statystycznie przewagę zastosowania ASCs w zakresie wygojenia złożonych przetok. Późniejsze analizy potwierdziły także skuteczność i bezpieczeństwo terapii przy użyciu ASCs w obserwacji rocznej [63]. W 2018 r. preparat ASCs został zarejestrowany na terenie UE przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) pod nazwą darwadstrocel do stosowania w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych u dorosłych

pacjentów z nieaktywną/łagodną postacią ChLC w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na co najmniej jedną linię terapii konwencjonalnej lub biologicznej [64].

PODSUMOWANIE

Leczenie zachowawcze powinno stanowić uzupełnienie leczenia chirurgicznego przetok okołoodbytniczych ChLC. Po wstępnym zabiegowym opanowaniu stanu septycznego, ewentualnej terapii zwężeń w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego, zaleca się zastosowanie przeciwciała anti-TNF-alfa (ze wskazaniem na IFX) optymalnie w połączeniu z pochodną tiopuryny. Konieczne jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa postępowania zachowawczego (ocena kliniczna, laboratoryjna, obrazowa, endoskopowa – zakres badań w zależności od potrzeb) z ewentualną jego optymalizacją/indywidualizacją w przypadku braku uzyskania efektu gojenia się zmian zapalnych w ścianie przewodu pokarmowego. Decyzja o kontynuacji leczenia chirurgicznego i wyborze metody zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz doświadczenia ośrodka leczącego. Istnieje wiele technik chirurgicznych od lat znajdujących zastosowanie w terapii przetok okołoodbytniczych w ChLC. W ostatnim czasie pojawiły się także nowe możliwości terapeutyczne dla chorych po nieskutecznym leczeniu konwencjonalnym (m.in.: terapia podciśnieniowa, zastosowanie komórek macierzystych), których wdrożenie zwiększa szansę na wygojenie przetok i ograniczenie ryzyka uszkodzenia zwieraczy odbytu. Kluczowym warunkiem, niezbędnym do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego, jest stała współpraca zespołu chirurgicznego i gastroenterologicznego.

PIŚMIENNICTWO

- Hellers G., Bergstrand O., Ewerth S., Holmstrom B.: Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*, 1980; 21: 525–527.
- Scharl M., Rogler G.L Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014; 5: 205–212.
- Kołodziejczak M., Sudoł-Szopińska I., Zych W.: Współczesne leczenie przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego-Crohna – problem interdyscyplinarny. *Nowa Med*, 2017; 24: 86–97.
- Gecse K.B., Sebastian S., Hertogh G. et al.: Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO [II]: Clinical Aspects of Perianal Fistulising Crohn's Disease-the Unmet Needs. *J. Crohns Colitis*, 2016; 10: 758–765.
- Steele S.R., Kumar R., Feingold D.L. et al.: Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*, 2011; 54: 1465–1474.
- Gionchetti P., Dignass A., Danese S. et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 2017; 11: 135–149.
- Lichtenstein G., Loftus E., Isaacs K. et al.: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*, 2018; 113: 481–517.
- Maaser Ch., Sturm A., Vavricka S. et al.: ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detections of complications. *J Crohns Colitis*, 2018; doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113 [Epub ahead of print].
- Sahnan K., Tozer P.J., Adegbola S.O. et al.: Developing a core outcome set for fistulising perianal Crohn's disease. *Gut*, 2018; doi: 10.1136/gutjnl-2017-315503 [Epub ahead of print].
- Kotze P.G., Shen B., Lightner A. et al.: Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut*, 2018; 67(6): 1181–1194.
- Thia K.T., Mahadevan U., Feagan B.G. 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.
- Dash R.P., Babu R.J., Srinivas N.R.: Review of the pharmacokinetics of dalbavancin, a recently approved lipoglycopeptide antibiotic. *Infect Dis (Lond)*, 2017; 49: 483–492.
- Pearson D.C., May G.R., Fick G.H. et al.: Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1995; 123: 132–142.
- Eder P., Linke K., Witowski J.: Update on the mechanisms of action of anti-TNF-α antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewn.*, 2016; 126: 772–780.
- Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. et al.: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1398–1405.
- Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N. et al.: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004; 350: 876–885.
- Sordo-Mejia R., Gaertner W.: Multidisciplinary and evidence-based management of fistulizing perianal Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014; 5: 239–251.
- Colombel J.F., Schwartz D.A., Sandborn W.J. et al.: Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2009; 58: 940–948.
- Schreiber S., Lawrance I.C., Thomsen O.Ø. et al.: Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33: 185–193.
- Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al.: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1383–1395.
- Feuerstein J., Nguyen G., Kupfer S. et al.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2017; 153: 827–834.
- Yarur A.J., Kanagala V., Stein D.J. et al.: Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017; 45: 933–940.
- Moore C., Corbett G., Moss A.C.: Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2016; 10: 619–625.
- Adegbola S.O., Sahnan K., Tozer P.J. et al.: Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 2017; 32: 1539–1544.

25. Atkin G.K., Martins J., Tozer P. et al.: For many high anal fistulas, lay open is still a good option. *Tech Coloproctol*, 2011; 15: 143–150.
26. Tozer P., Sala S., Cianci V. et al.: Fistulotomy in the tertiary setting can achieve high rates of fistula cure with an acceptable risk of deterioration in continence. *J Gastrointest Surg*, 2013; 17: 1960–1965.
27. Bouchard D., Abramowitz L., Bouguen G. et al.: Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol*, 2017; 21: 683–691.
28. Mizrahi N., Wexner S.D., Zmora O. et al.: Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum*, 2002; 45: 1616–1621.
29. Gingold D.S., Murrell Z.A., Fleshner P.R.: A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*, 2014; 260: 1057–1061.
30. Bleier J.I.S., Moloo H., Goldberg S.M.: Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum*, 2010; 53: 43–46.
31. Shanwani A., Nor A.M., Nil Amri M.K.: Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*, 2010; 53: 39–42.
32. Ooi K., Skinner L., Croxford M. et al.: Managing fistula-in-ano with ligation of the intersphincteric fistula tract procedure: the Western Hospital experience. *Colorectal Disease*, 2012; 14: 599–603.
33. Al-Maawali A.K., Nguyen P., Phang P.T.: Modern Treatments and Stem Cell Therapies for Perianal Crohn's Fistulas. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016; doi: 10.1155/2016/1651570 [Epub ahead of print].
34. Mushaya C., Bartlett L., Schulze B., Ho Y.H.: Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg*, 2012; 204: 283–289.
35. Aboulian A., Kaji A.H., Kumar R.R.: Early result of ligation of the intersphincteric fistula tract for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*, 2011; 54: 289–292.
36. Bubbers E., Cologne K.G.: Management of Complex Anal Fistulas. *Clin Colon Rectal Surg*, 2016; 29: 43–49.
37. Cwaliński J., Tomczak H., Hermann J. et al.: Kompleksowe leczenie przetok okołodbytniczych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z zastosowaniem jednorazowej iniekcji dalbawancyi oraz terapii podciśnieniowej. *Leczenie Ran*, 2018; 15: 57–59.
38. Hermann J., Eder P., Banasiewicz T., Matysiak K., Łykowska-Szuber L.: Current management of anal fistulas in Crohn's disease. *Prz Gastroenterol*, 2015; 10: 83–88.
39. Banasiewicz T., Hermann J., Krokowicz L., Drews M.: "Sandwich technique" with bridging, a modification of negative pressure wound therapy for anal fistulas. *Tech Coloproctol*, 2015; 19: 173–175.
40. Meinero P., Mori L., Gasloli G.: Video-assisted anal fistula treatment: a new concept of treating anal fistulas. *Dis Colon Rectum*, 2014; 57: 354–359.
41. Schwandner O.: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol*, 2013; 17: 221–225.
42. Thienpont C., D'Hoore A., Vermeire S. et al.: Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*, 2010; 59: 320–324.
43. Krauss E., Agaimy A., Gottfried A. et al.: Long term follow up of through-the-scope balloon dilation as compared to strictureplasty and bowel resection of intestinal strictures in crohn's disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014; 7: 7419–7431.
44. Kashkooli S.B., Samanta S., Rouhani M., Akbarzadeh S., Saibil F.: Bougie dilators: simple, safe and cost-effective treatment for Crohn's-related fibrotic anal strictures. *Can J Surg*, 2015; 58: 347–348.
45. Sandborn W.J., Fazio V.W., Feagan B.G., Hanauer S.B.: American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee: AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1508–1530.
46. Lewis R., Lunniss P.J., Hammond T.M.: Novel biological strategies in the management of anal fistula. *Colorectal Dis*, 2012; 14: 1445–1455.
47. Ellis C.N., Rostas J.W., Greiner F.G.: Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum*, 2010; 53: 798–802.
48. Adamina M., Ross T., Guenin M.O. et al.: Anal fistula plug: a prospective evaluation of success, continence and quality of life in the treatment of complex fistulae. *Colorectal Dis*, 2014; 16: 547–554.
49. Ortiz H., Marzo J., Ciga M.A. et al.: Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg*, 2009; 96: 608–612.
50. Nasseri Y., Cassella L., Berns M., Zaghiyan K., Cohen J.: The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis*, 2016; 18: 351–356.
51. Ky A.J., Sylla P., Steinhagen R. et al.: Collagen fistula plug for the treatment of anal fistulas. *Dis Colon Rectum*, 2008; 51: 838–843.
52. Singer M., Cintron J.: New techniques in the treatment of common perianal diseases: stapled hemorrhoidopexy, botulinum toxin, and fibrin sealant. *Surg Clin North Am*, 2006; 86: 937–967.
53. Buchanan G.N., Bartram C.I., Phillips R.K. et al.: Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum*, 2003; 46: 1167–1174.
54. Ciccocioppo R., Cangemi G.C., Kruzliak P. et al.: Ex vivo immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indoleamine 2,3-dioxygenase activity and cell-cell contact. *Stem Cell Res Ther*, 2015; 6: 137.
55. Maggini J., Mirkin G., Bogmann I. et al.: Mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells turn activated macrophages into a regulatory-like profile. *PLoS One*, 2010; 5: e9252.
56. García-Olmo D., García-Arranz M., Herreros D. et al.: A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum*, 2005; 48: 1416–1423.
57. Jezierska-Woźniak K., Nosarzewska D., Tutas A. et al.: Wykorzystanie tkanki tłuszczowej jako źródła mezenchymalnych komórek macierzystych. *Postępy Hig Med Dośw*, 2010; 64: 326–332.
58. Shi Y., Wang Y., Li Q. et al.: Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol*, 2018; doi: 10.1038/s41581-018-0023-5 [Epub ahead of print].
59. Dailey F.E., Turse E.P., Naseer M., Bragg J.D., Tahan V.: Review of stem cells as promising therapy for perianal disease in inflammatory bowel disease. *World J Transplant*, 2018; 8: 97–101.
60. Lightner A., Wang Z., Zubair A.C., Dozois E.J.: A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum*, 2018; 61: 629–640.
61. Leyendecker A. Jr, Pinheiro C.C.G., Amano M.T., Bueno D.F.: The Use of Human Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Agents for the in vivo Treatment of Immune-Related Diseases: A Systematic Review. *Front Immunol*, 2018; doi: 10.3389/fimmu.2018.02056 [Epub ahead of print].
62. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G. et al.: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*, 2016; 388: 1281–1290.
63. Panes J., Garcia-Olmo D., Van Assche G. et al.: Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2018; 5: 1334–1342.
64. Alofisel, charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323139994/anx_139994_pl.pdf [dostęp: 30.11.2018 r].

Liczba słów: 4815 Liczba stron: 10 Tabele: – Ryciny: 1 Piśmiennictwo: 64

DOI: 10.5604/01.3001.0015.2335 Spis treści: <https://ppch.pl/issue/13873>

Prawa autorskie: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Autor do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz; Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Polska; tel.: +48 618691275; e-mail: tbanasiewicz@op.pl

Cytowanie pracy: Banasiewicz T., Eder P., Rydzewska G., Regula J., Dobrowolska A., Durlik M., Wallner G., Dziki A.: Statement of the polish expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease; Pol Przegl Chir 2021; 93(4): 70-79

Nowy portal dla lekarzy zawierający specjalistyczną wiedzę na temat leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych w chorobie Leśniowskiego-Crohna lekiem Alofisel



www.jelitowe.pl



Aktualne doniesienia, raporty i wyniki badań, relacje z międzynarodowych konferencji naukowych dotyczących zastosowania komórek macierzystych w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych, opinie pacjentów dotyczące jakości życia.

Pierwsze podania leku Alofisel® w Polsce w certyfikowanych przez Takeda ośrodkach - obejrzyj filmy



Film z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów w Łodzi

Film ze Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Produkt leczniczy Alofisel®

Pierwszy lek zawierający **allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste** wskazany w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych u dorosłych pacjentów z postacią nieaktywną/łagodną choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na stosowanie co najmniej jednej terapii konwencjonalnej lub biologicznej w celu leczenia przetoki*, który został oceniony przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską.

* produkt leczniczy Alofisel należy stosować wyłącznie po przygotowaniu przetoki

1. Alofisel, Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 06.11.2020

2. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2018/tigenix-and-takeda-announce-alofisel-receives-approval-in-europe/>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Nazwa produktu leczniczego:** Alofisel 5 milionów komórek/ml zawieszina do wstrzykiwań skład **jakościowy i ilościowy:** Darwadstrocel to namnożone ludzkie allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej osoby dorosłej (expanded adipose stem cells, eASC). Każda fiołka zawiera zawieszinę 30 milionów komórek (eASC) w 6 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 5 milionów komórek/ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Zawieszina do wstrzykiwań. Komórki zawarte w zawieszinie mogą opadać na dno fiołki tworząc osad. Po ponownym delikatnym wymieszaniu produkt ma postać jednorodnej zawiesziny barwy białej do żółtawej. **Wskazania do stosowania:** Alofisel jest wskazywany w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych u dorosłych pacjentów z postacią nieaktywną/łagodną choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na stosowanie co najmniej jednej terapii konwencjonalnej lub biologicznej w celu leczenia przetoki. Produkt leczniczy Alofisel należy stosować wyłącznie po przygotowaniu przetoki (patrz punkt 4.2 ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Produkt leczniczy Alofisel powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy specjalistów posiadających odpowiednie doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest jego stosowanie. Dawkowanie Jedną dawkę produktu leczniczego Alofisel stanowi 120 milionów komórek dostarczanych w 4 fiołkach. Każda fiołka zawiera 30 milionów komórek w 6 ml zawiesziny. Pełną zawartość 4 fiołek należy podać w celu leczenia maksymalnie dwóch otworów wewnętrznych i maksymalnie trzech otworów zewnętrznych przetoki. Oznacza to, że przy użyciu dawki 120 milionów komórek możliwe jest leczenie maksymalnie trzech przetok z otworami zewnętrznymi w okolicy okołoodbytniczej. Skuteczność lub bezpieczeństwo wielokrotnego podawania produktu Alofisel nie zostało ustalone. Szczegółowe grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku są ograniczone, jednak biorąc pod uwagę charakter produktu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku był inny niż w innych populacjach pacjentów. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie są dostępne, jednak biorąc pod uwagę charakter produktu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek był inny niż u pacjentów bez takich zaburzeń. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności darwadstrocelu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Do wstrzyknięcia do tkanki kanału przetoki w warunkach zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym (patrz punkt 4.4 ChPL) zgodnie z opisem poniżej. Zgodnie ze standardami leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych przed leczeniem potrzebne jest opisanie przetoki pacjenta. Co najmniej 23 tygodnie przed dniem podania leku zaleca się przeprowadzenie operacji przygotowania (w znieczuleniu ogólnym) obejmującej poznanie anatomii przetoki (liczby istniejących przetok i ich otworów), topografię (zasięgu i stosunku do zwieraczy i innych mięśni miednicy), ewentualnych towarzyszących powikłań (takich jak ropnie) oraz upewnienie się, czy miejscowe nasilenie zmian chorobowych w blonie służywej jest łagodne lub choroby jest nieaktywna. Zaleca się wykonanie energicznego żyłczakowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego. W przypadku ropnia potrzebne jest nacięcie i drenaż z założeniem setonów, jeżeli jest to właściwe, zgodnie z rutynowymi procedurami chirurgicznymi. Przed zaplanowaniem podania produktu leczniczego Alofisel chirurg musi mieć pewność, że nie występują ropnie. Bezpośrednio przed zastosowaniem produktu leczniczego Alofisel kanał przetoki należy przygotować w następujący sposób: a) Usunąć setony, jeżeli były zakładane. b) Identyfikacja położenia wewnętrznych otworów przetoki. W tym celu zaleca się wstrzyknięcie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przez otwory zewnętrzne do momentu, aż zacznie wydostawać się przez otwory wewnętrzne. Wstrzyknięcie jakiegokolwiek innej substancji do kanałów przetoki, takiej jak nadciśnienie krwi, białek mlekowych, roztworu jodiny lub hipertonicznego roztworu glukozy jest niedozwolone, ponieważ środki te zmniejszają żywność komórek, które mają być wstrzyknięte (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 ChPL). c) Wykonanie energicznego żyłczakowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego. d) Zasyć otwory wewnętrzne. Po przygotowaniu kanałów przetoki produkt leczniczy Alofisel należy podawać w dwóch następujących etapach: 1. Przygotowanie a) Termin ważności: należy ponownie potwierdzić termin ważności produktu Alofisel; fiołki należy wyjąć z opakowania zewnętrznego. b) Wymieszać zawartość fiołki w celu przywrócenia zawiesziny komórek, delikatnie uderzając w dno fiołki do momentu powstania jednorodnej zawiesziny, unikając tworzenia się pęcherzyków. Każdą fiołkę należy zużyć bezpośrednio po wytworzeniu zawiesziny, aby uniknąć ponownego opadnięcia komórek. c) Złóż kapsle z fiołki, delikatnie odwróć ją do góry dnem i delikatnie pobrać całą zawartość fiołki przy użyciu strzykawki z tradycyjną igłą o średnicy nie mniejszej niż 22 G (patrz punkt 4.4). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Produkt leczniczy ma być wstrzyknięty. Na przykład potrzebna jest igła do znieczulenia dożylnego o długości około 90 mm. e) Po wstrzyknięciu komórek z jednej fiołki w przypadku wszystkich kolejnych fiołek powtarzać kroki b), c) i d). 2. Wstrzyknięcie Należy użyć dwóch fiołek do zastosowania w okolicy otworów wewnętrznych a pozostałe dwie fiołki do wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki (przez otwory zewnętrzne). Po wprowadzeniu końcówki igły do miejsca wstrzyknięcia, należy lekko zaaspirować, aby uniknąć podania donaczyniowego. a) Wstrzyknięcie wokół otworów wewnętrznych kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez otwór i postępować w następujący sposób: - w przypadku jednego otworu wewnętrznego przetoki wstrzyknąć zawartość dwóch fiołek (jednej po drugiej) w małych porcjach do tkanki otaczającej drugi otwór. b) Wstrzyknięcie wzdłuż ścian kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez otwór zewnętrzny, a następnie, zaczynając od światła przetoki - w przypadku jednego otworu wewnętrznego wstrzyknąć osobno zawartość każdej z dwóch pozostałych fiołek pod powierzchnię tkanki wzdłuż kanału przetoki podając małe porcje zawiesziny komórek - w przypadku dwóch lub trzech otworów zewnętrznych wstrzyknąć zawartość pozostałych dwóch fiołek w równych częściach do występujących kanałów. Zabieg wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki należy wykonać na podstawie poznanej uprzednio podczas opisywania przetoki anatomii i topologii kanałów przetoki. Należy upewnić się, że nie wstrzyknięto komórek do światła kanałów przetoki, aby nie dopuścić do ich wycieku. Delikatnie rozmasować okolice wokół otworów zewnętrznych przetoki przez 20-30 sekund, po czym przykryć otwory zewnętrzne sterylną gąbką. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na produkt leczniczy, surowicę wółową lub na krótkokwasy substancje pomocnicze wymienione w punkcie 6.1. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Produkt leczniczy Alofisel może zawierać śladowe ilości genantymy lub benzylpenicyliny i streptomycyny. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów ze znaną reakcją nadwrażliwości na antybiotyki z tej grupy. Nie zaleca się znieczulenia miejscowego z powodu niezananego wpływu środków do znieczulenia miejscowego na wstrzykiwane komórki (patrz punkt 4.2 ChPL). Niedozwolone jest wstrzykiwanie do kanału przetoki substancji innej niż chlork sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadciśnienie krwi, białek mlekowych, roztworu jodiny lub hipertonicznego roztworu glukozy) (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5 ChPL) przed, podczas i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Alofisel, ponieważ może to zmniejszyć żywność komórek i przez to skutecznosc leczenia. Alofisel jest wskazywany wyłącznie do wstrzykiwania do tkanki kanału przetoki zgodnie z opisem w punkcie 4.2 ChPL. Do podawania produktu Alofisel nie wolno używać igły o rozmiarze mniejszym niż 22 G. Używanie cietczych igieł może spowodować uszkodzenie komórek podczas wstrzykiwania i zmniejszenie ich żywotności, co może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Ponieważ produkt leczniczy Alofisel zawiera żywe komórki macierzyste, nie może być poddawany wywołaniu, przez co może zawierać potencjalnie zakaźny materiał biologiczny. Niemniej jednak ryzyko tego jest uważane za niewielkie i podlega kontroli podczas procesu wytwarzania. Po podaniu produktu pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia ewentualnych objawów zakażenia. Reakcje związane z przygotowaniem przetoki Przygotowanie przetoki może wiązać się z bólem okolicy odbytu i bólem związanym z zabiegiem (patrz punkt 4.8 ChPL). **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstszymi, wynikającymi z leczenia działaniami niepożądanymi były: ropnie okołoodbytnicze (Alofisel: 19,4% pacjentów; grupa kontrolna: 13,7% pacjentów), ból odbytu (Alofisel: 14,6% pacjentów; grupa kontrolna: 11,8% pacjentów) oraz przetoka okołoodbytnicza (Alofisel: 10,7% pacjentów; grupa kontrolna: 7,8% pacjentów). Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie dowodów z badań klinicznych. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Często:** Ropnie okołoodbytnicze, ból okolicy odbytu, przetoka okołoodbytnicza, ból związany z zabiegiem. **Reakcje związane z przygotowaniem przetoki** w celu zastosowania leczenia występujące do 7 dni po oczyszczeniu przetoki. Opis wybranych działań niepożądanych Ropnie okołoodbytnicze Do 52. tygodnia w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 21 i 19 działań niepożądanych w postaci rozwoju ropnia okołoodbytniczego, z których 4 i 5 zdarzeń niepożądanych w odpowiednich grupach (u 3,3% pacjentów w obu grupach) miało nasilenie ciężkie. Do tygodnia 104, w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 15 (14,6%) i 12 (11,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 20 i 17 zdarzeń niepożądanych w postaci bólu odbytu. Do tygodnia 104, żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie. Zdarzenie w postaci bólu odbytu o ciężkim nasileniu nie wystąpiło u żadnego pacjenta z grupy, w której stosowano produkt Alofisel, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 takie zdarzenia u 3,9% pacjentów. Przetoka okołoodbytnicza Do tygodnia 52, w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 11 (10,7%) i 18 (17,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 12 i 8 zdarzeń niepożądanych w postaci przetoki okołoodbytniczej. Żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia ciężkiego. Do tygodnia 104, w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 5 (4,9%) i 11 (10,6%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci przetoki okołoodbytniczej. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Dania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/17/1261/001, pozwolenie wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków www.ema.europa.eu. **Informacji udziela:** Takeda Pharma sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-638 Warszawa, tel.: +48 22 608 21 00, www.takeda.com/pl-pl. Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawnych właścicieli. Wszystkie osoby występujące na stronie wyrażają zgodę na wykorzystanie ich wizerunku oraz danych osobowych.