

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

Michał Łodyga¹, Piotr Eder², Magdalena Gawron-Kiszka³, Agnieszka Dobrowolska², Maciej Gonciarz⁴, Marek Hartleb³, Maria Kłopocka⁵, Ewa Małecka-Wojciesko⁶, Piotr Radwan⁷, Jarosław Reguła^{8,9}, Edyta Zagórowicz^{8,9}, Grażyna Rydzewska^{1,10}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapaleń Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

²Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

⁵Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁶Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁸Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁹Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie

¹⁰Collegium Medicum, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Tłumaczenie artykułu: Łodyga M, Eder P, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, Kłopocka M, Małecka-Wojciesko E, Radwan P, Reguła J, Zagórowicz E, Rydzewska G. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology.

Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.110914>

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, endoskopia, tiopuryny, leki biologiczne.

Adres do korespondencji: dr n. med. Michał Łodyga, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapaleń Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Polska, tel.: +47 722 12 40, e-mail: michał.łodyga@cskmswia.gov.pl

Streszczenie

Przedstawione opracowanie stanowi aktualizację zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku. Zawiera ono 46 zaleceń dotyczących diagnostyki, rozpoznawania i leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego, choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Wytyczne zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. Do oceny jakości i siły dostępnych rekomendacji postułono się metodyką nawiązującą do metodyki GRADE. Stopień poparcia ekspertów, dotyczący proponowanego ostatecznego brzmienia zalecenia, oceny jakości dowodów i siły rekomendacji oceniono w 6-stopniowej skali Likerta. Wyniki głosowania, ocenę jakości i siły wraz z komentarzem zostały umieszczone przy każdym zaleceniu.

I. Słowo wstępne

Niniejsze wytyczne stanowią aktualizację zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku, dotyczących postępowania z dorosłym pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna wraz z późniejszymi uzupełnieniami [1–3]. Aktualizacja została przygotowana przez Grupę Roboczą ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit (NChZJ) Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E).

II. Cel zaleceń

Głównymi celami niniejszego dokumentu są uzupełnienie dotychczas obowiązujących zaleceń o nowe zagadnienia, zwłaszcza o nowe leki, które od 2012 roku zostały zarejestrowane do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ChLC), a także upowszechnienie i ujednolicenie zasad postępowania w ChLC oraz poprawa dostępu chorych do diagnostyki i leczenia opartych na aktualnym stanie wiedzy. Jednocześnie dokonano rewizji dotychczasowych ustaleń nie tylko pod względem merytorycznym, lecz także metodologicznym z uwzględnieniem większości aktualnych rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), dotyczących zasad konstruowania wytycznych.

III. Problemy zdrowotne poruszone w wytycznych

W zaleceniach omówiono szczegółowo problemy zdrowotne dotyczące ChLC:

- Jaka jest epidemiologia tej choroby, z uwzględnieniem dynamiki trendów zachorowalności i chorobowości w ostatnich latach?
- Jaka jest aktualna wiedza na temat jej etiopatogenetyz?
- Jakie są objawy i postaci kliniczne?
- Jak należy diagnozować pacjenta w przypadku podejrzenia tego schorzenia (z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej) i jakie są kryteria rozpoznania?
- Jakie są aktualne zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w ChLC, z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego, chirurgicznego, wsparcia dietetycznego, psychologicznego, a także na czym polega opieka koordynowana nad chorym z ChLC?

IV. Docelowa grupa chorych, do których odnoszą się wytyczne

Zalecenia dotyczą postępowania z pacjentami dorosłymi (powyżej 18. roku życia) z podejrzeniem lub rozpoznaniem ChLC, niezależnie od postaci choroby i ciężkości objawów.

V. Epidemiologia, patogeneza oraz ogólna charakterystyka choroby Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest pełnościennym, odcinkowym procesem zapalnym, który może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego – od jamy ustnej aż do odbytu. Choroba występuje najczęściej u młodych ludzi, a szczyt zachorowań przypada między 16. a 30. rokiem życia. Dane na temat drugiego szczytu – pomiędzy 5. a 7. dekadą życia – są niejednoznaczne. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna [4]. Brakuje wiarygodnych danych na temat zapadalności i zachorowalności na ChLC w Polsce. Niewątpliwie wartości te systematycznie wzrastają. Należy się spodziewać, że w perspektywie kilkunastu lat osiągną wartości zbliżone do obserwowanych w krajach Europy Zachodniej i USA. Najnowsze badania szacują, że nawet 1,3% populacji w USA i 1,1% w Wielkiej Brytanii choruje na NChZJ [5–7].

Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Uważa się, że współudział czynników środowiskowych, immunologicznych oraz genetycznych prowadzi do przelekrego procesu zapalonego przewodu pokarmowego. Najważniejszą rolę przypisuje się zaburzeniu składu i proporcji mikrobioty jelitowej. Uszkodzenie ma 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 pojawiać się objawy pozajelitowe (20–30% chorych) – najczęściej zmiany skórne i stawowe.

Nie jest znane leczenie przyczynowe ChLC. Stosowana obecnie terapia farmakologiczna ma na celu zmniejszenie aktywności układu odpornościowego skierowanego przeciwko tkankom przewodu pokarmowego. Ważną rolę w terapii ChLC odgrywa także leczenie chirurgiczne. Diagnostyka i terapia 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 mogą być niejednoznaczne. Leczenie pacjentów z ChLC jest wieloletnie i często wymaga podejmowania trudnych decyzji.

V.1. Definicje

Choroba aktywna – ze względu na nasilenie objawów klinicznych obejmuje postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Istnieje wiele sposobów oceny aktywności klinicznej; najbardziej wiarygodne są wskaźniki oparte

Tabela I. Skala CDAI

Zmienna	Mnożnik	Wynik
Liczba luźnych stolców tydzień	Suma × 2	
Ból brzucha w skali 0–3/tydzień	Suma × 5	
Samopoczucie w skali 0–4/tydzień	Suma × 7	
Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma × 20	
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	× 30	
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	× 10	
Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyzn (47 – Ht)	× 6	
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1	
	Suma	

na objawach klinicznych i prostych parametrach laboratoryjnych. Wśród nich najpopularniejszy jest wskaźnik CDAI (*Crohn's Disease Activity Index* – tab. I). O chorobie aktywnej mówi się, gdy wskaźnik CDAI wynosi powyżej 150. Wskaźnik CDAI mieszczący się w przedziale 150–219 oznacza chorobę łagodną, 220–450 – umiarkowaną, natomiast powyżej 450 – ciężką [8].

Skala CDAI jest skalą złożoną z wielu elementów i trudną do stosowania w codziennej praktyce. Wskaźnik HBI (*Harvey-Bradshaw Index* – tab. II) opiera się jedynie na parametrach klinicznych. Jest łatwy do obliczenia i nie wymaga prowadzenia kilkudniowego dzienniczka objawów, a przy tym w zadowalający sposób opisuje aktywność kliniczną ChLC. Wartość HBI poniżej 5 uznawana jest za remisję kliniczną, 5–7 za chorobę łagodną, 8–16 – umiarkowaną, natomiast powyżej 16 za postać ciężką [9].

Remisja kliniczna – okres, w którym nie występują objawy u osoby z rozpoznaną ChLC. W praktyce jednak osiągnięcie tak rozumianej remisji jest często trudne lub niemożliwe. Dlatego przyjmuje się, że w okresie remisji mogą występować niewielkie objawy, które nie wpływają jednak na jakość życia pacjenta (wskaźnik CDAI jest mniejszy niż 150, HBI mniejszy niż 5).

Odpowiedź kliniczna – jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 wskutek zastosowanego leczenia.

Zaostrzenie – pojawienie się objawów klinicznych u osoby z rozpoznaną ChLC będącej w remisji. Kliniczne objawy zaostrzenia powinny zostać potwierdzone za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych i/lub endoskopowych.

Wczesne zaostrzenie – zaostrzenie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji.

Remisja endoskopowa – stan, w którym nie obserwuje się zmian endoskopowych w odcinkach przewodu po-

Tabela II. Skala HBI

Zmienna	Wynik
Samopoczucie w skali 0–4	
Ból brzucha w skali 0–3	
Liczba luźnych stolców	
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 2 – obecny, 3 – obecny, bolesny)	
Objawy pozajelitowe (1 za każde)	
Suma	

karmowego zajętych wcześniej procesem zapalnym. Analogicznie do definicji remisji klinicznej, bardzo często po zaostrzeniu lub zaostrzeniach choroby nie jest możliwy powrót do prawidłowego obrazu endoskopowego. Dlatego też dopuszcza się występowanie niewielkich zmian makroskopowych. To, jakie zmiany mieszą się w definicji remisji endoskopowej, jest przedmiotem kontrowersji.

W celu ujednolicenia oceny endoskopowej opracowano kilka skali endoskopowej oceny aktywności ChLC. Najczęściej używane są: *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) [10] oraz *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) [11]. Skala SES-CD jest prostsza w użyciu, powtarzalna, a przy tym dostarcza wystarczająco dużo informacji.

Choroba ograniczona – to zmiany chorobowe lokalizowane na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej. W celu uproszczenia opisu fenotypu ChLC powszechnie stosuje się klasyfikację montrealską (tab. III) [12]. Obejmuje ona trzy podstawowe cechy: wiek w chwili rozpoznania, lokalizację zmian zapalnych oraz postać kliniczną.

Steroidooporność – sytuacja kliniczna, w której w czasie zaostrzenia choroby nie udaje się uzyskać remisji pomimo stosowania glikokortykosteroidów w pełnej dawce przez 4 tygodnie. O steroidooporności mówi się także, gdy uzyskuje się jedynie poprawę kliniczną, bez remisji.

Steroidozależność – to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej równoważności 10 mg predni-

Tabela III. Klasyfikacja montrealska ChLC

Wiek w chwili rozpoznania	A1: < 17 A2: 17–40 A3: > 40
Lokalizacja	L1: jelito kręte L2: okrężnica L3: jelito kręte i okrężnica L4: górny odcinek przewodu pokarmowego
Postać	B1: bez zwężen i przetok B2: postać zwężająca B3: postać przetokowa p: zmiany okołoodbytowe

zonu lub 3 mg budezonidu w ciągu 3 miesięcy leczenia lub zaostrzenie w czasie 3 miesięcy od odstawienia glikokortykosteroidów.

Pierwotny brak skuteczności leczenia – to brak poprawy klinicznej po zakończeniu leczenia indukcyjnego [13, 14]. Definicja ta, podobnie jak definicja wtórnej utraty skuteczności, najczęściej odnosi się do leczenia biologicznego.

Wtórna utrata skuteczności leczenia – to ponowne wystąpienie zaostrzenia w trakcie leczenia podtrzymującego, u pacjenta który wcześniej osiągnął remisję kliniczną. Definicję tę często rozszerza się o pacjentów, u których do utrzymania remisji konieczna była intensyfikacja dawki leku stosowanego w leczeniu podtrzymującym [13–15].

V.2. Metodologia tworzenia wytycznych

Wytyczne zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii. Grupa ta zainicjowała tworzenie wytycznych poprzez wstępne sformułowanie ogólnych założeń, listy zagadnień i problemów klinicznych, opartych na dotychczas obowiązujących zaleceniach, które zostały zaktualizowane zgodnie z obecnym stanem wiedzy na podstawie protokołu PICO (*Patients, Intervention, Comparator, Outcome*). Za

główny obszar aktualizacji uznano dane dotyczące miejsca nowych leków w algorytmach terapeutycznych ChLC.

Wszystkie etapy merytorycznych opracowań rekomendacji opracowywano z wykorzystaniem danych źródłowych wyszukiwanych w elektronicznych bazach danych: PubMed, Cochrane Library, Embase, jak również w wytycznych opublikowanych na stronach międzynarodowych towarzystw naukowych [wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation – w tym szczególnie najnowsze wytyczne oparte na metodologii GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), American Gastroenterological Association, American College of Gastroenterology, British Society of Gastroenterology – w tym najnowsze wytyczne, oparte na metodologii GRADE] [16–18].

Do oceny jakości i siły dostępnych rekomendacji terapeutycznych posłużono się metodyką nawiązującą do metodyki GRADE. Dla każdego zalecenia eksperci określali jakość dowodów (tab. IV: wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska) oraz siłę rekomendacji (tab. V: rekomendacja silna, słaba).

Po sformułowaniu zaleceń, ocenie ich siły, a także jakości dowodów ostateczny kształt każdej rekomendacji poddany został szczegółowej analizie. Stopień poparcia ekspertów, dotyczący proponowanego ostatecznego brzmienia zalecenia, ocenę jakości dowodów i siły reko-

Tabela IV. Kryteria oceny siły (jakości) dowodów

Siła (jakość) dowodów	
Wysoka	Jedno badanie z randomizacją lub więcej o wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt.
Umiarkowana	Badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami (tj. stronniczą oceną efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nieidentycznych) grup badanych oraz badania o bardzo małej liczbie pacjentów lub obserwowanych zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji. To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić.
Niska	Badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią.
Bardzo niska	Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków.

Tabela V. Kryteria oceny siły zaleceń

Siła zaleceń	
Silne	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i <i>vice versa</i> . Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”.
Ślabe	Korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”.

mendacji oceniono w 6-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznaczało całkowity brak akceptacji lub poparcia, 2 – brak akceptacji lub poparcia, 3 – częściowy brak akceptacji lub poparcia, 4 – częściową akceptację lub zgodę, 5 – akceptację lub poparcie, 6 – całkowite poparcie lub akceptację (tab. VI).

Po przeprowadzeniu głosowania dokonywano ewentualnej rewizji rekomendacji. Jeśli ponad 75% uczestników posiedzenia oceniło poparcie dla danego zalecenia w skali Likerta na 4–6 pkt (stopień zgodności wysoki), uznawano je za ostatecznie zaakceptowane. Jeśli stopień zgodności wynosił 75% lub mniej, uznawano je za niski.

W kolejnym etapie oceniano jakość wytycznych za pomocą narzędzia AGREE II, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, które są dostępne na stronie www.aotm.gov.pl. Ostateczna wersja rekomendacji uwzględniała wszelkie uwagi.

V.3. Interpretacja wytycznych

Każde zalecenie terapeutyczne jest opatrzone trzema informacjami:

- jakość dowodów jest określona w dokumencie jako wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska,
- siła zalecenia jest określona w dokumencie jako silna lub słaba i wynika z GRADE,
- stopień zgodności ekspertów (wynik głosowania).

VI. Diagnostyka

1. Nie istnieje objaw ani zespół objawów patognomnicznych dla ChLC. Rozpoznanie choroby opiera się na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych: endoskopowych, radiologicznych i patomorfologicznych.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #1 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
100%					

Aktualnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne 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 pełnościeenne preparaty operacyjne, których badanie jest znacznie bardziej wiarygodne. Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego (nieserowaczącego) procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie

Tabela VI. Skala Likerta

Ocena poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta	
1	całkowity brak akceptacji
2	brak akceptacji
3	częściowy brak akceptacji
4	częściowa akceptacja
5	akceptacja
6	całkowite poparcie

ChLC. Szacuje się, że jedynie u około 30% pacjentów z ChLC możliwe jest jej potwierdzenie histopatologiczne. Szczególną trudność sprawiają zmiany ograniczone do jelita grubego. U około 3% chorych z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczna jest zmiana pierwotnego rozpoznania na ChLC [19, 20]. W niektórych przypadkach, mimo powtarzanych badań endoskopowych i histopatologicznych, jednoznaczne zróżnicowanie obu jednostek chorobowych nie jest możliwe. Mówiąc wówczas o nieokreślonym lub niesklasyfikowanym zapaleniu okrężnicy (*IBD unclassified – IBDU*). 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.

Do najczęstszych objawów ChLC należą: biegunka, bóle brzucha i chudnięcie. Jeśli powyższe objawy występują u młodej osoby, 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 guzowy). Niekiedy obecność powikłań ChLC (ropnie, przetoki, zwężenia, które są obecne u 15% pacjentów w chwili rozpoznania) pozwala na potwierdzenie diagnozy [21].

2. Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest ileokolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinek). Każdy pacjent z objawami z górnego odcinka przewodu pokarmowego powinien mieć wykonaną także gastroskopię.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #2 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
11%					89%

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 jelcie grubym u około 40–50%). Wartość diagnostyczną ma zwyczajnie stwierdzenie zmian w postaci brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w *ileum terminale* oraz okołoodbytowych [22, 23]. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń. W ocenie nasilenia zmian endoskopowych mogą być pomocne skale endoskopowe – CDEIS i SES-CD [10, 11]. Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia 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 rozlegle jelito grube wiąże się ze zwiększym ryzykiem wystąpienia perforacji i dlatego jest przeciwwskazana.

U każdego pacjenta z podejrzeniem ChLC, u którego występują objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, powinno się również wykonać gastroskopię. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego stwierdza się stosunkowo rzadko (do 13%), jednak ich obecność należy zawsze brać 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) [24, 25].

Zmiany jedynie w jelcie cienkim, którego ocena w klasycznej endoskopii nie jest możliwa, występują u 20–30% chorych. Zazwyczaj mogą być one uwidocznione pośrednio za pomocą technik radiologicznych [tomografii komputerowej (*computed tomography – CT*) i rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging – MRI*)]. W przypadku typowych objawów klinicznych oraz obrazu radiologicznego charakterystycznego dla ChLC w jelcie cienkim weryfikacja endoskopowa nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania. W przypadkach wątpliwych wskazane jest wykonanie badania kapsułką endoskopową lub enteroskopii. 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 wyko-

naniem badania kapsułką endoskopową należy zawsze wykluczyć zwężenia przewodu pokarmowego (pasaż, enterografia), które mogą spowodować uwieźnięcie kapsułki.

Enteroskopia jest techniką rzadko stosowaną w celach diagnostycznych ze względu na małą dostępność, wysoką cenę oraz brak istotnej przewagi w czułości i swoistości nad kapsułką i technikami radiologicznymi. Pozwala jednak poza oceną makroskopową jelita cienkiego na pobranie materiału do badań histopatologicznych. Z tego powodu powinna być stosowana, gdy rozpoznanie histopatologiczne wpłynie istotnie na dalsze postępowanie lecznicze. Enteroskopia może być ponadto wykorzystywana jako zabieg leczniczy (np. rozszerzanie zwężień).

3. Enterografia lub enterokliza MRI jest optymalnym badaniem obrazowym w ocenie zmian zapalnych, zwężeń i przetok w jelcie cienkim. Wskazane jest ograniczenie badań CT do niezbędnego minimum.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Diagnostyka zmian w jelicie cienkim okazuje się trudna. Jest to odcinek przewodu pokarmowego umiejscowiony poza zasięgiem klasycznych metod endoskopowych, a dostępność kapsułki endoskopowej oraz enteroskopii bywa ograniczona. Enterografia lub enterokliza CT i MRI umożliwiają uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych ścian jelita. Techniki te nie pozwalają jednak na rozpoznanie zapalenia o niewielkim nasileniu. Oprócz diagnostyki zmian w obrębie jelit, badania radiologiczne umożliwiają ocenę powikłań ChLC, takich jak ropnie, przetoki, zwężenia. Ze względu na narażenie na promieniowanie rentgenowskie preferowaną metodą jest MRI. Wartość diagnostyczna obu technik jest porównywalna, choć niektórzy autorzy podkreślają lepsze różnicowanie zmian zapalnych i włóknistych za pomocą MRI [26–29].

Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej pozwala uzyskać bardzo wiele informacji, które często są wystarczające do postawienia diagnozy lub rozpoznania powikłań. Badanie USG jest powszechnie dostępne, jednak o jego jakości w większym stopniu decydują umiejętności i doświadczenie wykonującego lekarza. W przypadku wątpliwości diagnostycznej referencyjnym badaniem powinno być badanie MRI lub CT [30–33].

4. Podstawowe badania laboratoryjne obejmują: morfologię krwi obwodowej, wykładniki stanu zapalnego (CRP, kalprotektyna w kale), wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (np. stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza).

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #4 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa brak akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				22%	78%

Badania laboratoryjne stanowią ważny element zarówno diagnostyki, jak i monitorowania przebiegu ChLC. W diagnostyce choroby, w przypadkach wątpliwych, może być pomocne oznaczenie przeciwcał ASCA i ANCA. Markery te są szczególnie przydatne w diagnostyce różnicowej poszczególnych postaci NChZJ [34, 35]. Konfiguracja ASCA+, ANCA– sugeruje ChLC, podczas gdy ASCA–, ANCA+ – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Cechą charakterystyczną ChLC w fazie aktywnej jest obecność zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego. Najczęściej stosowanym wykładnikiem stanu zapalonego jest stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy [36, 37]. Odczyn Bier-nackiego (OB) jest wskaźnikiem mniej specyficznym, może jednak być przydatny przy ocenie pacjentów z ChLC [38]. Stężenie CRP w fazie remisji jest prawidłowe, natomiast wzrasta 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 (np. kalprotektyna, laktoteryna). Stężenie kalprotektyny dobrze koreluje z aktywnością zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza w przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym, i może być przydatne w monitorowaniu przebiegu ChLC [39–42]. Oprócz stężenia wykładników stanu zapalonego podstawowym badaniem jest morfologia krwi obwodowej. Typowy obraz to niedokrwistość i nadpłytkowość. Etiologia niedokrwistości towarzyszącej ChLC jest złożona (utrata krwi, zaburzenia wchłaniania żelaza, przewlekły proces zapalny, dysbakterioza). Przewlekły stan zapalny ścian przewodu pokarmowego może ponadto powodować zaburzenia wchłaniania i prowadzić, w połączeniu z nasiłonym katabolizmem, do wyniszczenia. Dlatego w ocenie stanu chorego oraz w monitorowaniu przebiegu choroby ważną rolę odgrywa ocena stężenia białka i albumin. Ze względu na częstsze współwystępowanie z NChZJ o lokalizacji w jelicie grubym (w tym ChLC) pierwotnego stward-

niającego zapalenia dróg żółciowych, należy także monitorować wykładniki cholestazy (głównie fosfatazę zasadową) [43, 44].

Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych, związane z samą chorobą, jak również duże prawdopodobieństwo leczenia lekami immunosupresyjnymi, u każdego pacjenta z rozpoznaniem ChLC, zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku zakażenia HBV, HCV, HIV, gruźlicy.

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

5. Optymalnym badaniem diagnostycznym w ocenie zmian okołoodbytowych jest badanie MRI. USG transrektalne może być cennym badaniem wstępnym.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #5 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa brak akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

W przypadku zmian okołoodbytowych optymalnym badaniem w ocenie przetok i ropni jest MRI. USG transrektalne pozwala również w większości przypadków na rozpoznanie przetok, ich powikłań (ropnie) oraz zaplanowanie leczenia chirurgicznego. Badanie *per rectum* w znieczuleniu anestezjologicznym umożliwia z dużą dokładnością prześledzenie przebiegu przetoki, stwierdzenie ropni. Powinno być jednak wykonywane przez doświadczonego lekarza, zazwyczaj przed leczeniem chirurgicznym. Również fistulografia może być pomocna, zwłaszcza w ocenie drożności przetok przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, wnosi jednak mniej informacji niż MRI czy USG transrektalne [45–54].

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).

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #6 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa brak akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				33%	11% 56%

Ustalenie rozpoznania ChLC zawsze wymaga wykonania diagnostyki eliminacyjnej innych jednostek chorobowych o podobnym obrazie klinicznym lub częściej 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 trzewsna częściej współistnieje z ChLC, a nieleczona może być przyczyną ciejszego przebiegu ChLC oraz braku odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie [55]. Rozpoznanie choroby trzewnej opiera się na badaniach serologicznych (przeciwciała przeciwko endomysium, transglutaminazie tkankowej) oraz histopatologicznych wycinków z części zaopuszkowej dwunastnicy (ocenianej w skali Marsh'a). U każdego chorego należy ponadto wykluczyć zakażenie przewodu pokarmowego jako przyczynę dolegliwości lub pogorszenia przebiegu choroby. Posiew katu w kierunku tlenowców, beztlenowców i grzybów jest badaniem podstawowym. Trzeba także pamiętać o możliwości zakażenia toksynotwórczym szczepem *Clostridioides difficile* oraz *Campylobacter jejuni*. Na szczególną uwagę zasługuje zakażenie *Yersinia enterocolitica*. Często towarzyszy mu odczyn zapalny jelita w okolicy krętniczo-kątniczej z bólami brzucha, biegunką i limfadenopatią regionalną. Diagnostyka jersiniozy opiera się na badaniach serologicznych (przeciwciała w klasie IgM i IgG). Zakażenie cytomegalowirusem (CMV) najczęściej występuje u chorych zupośledzoną odpornością, zarówno wskutek 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 lub ocena obecności antygenu CMV w tkankach jelita grubego metodami immunohistochemicznymi. Duże trudności diagnostyczne sprawia gruźlica przewodu pokarmowego. Izolowana lokalizacja w przewodzie pokarmowym jest rzadka. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się, identyfikując materiał genetyczny prątka w bioptacie. 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 [17, 56–64].

7. Ocena gojenia śluzówkowego (*mucosal healing*) powinna, obok oceny klinicznej, stanowić ważny

parametr służący do monitorowania skuteczności terapii ChLC.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #7 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

Aktywność ChLC może wyrażać się na kilku poziomach (klinicznym, biochemicznym, śluzówkowym, histopatologicznym). Pierwszym, najbardziej widocznym i odczuwalnym przez pacjenta, jest aktywność kliniczna. Pomiar parametrów biochemicznych (CRP, morfologia, białko całkowite, albuminy) pozwala na ocenę wpływu stanu zapalnego przewodu pokarmowego na cały organizm. Określenie lokalizacji i zasięgu zmian zapalnych odbywa się za pomocą badań radiologicznych i endoskopowych. Ocena wygojenia zmian śluzówkowych jest możliwa bezpośrednio za pomocą badań endoskopowych lub pośrednio za pomocą kalprotektyny. Badanie histopatologiczne pozwala na ocenę zapalenia na poziomie mikroskopowym [65, 66].

Analogicznie na tych samych poziomach można oceniać stopień osiąganej remisji. Konsensus STRIDE II określa na podstawie dostępnej wiedzy, jaki stopień remisji jest pożądany w celu zminimalizowania ryzyka nawrotu ChLC, a jednocześnie zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych długotrwałego, intensywnego leczenia. Na tej podstawie określono cele leczenia ChLC, krótko-, średnio- i długoterminowe. Szczegółowo są one omówione w zaleceniach dotyczących leczenia indukcyjnego i podtrzymującego [67–71].

Główym celem leczenia pacjentów z ChLC jest zahamowanie niekorzystnego naturalnego przebiegu choroby. Kolejne zaostrzenia prowadzą do kumulacji uszkodzeń jelita, a także do wystąpienia powikłań, takich jak ropnie, przetoki, zwężenia. Z czasem trwania choroby zwiększa się liczba koniecznych interwencji chirurgicznych. Uzyskanie jedynie remisji klinicznej jest niewystarczające. Udowodniono, że osiągnięcie pełnej remisji klinicznej, biochemicznej i endoskopowej może zapobiec 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. Potwierdzono 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.

VII. Leczenie

VII.1. Zasady ogólne

Obecnie nie jest dostępne leczenie przyczynowe ChLC. Terapia opiera się na lekach modulujących aktywność układu odpornościowego w celu uzyskania remisji (leczenie indukcyjne), a następnie jej utrzymania (leczenie podtrzymujące). Leczenie zwykle jest wieloletnie, dla tego też należy je starannie zaplanować na podstawie wiedzy medycznej, a także uwzględnić, tam gdzie jest to możliwe, preferencje i plany życiowe pacjenta. Pacjent traktowany jak partner w procesie leczenia chętniej zaakceptuje często niełatwce decyzje terapeutyczne.

Leczenie ChLC powinno być spersonalizowane, czyli dostosowane do postaci klinicznej, występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu, a także sytuacji życiowej pacjenta. Generalnie terapia opiera się na strategii *step-up* (stopniowego stosowania coraz bardziej zaawansowanego leczenia w razie nieskuteczności leków pierwszego wyboru). W przypadku jednak występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu, w szczególności w przypadku ciężkiego rzutu choroby, należy zastosować agresywne leczenie, nieradko już w chwili rozpoznania (terapia *top-down* lub *accelerated step-up*).

Ważnym etapem planowania leczenia jest określenie jego celów. Są one inne dla leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego i zostaną omówione szczegółowo przy poszczególnych zaleceniach. Długofalowym celem terapii jest zahamowanie niekorzystnego naturalnego przebiegu choroby, który poprzez kolejne zaostrenia oraz utrzymywanie się aktywnego stanu zapalnego pomimo braku objawów klinicznych (remisja jedynie kliniczna) prowadzi do kumulacji uszkodzeń jelita, a także jego trwałego uszkodzenia i nieodwracalnej dysfunkcji.

Właściwe stosowanie wybranej strategii terapeutycznej wymaga stałego monitorowania skuteczności zastosowanego leczenia, a w przypadku jej pierwotnego braku lub wtórnej utraty, szybkiej modyfikacji leczenia. Szybkie rozpoczęcie skutecznej terapii zwiększa szansę na uzyskanie trwałej i głębokiej remisji. Przedłużanie niedostatecznie skutecznego leczenia jest najczęstszym błędem w terapii ChLC. Ma to szczególnie istotne znaczenie u pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Umożliwienie łatwego i szybkiego kontaktu pacjenta z lekarzem prowadzącym w przypadku braku skuteczności zastosowanego leczenia lub nawrotu objawów jest podstawą dobrej organizacji ośrodka leczącego pacjentów z ChLC.

8. Nie można jednoznacznie przewidzieć przebiegu choroby w chwili rozpoznania. Występowanie jednak czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania,

postać zwężająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita) powinno być zawsze brane pod uwagę przy planowaniu strategii postępowania terapeutycznego.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #8 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

ChLC charakteryzuje się naprzemiennym pojawianiem się okresów zaostreń i remisji. Częstość występowania zaostreń, długość remisji oraz skłonność do występowania powikłań są różne u poszczególnych chorych. Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań w dużych grupach pacjentów z ChLC pozwolity 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. Zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji i powinno być pierwszym krokiem w leczeniu ChLC. Stwierdzenie co najmniej dwóch czynników ryzyka wystąpienia 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 biologicznym [72–75].

VII.2. Leczenie indukcyjne

Leczenie indukcyjne to terapia, która rozpoczęta w chwili rozpoznania lub zaostrenia choroby ma doprowadzić do osiągnięcia remisji, utrzymywanej następnie za pomocą leczenia podtrzymującego. W niektórych sytuacjach klinicznych leczenie podtrzymujące nie jest stosowane i wówczas po okresie leczenia indukcyjnego pacjent jest obserwowany pod kątem utrzymania remisji. Leczenie indukcyjne powinno być indywidualizowane, w oparciu o ocenę ciężkości rzutu choroby, postaci klinicznej, odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Czas trwania leczenia indukcyjnego zależy od zastosowanej terapii.

Leczenie indukcyjne opiera się na farmakoterapii, jednak w wybranych przypadkach klinicznych, już na początkowym etapie pacjent może wymagać leczenia operacyjnego. Dotyczy to zwłaszcza powikłań choroby, które mogą wystąpić już w chwili rozpoznania, w trakcie leczenia indukcyjnego lub nawet być jedynymi objawami choroby (np. śródoperacyjne rozpoznanie

ChLC u pacjentów operowanych z powodu podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego). Decyzja o leczeniu operacyjnym powinna uwzględniać całkowity obraz klinicznego, efektywność dotychczasowej terapii, a także prognozowaną szansę na skuteczność dostępnego leczenia farmakologicznego lub też możliwość przeprowadzenia skutecznej, leczniczej resekcji. W przypadkach wątpliwych decyzja powinna zostać podjęta w ramach zespołu wielodyscyplinarnego.

9. Celem leczenia indukcyjnego jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #9 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
22%		33%		45%	

Celem leczenia indukcyjnego jest szybkie osiągnięcie odpowiedzi, a następnie remisji klinicznej. Mogą być one oceniane za pomocą dowolnej skali klinicznej, jednak na podstawie konsensusu STRIDE II za wystarczającą uważa się poprawę w zakresie ustąpienia bólu brzucha i biegunki (częściowa skala CDL, zwana skalą PRO2). Czynnikiem prognostycznym dobrej odpowiedzi na zastosowane leczenie jest poprawa biochemicznych wykładników stanu zapalnego (CRP). Wygojenie zmian śluzówkowych wymaga często więcej czasu i dlatego brak remisji śluzówkowej nie oznacza niepowodzenia leczenia indukcyjnego. Ocena endoskopowa nie jest rutynowo zalecana w celu oceny skuteczności leczenia indukcyjnego, a jest zarezerwowana dla przypadków wątpliwych lub w razie konieczności zmiany zastosowanej strategii leczenia (np. leczenia operacyjnego). Pośrednim wykładnikiem wygojenia zmian śluzówkowych jest zmniejszenie stężenia kalprotektyny w kale. Należy jednak pamiętać, że czas potrzebny do normalizacji stężenia kopromarkerów jest często dłuższy niż czas leczenia indukcyjnego [65–71, 76–83].

10. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu indukcyjnym w chwili rozpoznania są glikokortykosteroidy.

W postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych, należy włączyć steroidy o działaniu układowym.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #10 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
11%		89%			

W leczeniu ChLC stosuje się glikokortykosteroidy: o działaniu układowym (stosowane doustnie: prednizon i metyloprednizolon, oraz stosowane dożylnie: hydrokortyzon) oraz budezonid (charakteryzujący się dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę – metabolizowany w 85–95%, co minimalizuje działanie układowe i powoduje niewielkie ryzyko wystąpienia typowych powikłań steroidoterapii). Stosowanie budezonidu w ChLC ogranicza się do postaci łagodnej i umiarkowanej w przypadku zmian umiejscowionych w okolicy krętniczo-kątniczej i zostanie szczegółowo omówione w dalszych zaleceniach.

W pozostałych przypadkach lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym podawane doustnie (w dawce początkowej odpowiadającej 0,75 mg/kg m.c. lub 40 mg prednizonu), a w wybranych przypadkach dożylnie (np. hydrokortyzon 300–400 mg/dobę w dawkach podzielonych). Decyzja o drodze podania zależy od stanu ogólnego pacjenta. Ze względu na poważne, w tym nieodwracalne działania niepożądane steroidoterapii, leczenie należy prowadzić jak najkrócej. Terapia dawką inicjującą powinna trwać nie dłużej niż 4 tygodnie, po czym należy rozpoczęć stopniową reducję dawki aż do całkowitego odstawienia leku. Zaleca się zakończenie leczenia steroidami w ciągu 12 tygodni [84–86].

11. W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne

11a: (Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba)

lub leki biologiczne (anti-TNF, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.

11b: (Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptimalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne.

Zalecenie #11a – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
11%		11%		78%	

Zalecenie #11b – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
100%					

W przypadku steroidooporności (brak skuteczności glikokortykosteroidów) dalsze postępowanie zależy od ciężkości rzutu choroby. W przypadku aktywności łagodnej do umiarkowanej do leczenia należy dołączyć leki immunosupresyjne (tiopuryny lub metotreksat, których charakterystyka zostanie omówiona w zaleceniu 18.). W przypadku aktywności umiarkowanej do ciężkiej powinno się zastosować leki biologiczne. Przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić opóźnienie działania tiopuryn, które są najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi. Jeżeli stan ogólny pacjenta wynikający np. z długiego czasu trwania choroby lub występowania chorób współistniejących nie pozwala na kilkutygodniowe oczekiwanie na początek działania leku immunosupresyjnego, powinno się zastosować lek biologiczny już w postaci o nasileniu umiarkowanym [87–89].

W przypadku steroidozależności (glikokortykosteroidy są skuteczne, jednak redukcja dawki lub ich odstawienie powodują szybki nawrót objawów) kolejny etap leczenia powinien uwzględnić, obok postaci klinicznej, czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu, choroby współistniejące, a także skuteczność dotychczasowego leczenia. Jeżeli steroidozależność występuje u pacjenta bez dotychczasowego leczenia podtrzymującego, należy rozpocząć leczenie immunosupresyjne, zwiększając dawkę glikokortykosteroidu do najmniejszej skutecznej do czasu uzyskania efektu terapeutycznego leku immunosupresyjnego, po czym rozpocząć redukcję dawki glikokortykosteroidu. Steroidozależność u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w optymalnych dawkach, a także brak tolerancji lub działania niepożądane leków immunosupresyjnych są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia lekiem biologicznym [90–97].

Leczenie skojarzone lekiem immunosupresyjnym i anty-TNF cechuje się większą skutecznością w osiąganiu remisji niż monoterapia. W przypadku wedolizumabu i ustekinumabu nie udowodniono jednoznacznie takiej zależności.

Postępowaniem błędym jest długotrwała terapia niewielkimi dawkami glikokortykosteroidów bądź przedłużanie leczenia dawką inicującą, mimo braku remisji klinicznej. Na każdym etapie terapii należy rozważyć leczenie chirurgiczne, zwłaszcza w przypadku zmian ograniczonych do krótkiego odcinka jelita i/lub wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia, ropnie).

12. Lekiem biologicznym pierwszego wyboru mogą być zarówno leki anty-TNF (infliksymb, adalimumab), jak i wedolizumab lub ustekinumab. Przy wyborze preparatu należy brać pod uwagę profil kliniczny pacjenta.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #12 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowa akceptacja	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Obecnie w Polsce do leczenia ChLC zarejestrowane są następujące leki biologiczne: infliksymb, adalimumab, wedolizumab i ustekinumab.

Infliksymb i adalimumab są monoklonalnymi przeciwciałami anty-TNF w klasie IgG1. W licznych badaniach udowodniono ich skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji pacjentów z ChLC [98–101]. Infliksymb podaje się dożylnie w dawce 5–10 mg/kg m.c. W leczeniu indukującym remisję stosuje się 3 dawki w schemacie 0–2–6. tydzień. W terapii podtrzymującej lek podaje się co 8 tygodni. Adalimumab stosowany 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.

Infliksymb jest ludzko-mysim przeciwciałem chimerycznym o większej immunogenności niż adalimumab. Leczenie skojarzone tiopurynami i inflisksymbem zmniejsza ryzyko wystworzenia przeciwciał przeciwko lekowi biologicznemu i zwiększa skuteczność terapii. Dlatego jeśli nie ma przeciwwskazań do podawania tiopuryn, powinny być one zawsze stosowane w skojarzeniu z inflisksymbem w leczeniu indukcyjnym. Efekt chroniący tiopuryn z czasem zanika, zwiększa się natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego leczenia skojarzonego nie należy stosować przewlekle. Brak skuteczności tiopryny w leczeniu ChLC przed terapią anty-TNF nie jest przeciwwskazaniem do ich stosowania jako elementu leczenia skojarzonego.

Efekt ochronny metotreksatu jest znacznie mniejszy, dlatego lek ten nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu skojarzonym.

Podawanie glikokortykosteroidów przed każdą infuzją inflisksymbu w celu zmniejszenia ryzyka wystwarzania przeciwciał nie jest zalecane.

W przypadku adalimumabu korzystny efekt leczenia skojarzonego jest znacznie mniejszy (adalimumab jest przeciwciałem ludzkim o niewielkiej immunogenności). Stwierdzono jednak, że pacjenci leczeni adalimumabem w skojarzeniu z tiopurynami charakteryzowali się większym stężeniem leku oraz mniejszym ryzykiem wystwarzania przeciwciał, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania leku biologicznego.

Preparaty anty-TNF są lekami bezpiecznymi. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: reakcje nadwrażliwości na podanie leku (w tym reakcje anafilaktyczne obserwowane po podaniu inflisksymbu), za-

każenia, także oportunistyczne (grzybicze, możliwość reaktywacji gruźlicy) oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów. Według dotychczasowych badań oba preparaty cechują się podobną skutecznością w osiąganiu i podtrzymywaniu remisji. Wybór preparatu zależy przede wszystkim od preferencji pacjenta oraz od przeciwwskazań do stosowania tiopuryn w leczeniu skojarzonym (pacjenci, którzy nie mogą być leczeni tiopurynami z powodu nietolerancji lub działań niepożądanych, powinni być leczeni raczej adalimumabem).

Wedolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z integryną $\alpha 4\beta 7$, przez co blokuje migrację limfocytów do miejsca zapalenia. Stwierdzono skuteczność wedolizumabu w indukcji i podtrzymywaniu remisji ChLC. Wedolizumab w leczeniu indukcyjnym podaje się dożylnie w dawce 300 mg w schemacie 0–2–6. tydzień. W przypadku braku remisji w 10. tygodniu podaje się dodatkową dawkę indukcyjną. W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlewy dożylnie co 8 tygodni (300 mg wedolizumabu). Dostępna jest także forma podskórna wedolizumabu. Pierwsze dawki leku podaje się zawsze w postaci dożylnnej, ale już po podaniu dwóch wlewów dopuszcza się przejście na postać podskórную podawaną co 2 tygodnie w dawce 108 mg (zmiana jest możliwa także w dowolnym późniejszym momencie leczenia). Terapia wedolizumabem wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji w porównaniu z lekami anty-TNF. Nie potwierdzono także zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów, postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy – PML*) oraz innych powikłań neurologicznych [102–104].

Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym łączącym się z podjednostką p40 wspólną dla IL-12 i IL-23. Ustekinumab jest skuteczny w indukcji remisji ChLC i leczeniu podtrzymującym. Pojedyncza dawka indukcyjna podawana jest dożylnie. Leczenie podtrzymujące obejmuje dawki leku podawane podskórnie co 8 lub 12 tygodni, w zależności od oceny ryzyka ciężkiego przebiegu oraz dotychczasowego leczenia. Ustekinumab charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji wydaje się mniejsze niż w przypadku leków anty-TNF, nie stwierdzono też zwiększonego ryzyka nowotworzenia [105, 106].

Wszystkie wymienione leki biologiczne mogą być stosowane jako leki biologiczne pierwszego wyboru. Wybór preparatu powinien uwzględniać profil pacjenta [91, 96, 97, 100].

Leki anty-TNF, zwalszcza infliksymab, preferowane są w przypadku ciężkiego zaostrenia, w postaci przetokowej, przy obecności objawów pozajelitowych. Charakteryzują się jednak największym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Wedolizumab jest preferowany w przypadku występowania zmian zapalnych w jelicie grubym. Charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i dla tego powinien być stosowany u pacjentów w starszym wieku i z chorobami współistniejącymi.

Przed rozpoczęciem leczenia lekami biologicznymi należy wykluczyć przeciwwskazania do takiej terapii. Obejmują one ropnie wewnętrzbrzuszne oraz niezdrenowane ropnie okołoodbytowe, zakażenia latentne, niedawno rozpoznaną chorobę nowotworową. Zaleca się co najmniej 2-letni odstęp od zakończonego sukcesem leczenia onkologicznego, a 5-letni w przypadku nowotworów o większym ryzyku późnych wznowów i/lub przerzutów (rak piersi, nerki, czerniak). Pacjentom z wywiadem chorób nowotworowych zaleca się ponadto wybór leku o udowodnionym mniejszym ryzyku onkologicznym (ustekinumab, wedolizumab). Wykluczenie zakażeń latentnych dotyczy gruźlicy (test IGRA oraz RTG klatki piersiowej), wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B (antygien HBs, przeciwciała anty-HBc-total, u osób zaszczepionych stężenie przeciwciał anty-HBs), WZW typu C (przeciwciała anty-HCV) oraz HIV (test Combo).

13. Infliksymab i adalimumab cechują się podobną skutecznością w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. W świetle aktualnej wiedzy skuteczność i bezpieczeństwo leków anty-TNF biopodobnych nie różnią się istotnie od leków oryginalnych.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #13 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	89%

Leki biopodobne to leki biologiczne podobne do zatwierdzonego leku biologicznego, które nie wykazują istotnych różnic w skuteczności, bezpieczeństwie i właściwościach fizykochemicznych, dla których udowodniono porównywalne z lekiem oryginalnym skuteczność i bezpieczeństwo dla przynajmniej jednego zarejestrowanego wskazania. Obecnie na rynku dostępne są leki biopodobne do infliksymabu i adalimumabu. Wprowadzenie leków biopodobnych przyczyniło się do znacznego spadku ceny leków biologicznych. W świetle dostępnych badań zamiana leku oryginalnego na biopodobny nie wiąże się ze zwiększoną ryzykiem utraty skuteczności leczenia czy wystąpienia działań niepożądanych. Decyzja taka powinna jednak zawsze zostać omówiona z pacjentem i być podjęta po uzyskaniu jego zgody [90, 91, 107–117].

14. W przypadku pierwotnego braku skuteczności leku biologicznego należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #14 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			11%	44%	45%

Brak skuteczności leku biologicznego pierwszej linii wymaga ponownej, wnikliwej oceny innych niż zaostrzenie ChLC przyczyn zgłaszanych dolegliwości oraz wykluczenia powikłań ChLC (ropni, zwężeń, przetok). Całkowity brak odpowiedzi na leczenie, zarówno klinicznej, jak i w badaniach dodatkowych (zwłaszcza obniżenia biochemicznych wykładników stanu zapalnego – CRP) jest wskazaniem do zmiany leku biologicznego na lek o innym mechanizmie działania.

W przypadku uzyskania odpowiedzi klinicznej (popartej poprawą obiektywnych wykładników stanu zapalnego – biochemicznych, radiologicznych czy endoskopowych), ale bez remisji pomimo pełnego leczenia indukcyjnego, należy rozważyć intensyfikację dawki (optymalnie na podstawie stężenia leku i przeciwciał) lub przedłużenie leczenia indukcyjnego [118–127].

Więcej o wykorzystaniu oznaczenia stężenia leku i przeciwciał w zaleceniu 20.

VII.3. Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące to terapia, która ma zapewnić utrzymanie osiągniętego za pomocą leczenia indukcyjnego stanu remisji. Jest to leczenie długotrwałe, często wieloletnie, dlatego jednym z podstawowych kryteriów przy jego wyborze jest profil bezpieczeństwa stosowanego leku. Podstawowymi preparatami są leki immunosupresywne oraz leki biologiczne. Glikokortykosteroidy nie powinny być stosowane w leczeniu podtrzymującym.

15. Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez glikokortykosteroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #15 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			11%	89%	

Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji klinicznej, endoskopowej oraz powrót jakości życia do stanu sprzed choroby.

Remisję endoskopową rozumie się jako ≤ 2 pkt w skali SES-CD lub < 3 pkt w skali CDEIS oraz brak owrzodzeń. W monitorowaniu leczenia nie zaleca się rutynowego wykonywania badań endoskopowych. Stężenie kalprotektyny dobrze koreluje z występowaniem zmian endoskopowych i dlatego jest ona wystarczającym markerem remisji endoskopowej. Badania radiologiczne mogą być pomocne w ocenie ustąpienia stanu zapalnego, prawidłowy wynik badania radiologicznego nie jest jednak celem leczenia.

Remisja histologiczna, czyli ustąpienie nawet mikroskopowych cech stanu zapalnego, nie jest celem leczenia ChLC. Dążenie do normalizacji obrazu mikroskopowego wiązałoby się z koniecznością intensywnego, długotrwałego leczenia, najczęściej za pomocą leków biologicznych u większości pacjentów. Choć wykazano, że osiągnięcie remisji histologicznej wiąże się z mniejszym ryzykiem kolejnego zaostrzenia, to wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych intensywnego leczenia, jak również wtórnej utraty skuteczności przeważają nad potencjalnymi korzyściami stosowania terapii biologicznej u wszystkich chorych [65, 66, 73–75, 85, 87–89].

16. Zastosowanie leczenia podtrzymującego powinno być uzależnione od oceny ryzyka nawrotu ChLC.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #16 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta:					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			11%	67%	22%

U pacjentów z łagodną postacią choroby, zwłaszcza w lokalizacji krętniczo-kątniczej, krótkim wywiadem oraz bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu, jeśli remisję uzyskano szybko, można nie rozpoczęć leczenia podtrzymującego. U takich pacjentów należy monitorować objawy kliniczne, stężenie kalprotektyny oraz obraz radiologiczny.

Kolejne zaostrzenie jest wskazaniem do włączenia terapii podtrzymującej oraz ponownej indukcji remisji za pomocą glikokortykosteroidów [73, 74, 85, 128].

17. Glikokortykosteroidy (zarówno budezonid, jak i glikokortykosteroidy o działaniu układowym) nie powinny być stosowane w leczeniu podtrzymującym.

17a: (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).

Nie ma dobrych dowodów na przydatność mesalazyny w terapii ChLC.

17b: (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #17a – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
100%					

100%

Zaleczenie #17b – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
22% 45% 33%					

22% 45% 33%

Glikokortykosteroidy są podstawowymi lekami w indukcji remisji ChLC. Nie udowodniono jednak skuteczności glikokortykosteroidów, zarówno o działaniu układowym, jak i budezonidu, w leczeniu podtrzymującym [128–134]. Ze względu na liczne i poważne działania niepożądane ich stosowanie należy ograniczyć do niezbędnego minimum. Każda steroidoterapia powyżej 3 miesięcy powinna skłonić do weryfikacji dotychczasowego planu leczenia oraz rozważenia innych opcji terapeutycznych – rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego, biologicznego, rozważenia leczenia operacyjnego.

Mesalazyna jest lekiem powszechnie stosowanym w terapii ChLC w postaci łagodnej i umiarkowanej. W wielu krajach, w tym Polsce, takie leczenie jest stosowane u więcej niż połowy pacjentów [135, 136]. Na podstawie dostępnych licznych badań klinicznych oraz metaanaliz nie stwierdzono jednak korzystnego efektu mesalazyny w postaci doustnej, zarówno w indukcji remisji, jak i leczeniu podtrzymującym ChLC, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych [137–149]. Wprawdzie pojedyncze badania sugerowały niewielką przewagę mesalazyny nad placebo [142, 148], wyników tych jednak nie udało się potwierdzić w innych badaniach i metaanalizach. Nie ma wystarczających danych na temat miejscowego stosowania mesalazyny w ChLC. Na podstawie tych danych opublikowane w ostatnich latach zalecenia towarzystw naukowych nie zalecają stosowania mesalazyny w terapii ChLC.

Oprócz potencjalnego efektu przeciwzapalnego, stosowanie mesalazyny może być uzasadnione efektem chemoprewencyjnym. Z tego powodu należy rozważyć stosowanie tego leku u pacjentów z ChLC o lokalizacji w jelicie grubym.

18. Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą glikokortykosteroidów, w leczeniu podtrzymującym zalecane są leki immunosupresyjne: tiopuryny lub metotreksat.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #18 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
akceptacji					

56%

44%

Podstawowymi lekami w leczeniu podtrzymującym, jeżeli remisję osiągnięto za pomocą glikokortykosteroidów, są leki immunosupresyjne. W przypadku występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu należy rozważyć leczenie lekami biologicznymi.

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.). Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa obu tych leków są porównywalne [85, 150–157].

Metabolizm tiopuryn zależy od aktywności kilku enzymów, w tym metylotransferazy tiopuryn (TPMT). Pomiar aktywności TPMT przed rozpoczęciem leczenia jest pomocny w wyselekcjonowaniu pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (niska aktywność TPMT).

Do najczęstszych działań niepożądanych tiopuryn należą: supresja szpiku kostnego (najczęściej odwrocalna, dawkozależna, objawiająca się w pierwszej kolejności leukopenią), uszkodzenie wątroby, nerek, ostre zapalenie trzustki. Większe jest też ryzyko wystąpienia infekcji, w tym oportunistycznych oraz nowotworów (raka szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry oraz nowotworów układu chłonnego). Jednym z nich jest chłoniak w przebiegu nowo rozpoznanego zakażenia wirusem EBV (*Epsteina-Barr virus*) rozwijający się u młodych mężczyzn. Z tego powodu mężczyznom poniżej 30. roku życia, EBV-seronegatywnym zaleca się inne niż tiopuryny leki immunosupresyjne (metotreksat, leki biologiczne). Wszyscy pacjenci leczeni tiopurynami powinni być pod opieką dermatologa, a kobiety uczestniczyć w programie badań przesiewowych raka szyjki macicy. Leczenie tiopurynami wymaga stałego monitorowania morfologii krwi obwodowej, aktywności aminotransferaz i funkcji nerek (co 2 tygodnie w pierwszych 2 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące). Łagodna leukopenia (liczba białych krwinek powyżej 3,5 tys./ μ 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 (poniżej

2,5 tys., z limfocytopenią < 1 tys.) – odstawienie leku. Wzrost aktywności aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy wymaga obserwacji i ewentualnej modyfikacji dawki leku, natomiast 5-krotny wzrost powyżej górnej granicy normy – odstawienia leku. Skuteczność leczenia tiopurynami można ocenić po co najmniej 6 tygodniach stosowania stabilnej dawki leku. Optymalny efekt leczniczy osiąga się po 12 tygodniach terapii. Dlatego tiopuryny nie powinny być stosowane w monoterapii w indukcji remisji ChLC.

Leczenie tiopurynami można monitorować poprzez oznaczenie stężenia 6-tioguaniny (6TG) i 6-metylomerkaptopuryny (6MMP) w erytrocytach. Pomiaru należy dokonywać nie wcześniej niż 3 miesiące od rozpoczęcia terapii. Oznaczenie stężenia 6TG, która jest aktywnym metabolitem tiopuryn, jest szczególnie użyteczne w przypadku nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych (docelowe stężenie 6TG wynosi 230–400 pmol/8 × 10⁸ erytrocytów). Brak efektu terapeutycznego przy zmniejszonym stężeniu 6TG sugeruje konieczność zwiększenia dawki leku, z kolei duże stężenie 6TG 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 oznaczania stężenia tego metabolitu są jednak nieliczne.

Podwyższone stężenie 6MMP wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza hepatotoksyczności (graniczne stężenie 5000 pmol/8 × 10⁸ erytrocytów).

Monitorowanie leczenia tiopurynami za pomocą 6TG i 6MMP nie zwalnia z konieczności wykonywania kontrolnych badań biochemicznych, wg schematu przedstawionego powyżej.

U części pacjentów głównym szlakiem metabolizmu tiopuryn jest metylacja. Grupa ta charakteryzuje się niskim stężeniem 6TG, a wysokim 6MMP. Powoduje to niską skuteczność tiopuryn oraz wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dopuszczalnym postępowaniem jest dołączenie do leczenia allopurinolu (100 mg/dobę) oraz redukcja dawki tiopuryn do 25% dawki stosowanej pod kontrolą badań laboratoryjnych.

W przypadku nietolerancji tiopuryn alternatywnym lekiem immunosupresyjnym jest metotreksat (w dawce 25 mg podskórnie raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie 15 mg podskórnie lub ewentualnie doustnie). Potwierdzono skuteczność metotreksatu w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym ChLC [88, 158, 159]. Skuteczność tiopuryn i metotreksatu jest porównywalna. W przypadku braku skuteczności tiopuryn należy jednak zastosować leki biologiczne, ponieważ szansa na uzyskanie w takiej sytuacji remisji za pomo-

cą metotreksatu jest niewielka, opóźnia się natomiast rozpoczęcie skutecznej terapii. Wskazaniem do zastosowania metotreksatu jest nietolerancja lub przeciwskażania do stosowania tiopuryn.

W trakcie leczenia metotreksatem należy monitorować morfologię krwi obwodowej oraz aktywność aminotransferaz (wzrost 2-krotnie powyżej górnej granicy normy jest wskazaniem do zaprzestania leczenia do czasu normalizacji). W trakcie terapii metotreksatem wskazana jest suplementacja kwasem foliowym (1 mg codziennie lub 5 mg raz w tygodniu 1–2 dni po podaniu dawki metotreksatu) [160, 161]. Metotreksat jest lekiem teratogennym i nie powinien być stosowany u pacjentów planujących potomstwo (zarówno kobiet, jak i mężczyzn). Antykoncepcja jest zalecana w trakcie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Terapia metotreksatem nie wiąże się ze zwiększoną ryzykiem wystąpienia nowotworów.

19. Jeżeli remisję kliniczną uzyskano za pomocą leków biologicznych, leki te powinny być stosowane w terapii podtrzymującej.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #19 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowo akceptacja	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					100%

Leczenie podtrzymujące stanowi kontynuację leczenia indukcyjnego. Lek biologiczny używany do uzyskania remisji powinien być stosowany w leczeniu podtrzymującym [90, 102, 105, 162]. Dopuszczalnym postępowaniem jest zmiana drogi podania leku z dożylnej (stosowanej w leczeniu indukcyjnym) na podskórную (stosowaną w leczeniu podtrzymującym). Zmiana taka jest możliwa w przypadku leczenia wedolizumabem. Ustekinumab zawsze podawany jest w postaci dożylnej w pierwszej dawce, natomiast w kolejnych podskórnie.

20. Leczenie podtrzymujące oparte na monitorowaniu aktywności zapalnej (kalprotektyna) oraz farmakokinetyki leku (stężenie leku oraz przeciwciał neutralizujących) może poprawić skuteczność leczenia.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #20 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowo akceptacja	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
					56% 44%

Skuteczne leczenie podtrzymujące powinno zapewnić długotrwałą remisję. Ocena skuteczności leczenia jedynie na podstawie objawów klinicznych jest w świetle aktualnej wiedzy niewystarczająca. Jak wspomniano powyżej, celem leczenia podtrzymującego jest także ograniczenie, a optymalnie – całkowite wygaszenie miejscowego stanu zapalnego [81, 82, 99, 163]. Rutowana ocena endoskopowa skuteczności terapii nie jest zalecana (wyjątek stanowi ocena endoskopowa po operacji resekcjnej).

Oznaczenie kalprotektyny w kale, pomimo swoich ograniczeń, jest dobrą metodą pośrednią oceny gojenia śluzówkowego [164, 165]. W monitorowaniu leczenia przydatne jest szczególnie obserwowanie trendu, nie wartości bezwzględnej pojedynczego pomiaru. Wzrost stężenia kalprotektyny może wyprzedzać wystąpienie objawów klinicznych u pacjenta będącego w remisji [77, 166]. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych oznaczenie stężenia kalprotektyny jest pomocne w różnicowaniu zaostrenia choroby od innych niż zaostrenie przyczyn objawów [38, 40, 167]. Dlatego okresowe oznaczanie stężenia kalprotektyny u pacjentów pozostających w remisji w trakcie leczenia podtrzymującego oraz w chwili wystąpienia objawów zaostrenia może poprawić skuteczność leczenia. Częstość oznaczenia kalprotektyny u pacjentów bez objawów powinna uwzględniać dotychczasowy przebieg choroby. Przykładowo u pacjentów bez czynników ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu, w stabilnej remisji badanie powinno być wykonywane co 6–12 miesięcy.

Uzyskanie i utrzymanie terapeutycznego stężenia leku biologicznego zwiększa szansę na uzyskanie i długotrwałe utrzymanie remisji klinicznej i endoskopowej [168–171]. Główną przyczyną wtórnej utraty skuteczności leków biologicznych jest wytworzenie przeciwiał neutralizujących, chociaż ważną rolę odgrywają także mechanizmy nieimmunologiczne. Oznaczenie stężenia leku oraz przeciwiał jest pomocne w ocenie przyczyny oraz ustaleniu dalszego postępowania w przypadku wtórnej utraty skuteczności leczenia [118–120, 172]. Stwierdzenie niskiego stężenia leku oraz braku przeciwiał jest wskazaniem do intensyfikacji dawkowania. Niskie stężenie leku oraz obecność przeciwiał sugeruje konieczność rozpoczęcia lub optymalizacji leczenia immunosupresyjnego i/lub intensyfikacji dawkowania leku biologicznego. Z kolei stwierdzenie prawidłowego stężenia leku może wskazywać na konieczność jego zmiany na lek biologiczny o innym mechanizmie działania.

W przypadku infliksymabu intensyfikacja terapii jest możliwa zarówno poprzez zwiększenie typowej dawki 5 mg/kg m.c. podawanej co 8 tygodni, do dawki 10 mg/

kg m.c. podawanej jak dotychczas, jak również poprzez podawanie dotychczasowej dawki 5 mg/kg m.c. w krótkich, 4-tygodniowych odstępach. Dane porównujące obie strategie są nieliczne, pokazują jednak niewielką przewagę pierwszej z nich [122]. W pojedynczych przypadkach konieczne może być zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie. Leczenie należy wówczas prowadzić w oparciu o monitorowanie stężenia leku. W przypadku adalimumabu intensyfikacja terapii odbywa się poprzez skrócenie odstępów pomiędzy dawkami z 2 do 1 tygodnia.

Zastosowanie strategii monitorowania stężenia leku i przeciwiał u wszystkich pacjentów, w tym będących w remisji, i optymalizacji dawki leku biologicznego na tej podstawie (tzw. strategia proaktywna) było przedmiotem nielicznych badań [173, 174]. Stwierdzono, że taka strategia jest kosztowo-efektywna, nie spowodowała jednak zwiększenia odsetka pacjentów pozostających w remisji, mniejsza była w tej grupie liczba zastrzeżeń. Obecnie strategia ta jest zalecana w przypadku wybranych pacjentów.

21. W przypadku nawrotu choroby podczas leczenia podtrzymującego należy rozważyć inne niż zaostrenie przyczyny objawów.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #21 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie

33% 67%

Wystąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego w trakcie leczenia podtrzymującego może być związane z progresją choroby podstawowej, jej powikłaniami, a także z innymi niż ChLC przyczynami objawów klinicznych (np. infekcja, w tym drobnoustrojami oportunistycznymi, zaburzenia czynnościowe). Dlatego też w przypadku nawrotu objawów klinicznych, przed intensyfikacją lub zmianą dotychczasowego leczenia, należy zawsze wykluczyć inne przyczyny zaostrenia, wykonując badania laboratoryjne, obrazowe i bakteriologiczne. Wśród markerów stanu zapalnego szczególnie przydatne jest oznaczenie kalprotektyny w kale. W przypadkach wątpliwych konieczna jest weryfikacja endoskopowa [17, 56–59, 61–64].

22. W przypadku wtórnej utraty skuteczności leczenia podtrzymującego należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dotychczasowego leczenia, ewentualnie zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Ponowne leczenie in-

dukcyjne powinno być oparte na zasadach ogólnych.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zaleczenie #22 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
100%					

Wtórna utrata skuteczności terapii to wystąpienie zastrżenia w trakcie dotychczas skutecznego leczenia podtrzymującego. Wtórna utratę skuteczności można rozpoznać jedynie po wykluczeniu innych niż zastrzenie przyczyn objawów klinicznych. Przyczyną tego zjawiska może być progresja choroby lub inne mechanizmy wpływające na stężenie leku lub jego skuteczność. Należą do nich m.in. wytworzenie przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko lekowi biologicznemu lub pozaimmunologiczne przyczyny zwiększonej eliminacji leku (zarówno immunosupresyjnego, jak i biologicznego).

Stwierdzenie wtórnej utraty skuteczności oznacza niepowodzenie dotychczasowej terapii i wymaga optymalizacji dawki dotychczas stosowanego leku lub jego zmiany [84–97, 100].

W przypadku stosowania leków immunosupresyjnych pomocne jest oznaczanie metabolitów tiopuryn – 6-tioguaniny i 6-metylmerkaptopuryny. Zasady oznaczania metabolitów i optymalizacji dawki tiopuryn omówiono powyżej. Do czasu uzyskania efektu terapeutycznego zoptymalizowanej dawki może być wskazane zastosowanie glikokortykosteroidów.

W przypadku leków biologicznych w podjęciu optymalnej decyzji pomocne jest oznaczenie stężenia leku (*trough level* – stężenie leku tuż przed podaniem kolejnej dawki) oraz przeciwciał neutralizujących lek. Skuteczność takiego postępowania jest najlepiej udokumentowana dla leków anty-TNF i została omówiona szczegółowo w zaleceniu 20. W terapii wedolizumabem i ustekinumabem decyzję o intensyfikacji leczenia podejmuje się na podstawie kryteriów klinicznych, a polega ona na skróceniu odstępu pomiędzy dawkami (z 8 do 4 tygodni w przypadku wedolizumabu i z 12 do 8 tygodni w przypadku ustekinumabu).

Zmiana leku biologicznego na inny oznacza rozpoczęcie leczenia indukcyjnego, które powinno być prowadzone na zasadach przedstawionych w dziale dotyczącym leczenia indukcyjnego.

23. Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia lekami biologicznymi. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, z nieskutecznością bądź nietolerancją leków immunosupre-

syjnych należy rozważyć przewlekłe prowadzenie terapii.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #23 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
22%					78%

Na podstawie dostępnych badań nie można jednoznacznie określić optymalnego czasu leczenia podtrzymującego lekami zarówno immunosupresyjnymi, jak i biologicznymi. Ryzyko nawrotu choroby jest większe u pacjentów z ciężką postacią choroby, jej powikłaniami, nasilonymi objawami pozajelitowymi, u których do osiągnięcia remisji konieczna była terapia drugiej i kolejnych linii, intensyfikacja leczenia podtrzymującego lub leczenie operacyjne [175–186]. W takich przypadkach zaleca się długotrwałe prowadzenie leczenia podtrzymującego, aż do utraty jego skuteczności. Należy także wziąć pod uwagę ryzyko progresji choroby oraz pogłębienia niepełnosprawności w razie ponownego zastrzenia choroby.

Nie zaleca się leczenia epizodycznego, czyli okresowego leczenia lekiem biologicznym i odstawiania go po osiągnięciu remisji lub krótkotrwałym leczeniu podtrzymującym, pomimo dużego ryzyka powtórnego zastrzenia. Takie postępowanie nie może zmienić naturalnego przebiegu choroby i zapobiec powikłaniom w przyszłość, zwiększa natomiast ryzyko utraty skuteczności stosowanej terapii.

W przypadku przewlekłego stosowania leczenia podtrzymującego należy nie rzadziej niż co 12 miesięcy ocenić zasadność dalszej terapii, biorąc pod uwagę jej skuteczność, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ocena bezpieczeństwa powinna obejmować wykluczanie infekcji latentnych (jak przed leczeniem indukcyjnym), badania przesiewowe w kierunku chorób nowotworowych (związanych i niezwiązanych z przewodem pokarmowym) wg aktualnych wytycznych.

Po zakończeniu leczenia podtrzymującego należy monitorować utrzymanie remisji za pomocą powtarzanych badań biochemicalnych (morfologia, CRP, kalprotektyna) nie rzadziej niż co 3 miesiące [187]. W razie wątpliwości może być wskazane wykonanie badań radiologicznych i/lub endoskopowych.

VIII. Odmienności w leczeniu w zależności od lokalizacji i fenotypu zmian chorobowych

VIII.1. Lokalizacja krętniczo-kątnicza

Lokalizacja zmian zapalnych w okolicy krętniczo-kątniczej jest jedną z najczęstszych. Objawy kliniczne

tej postaci są najbardziej kojarzone z ChLC, dlatego też ta postać bywa nazywana „klasyczną”. Zmiany zapalne są najczęściej ograniczone, bez zajęcia innych odcinków przewodu pokarmowego. Ze względu na często występujące objawy podniedrożności lub niedrożności większa w tej postaci jest rola leczenia operacyjnego.

24. W leczeniu indukującym remisję, w postaci o aktywności łagodnej do umiarkowanej należy zastosować budezonid.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #24 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja poparcie	6 – cał- kowite poparcie
				11%	89%

Budezonid jest lekiem pierwszego wyboru w zastrzeniu ChLC o lokalizacji w jelcie krętym i/lub okrężnicy wstępującej oraz łagodnej lub umiarkowanej aktywności choroby. Charakteryzuje się silnym miejscowym działaniem przeciwzapalnym ze względu na wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego oraz zastosowanie w postaci kapsułek uwalniających substancję czynną w zależności od pH w jelcie krętym i wstępniczy (kapsułki CIR, *controlled ileal release*). Cechuje się dużym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę (ok. 90% leku jest wówczas metabolizowane). Powoduje to rzadsze niż w przypadku glikokortykostroidów systemowych występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych [143, 188–190].

Skuteczność leczenia budezonidem w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni w indukcji remisji ChLC o lokalizacji krętniczo-kątniczej i aktywności łagodnej do umiarkowanej potwierdzono w trzech badaniach z randomizacją (379 pacjentów). Trzeba jednak zaznaczyć, że budezonid CIR powodował gorszy efekt terapeutyczny w zastrzeniu ChLC o aktywności umiarkowanie ciężkiej oraz gdy zmiany zapalne zlokalizowane były także poza jelitem krętym lub okrężnicą wstępującą [143, 191]. Zastosowanie budezonidu w jednorazowej dawce dobowej 9 mg było tak samo skuteczne jak w trzech dawkach po 3 mg w ciągu doby [189, 192]. Budezonid w kapsułkach CIR może być zażywany niezależnie od spożycia posiłku [193]. Podobnie jak każdy steroid, budezonid jest lekiem stosowanym do indukcji remisji ChLC, a nie do jej podtrzymania. Stosowanie budezonidu dłużej niż 4–6 miesięcy nie znajduje uzasadnienia [194]. Powinien być stosowany w dawce początkowej 9 mg/dobę, która jest następnie stopniowo redukowana przez 4–8 tygodni [17]. Dopuszcza się także zakończenie leczenia od razu, bez stopniowej redukcji dawki.

W świetle wyników dostępnych badań nie ma dowodów na skuteczność mesalażyny w lokalizacji krętniczo-kątniczej ChLC, niezależnie od aktywności choroby [17, 18, 153, 195, 196].

Pomimo licznych badań dotyczących cyprofloksacyny, metronidazolu i antybiotyków przeciwprätkowych, brakuje także dowodów na skuteczność tych antybiotyków w indukcji lub podtrzymaniu remisji w ChLC o lokalizacji krętniczo-kątniczej. Są one wskazane przy współistnieniu zakażenia lub powikłań septycznych na zasadach ogólnych [16–18, 197, 198]. W ostatnich latach ukazało się z kolei wiele prac na temat roli ryfaksyminy w leczeniu ChLC. Stwierdzono w nich korzystny wpływ, zwłaszcza w zmniejszaniu niektórych objawów choroby, i dlatego może być ona stosowana jako leczenie dodatkowe.

W ChLC o lokalizacji krętniczo-kątniczej rola leczenia chirurgicznego jest większa niż w przypadku innych lokalizacji zmian zapalnych. Leczenie chirurgiczne zostało omówione w zaleceniu 29.

VIII.2. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego

25. Inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru w przypadku zmian w przesyku, żołądku lub dwunastnicy. W chorobie o aktywności łagodnej mogą być stosowane w monoterapii, a w przypadku aktywności umiarkowanej lub ciężkiej – w połączeniu ze steroidami o działaniu systemowym, lekami immunosupresyjnymi i/lub biologicznymi (zwłaszcza anty-TNF) na ogólnych zasadach.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #25 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja poparcie	6 – cał- kowite poparcie
				44%	56%

Choroba Leśniowskiego-Crohna z lokalizacją zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego (GOPP) jest postacią trudną zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i terapeutycznym [199–201].

U każdego pacjenta z rozpoznaną ChLC, u którego stwierdza się obecność niespecyficznych zmian zapalnych w przesyku, żołądku lub dwunastnicy, należy podejrzewać manifestację choroby podstawowej. 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 młodej osoby, powinno

także budzić podejrzenie ChLC. W każdym przypadku wskazana jest diagnostyka różnicowa, zwłaszcza procesu rozrostowego, zakażeń wirusowych (CMV, HSV, HIV), sarkoidozy i gruźlicy.

Szacuje się, że zmiany w GOPP występują u 13,1% chorych w przebiegu ChLC, a u 6,5% są obecne w momencie rozpoznania. Wartość ta jest najpewniej niedoszacowana, ponieważ u pacjentów bez objawów nie wykonuje się rutynowo ezofagogastroduodenoskopii (EGD). Stwierdzono, że płeć męska, rozpoznanie ChLC poniżej 16. roku życia i palenie papierosów są czynnikami predykcyjnymi zmian w GOPP. Ponadto taka lokalizacja choroby nie wiąże się z jej gorszym przebiegiem [202, 203].

VIII.2.1. Przełyk

Zmiany w przełyku występują u 3,3% do 6,8% pacjentów z objawami ChLC [204]. U 95% z nich współistnieją aktywne zmiany w jelicie, a u ok. 33% owrzodzenia w jamie ustnej [205]. Znane są także opisy przypadków izolowanych zmian w przełyku w przebiegu ChLC. Do najczęściej występujących objawów ChLC w przełyku należą: dysfagia (54%), odynofagia (33%) i ból w nadbrzuszu (33%), poza tym zgaga, regurgitacje, ból w klatce piersiowej. Najczęstszymi powikłaniami są: zwężenie (17%), przetoka i perforacja przełyku.

Nie ma typowych dla ChLC zmian endoskopowych w przełyku, ale najczęściej opisuje się występowanie rozsianych nadżerek lub owrzodzeń z tendencją do ich podłużnego ułożenia, zwężeń i przetok, a rzadziej rumienia, kruchości, granulowania i brukowania błony śluzowej czy pseudopolipów [202]. Najrzadziej zmiany dotyczą górnej części przełyku (4%) [199].

VIII.2.2. Żołądek i dwunastnica

Zmiany żołądkowo-dwunastnicze występują głównie w antrum, odźwierniku oraz proksymalnej części dwunastnicy i dotyczą od 0,5% do 4% pacjentów z ChLC, natomiast izolowane zajęcie żołądka i dwunastnicy jest bardzo rzadkie (0,07% chorych z ChLC). Wśród objawów wymienia się: ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty, niedożywienie, gorączkę, rzadziej niedokrwistość z niedoboru żelaza lub krwawienie. Przebieg może być bezobjawowy. Pojawienie się wymiotów popośiłkowych, wcześniejszej pełności i utraty masy ciała sugeruje powstanie zwężenia [199]. Zwężenie w okolicy odźwiernika może dawać w obrazie radiologicznym objaw „rogu barana” lub „pseudo-Billroth I”. Powstanie przetok jest rzadkie i wiąże się zwykle ze zmianami zapalnymi toczącymi się w poprzecznicy lub okolicy krętniczo-kątnej, a przetoki pierwotnie powstające w wyniku zmian w żołądku i dwunastnicy mogą mieć ujście na skórze powłok jamy brzusznej. Stwierdzono, że u około 25%

chorych współwystępuje zakażenie *Helicobacter pylori* [206]. U osób z ChLC i objawami z GOPP wskazane jest jego poszukiwanie i eradykacja [17].

Chociaż nie ma typowych zmian endoskopowych, to na manifestację ChLC w żołądku wskazują zwłaszcza obrzęknięte fałdy podłużne poprzecinane linijnymi bruzdami lub nadżerkami (*bamboo-joint-like appearance*), rozsiane nadżerki w okolicy okołoodźwiernikowej oraz owrzodzenia, szczególnie podłużne przy braku infekcji *H. pylori*. Na manifestację ChLC w dwunastnicy wskazuje natomiast obecność podłużnych i nieregularnych nadżerek i owrzodzeń, karbowanie fałdów (*notch-like appearance*), uniesione granulowane lub drobnoguzkowe zmiany, zwłaszcza podłużne ułożone (*Buddhist rosary-like protruding lesions*). W badaniu histopatologicznym wycinków ze zmian w GOPP typowe dla ChLC są jedynie ziarniniaki nieserowiące znajdowane z różną częstością (do 25% w przypadku zmian w przełyku, od 7% do 48,7% w żołądku, do 49% w dwunastnicy) [202, 207].

VIII.2.3. Leczenie

Ze względu na brak badań z randomizacją leczenie ChLC o lokalizacji w GOPP opiera się głównie na doświadczeniach klinicznych i zaleceniach grup ekspertów.

Zastosowanie IPP powodujących zmniejszenie objawów jest farmakoterapią pierwszej linii. W przypadku ChLC o łagodnym przebiegu i łagodnym nasileniu zmian z GOPP można rozważyć monoterapię IPP. Glikokortykosteroidy stanowią leczenie drugiej linii (w przypadku zmian z przełyku opcją terapeutyczną jest także budezomid stosowany miejscowo), a tiopuryny i infliksimab – trzeciej linii. U chorych z objawowym zwężeniem w GOPP przed leczeniem farmakologicznym należy rozważyć balonowe rozszerzanie zwężenia [17, 199, 208].

26. W przypadku objawowego zwężenia przełyku, odźwiernika lub dwunastnicy można rozważyć rozszerzanie endoskopowe, a leczenie chirurgiczne wskazane jest w przypadku nieskuteczności innych form terapii.

(Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #26 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowa akceptacja	4 – czcielata akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				67%	33%

Zwężenia w przebiegu ChLC mogą powstać w przełyku (głównie z częścią środkową), żołądku (zwłaszcza w odźwierniku i okolicy odźwiernika) lub dwunastnicy. W przypadku objawowych zwężień grupy ekspertów

(ECCO, BSG) zgodnie zalecają rozważyć w pierwszej kolejności balonowe rozszerzanie zwężenia (często wymagane powtarzane zabiegi), a następnie kontynuować leczenie farmakologiczne (leki immunosupresyjne, anty-TNF- α).

Krótkie (< 4 cm) zwężenia odźwiernika i dwunastnicy z powodzeniem (przy 1–2% ryzyku perforacji) mogą być rozszerzane balonowo. Zwykle jednak występują nawroty objawów zwężenia i potrzeba kilku sesji dylatacji, żeby uzyskać skuteczność i uniknąć leczenia chirurgicznego. Brak nawrotu i konieczności kolejnej interwencji w pierwszym miesiącu po dylatacji jest głównym predyktorem jej skuteczności długoterminowej [199, 204].

Leczenie chirurgiczne zwężeń GOPP w przebiegu ChLC rozważa się w przypadku nieskuteczności innych form terapii. Stwierdzono, że jest ono związane z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych i dłuższym czasem hospitalizacji niż leczenie chirurgiczne innych lokalizacji ChLC [203].

Leczenie chirurgiczne powinno być poprzedzone dokładną oceną aktywności choroby także w innych odcinkach przewodu pokarmowego. W przypadku zwężeń GOPP może ono obejmować wytworzenie zespolenia omijającego, zabiegi resekcyjne lub strikturoplastykę. Najczęściej wybieraną opcją jest zespole- nie omijające. W badaniu Moon i wsp. u wszystkich pacjentów operowanych z powodu zwężenia żołądka lub dwunastnicy wykonano zespolenie omijające (gastrojejunostomię lub jejunojejunostomię). W innych badaniach preferowaną metodą leczenia chirurgicz- nego zwężenia dwunastnicy było zespolenie omijające z wagotomią lub bez albo strikturoplastyka, ponieważ wykazano, że zabieg resekcyjny jest bardziej obciąża- jący dla chorego [203].

Pomimo wzrostu znaczenia chirurgii laparoskopowej w ChLC w ostatnich latach w przypadku lokalizacji choroby w GOPP jest ona rzadko wybierana.

VIII.2.4. Postać okołoodbytowa

27. Pierwszym etapem leczenia powinno być leczenie miejscowe (chirurgiczny drenaż ropni, przetok wraz z antybiotykoterapią). W leczeniu ogólnoustrojowym, zwłaszcza w przypadku przetok złożonych, należy rozważyć leki anty-TNF jako leki pierwszego wyboru.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

VIII.2.4.1. Nazewnictwo, podział i leczenie chirurgiczne

W przypadku zmian okołoodbytowych, zwłaszcza przetok zakażonych, ze współistniejącym ropniem, przetok wielokanałowych, rozgałęzionych, nawrotowych, konieczne jest w pierwszej kolejności podjęcie leczenia chirurgicznego [16, 17, 209–211].

Leczenie to może obejmować m.in.: nacięcie i drenaż ropnia, założenie setonu, fistulotomię, fistulektomię, operację Hipokratesa, międzyzwieraczowe podwiązywanie kanału przetoki, zastosowanie metody endoskopowej, terapii podciśnieniowej, klejów czy zatyczek. Optymalną metodę leczenia zabiegowego wybiera chirurg w zależności od typu przetoki, obecności i przebiegu jej rozgałęzień, ujścia wewnętrznego i zewnętrznego, stanu zwieraczy odbytu lub współistnienia ropnia. Leczenie chirurgiczne ma na celu wyeliminowanie współistniejącego zakażenia tkanek.

Istnieje wiele klasyfikacji przetok okołoodbytych i chociaż najprostszy wydaje się podział na przetoki proste i złożone, to w piśmiennictwie spotyka się różne ich definicje, co powoduje trudności w interpretacji badań i zaleceń [212].

Najbardziej rozpowszechnione są podział Parksa na przetoki międzywieraczowe, przewiwieraczowe, nadzwieraczowe i pozazwieraczowe, który uwzględnia kierunek przebiegu kanału przetoki oraz jej położenie w stosunku do mięśni zwieraczy i dźwigacza odbytu, oraz podział Miligana i Morgana na przetoki niskie, wysokie i odbytniczo-odbytowe wg położenia przetoki w stosunku do pierścienia odbytowo-odbytniczego (obwodowej granicy bańki odbytnicy). Znany jest też podział na przetoki niskie (ich ujście wewnętrzne znajduje się poniżej lub w linii grzebieniastej, ale kanał przetoki przebiega poniżej tej linii) i wysokie według Gruka.

W 1962 roku Thompson pierwszy wprowadził po-dział na przetoki złożone (z pierwotnym otworem powyżej pierścienia odbytowo-odbytniczego lub obejmujące 3/4 przekroju zwieracza zewnętrznego) i proste (pozo-stałe) [213].

Od tego czasu powstało wiele definicji przetoki prostej i złożonej. Przetoką „prostą” można na przykład określić przetokę jednokanałową, a złożonymi wszystkie pozostałe (wielokanałowe, wielorodzajowe).

ECCO w swoich wytycznych z 2017 roku proponuje jako przetoki „proste” określać powierzchowne (podskórne) i międzymiędzywieraczowe, a jako „złożone” przetoki przezzwieraczowe, pozazwieraczowe i nadzwieraczowe [212, 214].

Szeroko rozpowszechniony i uznany jest także po-
dział na przetoki proste i złożone wg definicji Amery-
kańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, w którym
przetoki „proste” opisane są jako niskie, bez ropni, zwę-
żeń, z pojedynczym ujściem zewnętrznym, nie odbytni-

cko-pochwowe, ze współistniejącym zapaleniem odbytnicy lub bez, a „złożone” jako wysokie, z pojedynczym ujściem zewnętrznym lub wieloma ujściami zewnętrznymi, ze współistniejącym ropniem lub bez współistniejącego ropnia, zwężenia, zapalenia odbytnicy [209, 215].

Obecnie najbardziej praktyczny ze względu na implikacje kliniczne wydaje się podział Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Kolorektalnych, zgodnie z którym jako „prostą” definiuje się jedynie przetokę międzyzwieraczą lub niską przezzwieraczą zajmującą mniej niż 30% zwieracza zewnętrznego odbytu. Jako „złożone” określa się natomiast wszystkie pozostałe przetoki, uwzględniając ich umiejscowienie w stosunku do zwieraczy, a także przetoki nawrotowe, związane z nietrzymaniem stolca, radioterapią lub chorobą zapalną jelit. Wszystkie przetoki okołoodbytowe powstające u pacjentów z ChLC to przetoki złożone [216, 217].

VIII.2.4.2. Antybiotykoterapia

Powszechnie akceptowane jest równolegle z leczeniem chirurgicznym oraz innymi metodami stosowanie antybiotyków, które może zwiększać skuteczność terapii, choć dane z piśmiennictwa są ograniczone. Lekami o najwyższym profilu skuteczności i bezpieczeństwa są metronidazol i/lub cyprofloksacyna [218–220].

Głównym celem antybiotykoterapii jest leczenie zakażenia tkanek okołoodbytowych. Antybiotyki znajdują zastosowanie w terapii pomostowej, kiedy wyleczenie zakażenia jest konieczne, aby rozpocząć leczenie immunosupresyjne lub biologiczne. Nie są zalecane do leczenia zmian okołoodbytowych w monoterapii [16, 17].

VIII.2.4.3. Leczenie immunosupresywne

Nie ma dowodów z kontrolowanych badań z randomizacją na skuteczność leków immunosupresyjnych w monoterapii ChLC ze zmianami okołoodbytowymi [16].

Akceptowane przez ekspertów jest wczesne rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego (tiopuryny) w tej grupie chorych [221, 222].

W ocenie retrospektywnej 156 chorych leczonych infliksymabem i azatiopryną z powodu ChLC z przetokami okołoodbytowymi wykazano, że terapia łączona, długotrwała stosowanie infliksymabu oraz czas trwania drenażu przetoki (< 34 tygodnie) były związane z lepszymi długotrwałymi efektami leczenia [223].

VIII.2.4.4. Leczenie biologiczne

W leczeniu przetok okołoodbytowych, po opanowaniu miejscowych ognisk zakażenia należy rozważyć zastosowanie leczenia biologicznego anty-TNF jako terapii ogólnoustrojowej pierwszego wyboru.

Na podstawie dostępnych danych wskazane jest zastosowanie infliksymabu jako leku pierwszego wyboru,

natomiast w przypadku jego nietolerancji lub nieskuteczności, zwłaszcza w związku z immunogennością, adalimumabu [224–229].

Skuteczność terapii i szybkość wygojenia zmian okołoodbytowych zwiększa połączenie leku biologicznego z cyprofloksacyną [230, 231].

Istnieją dowody na skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w leczeniu przetok okołoodbytowych po niepowodzeniu terapii infliksymabem. Wykazano to w badaniu CHOICE (wygojenie przetok u 39% badanych) [232].

Uzyskanie optymalnej skuteczności leczenia anty-TNF- α może wymagać personalizacji terapii.

Stwierdzono, że wyższe stężenia infliksymabu ($\geq 5 \mu\text{g}/\text{ml}$) i adalimumabu ($\geq 5,9 \mu\text{g}/\text{ml}$) w surowicy wiążą się z utrzymaniem zamknięcia przetok w trakcie leczenia, co sugeruje, że w niektórych sytuacjach klinicznych warto rozważyć zwiększenie dawki w trakcie terapii [233–236].

Obecnie nie ma pewnych dowodów na skuteczność wedelizumabu oraz ustekinumabu w leczeniu zmian okołoodbytowych w ChLC. Ich korzystny wpływ na gojenie przetok sugerują analizy badań GEMINI 2, CERTIFI i UNITI oraz opisy przypadków pacjentów leczonych ustekinumabem w przypadku oporności na infliksymab, jednak potrzeba dalszych badań w tym zakresie [16, 17].

Wydaje się, że obecnie w leczeniu zmian okołoodbytowych w ChLC wedelizumab i ustekinumab mogą być opcją terapeutyczną drugiej linii, po niepowodzeniu anty-TNF, zwłaszcza u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego [215].

VIII.2.4.5. Komórki macierzyste

Najnowszą i obiecającą metodą leczenia przetok okołoodbytowych w ChLC jest zastosowanie allogenicznych (pobranych od dawcy) lub autologicznych (pobranych od pacjenta) komórek macierzystych podawanych miejscowo w okolicę przetok po jej przygotowaniu chirurgicznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo allogenicznych komórek macierzystych w leczeniu przetok okołoodbytowych w ChLC wykazano w metaanalizie 11 badań, w tym 3 z randomizacją kontrolowanych placebo [237]. Największym z nich było badanie ADMIRE CD (212 badanych) [238, 239].

W badaniu tym u wszystkich pacjentów wykonano chirurgiczne oczyszczenie oraz zamknięcie ujścia wewnętrznego przetok i wówczas randomizowano ich do grupy, której podawano komórki macierzyste lub placebo w postaci iniekcji w okolicę wewnętrznego ujścia i wzdłuż kanału przetoki. Z badania wyłączono chorych z więcej niż dwoma wewnętrznymi ujściami przetok, z przetokami jelitowo-pochwowymi oraz ze zwężeniem lub aktywnymi zmianami zapalnymi odbyt-

nicy. Po 1 roku zaobserwowano remisję u 56,3% leczonych w porównaniu z 38,6% badanych z grupy placebo ($p = 0,010$). Pierwszym lekiem zawierającym allogeniczne komórki macierzyste i zaakceptowanym do stosowania w Europie (2017 r.) jest darwadstrocel.

Dowody na skuteczność autologicznych komórek macierzystych w leczeniu zmian okołoodbytyowych w ChLC pochodzą z kilku badań w niewielkich grupach pacjentów. W jednym z nich Lee i wsp. po przygotowaniu chirurgicznym podawali w okolicy przetoki preparat zawierający komórki macierzyste i klej fibrynowy (jedno lub dwa podania). Po 12 miesiącach u 88,5% leczonych przetoka była nieaktywna. Zastosowanie komórek autologicznych wymaga pobrania ich od pacjenta w czasie zabiegu liposukcji, co powoduje obawy o dodatkowe powikłania związane z procedurą [240].

Potrzebne są dalsze badania skuteczności, bezpieczeństwa i możliwości zastosowania komórek macierzystych w połączeniu z innymi metodami leczenia ChLC, szczególnie zmian okołoodbytyowych.

Bezobjawowe przetoki okołoodbytowe w przebiegu ChLC nie wymagają celowanego leczenia. W przypadku przetok objawowych, nawet określanych jako „proste” (wg ECCO czy AGA), leczenie powinno uwzględnić opracowanie chirurgiczne oraz farmakoterapię, chociaż w przypadkach skąpoobjawowych, bez nawrotów może wystarczyć prosta fistulotomia lub założenie setonu i antybiotykoterapia [200, 212].

VIII.2.4.6. Leczenie zespołowe

Leczenie zmian okołoodbytyowych w przebiegu ChLC stanowi duże wyzwanie, a opinie ekspertów są zgodne, że powinno być prowadzone przez zespół złożony z gastroenterologa i chirurga [16, 17, 241].

28. W ciężkich przypadkach zmian okołoodbytyowych opornych na miejscowe leczenie chirurgiczne i leczenie farmakologiczne sugerujemy wykonanie stomii obarczającej.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #28 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				44%	56%

W razie braku skuteczności zastosowanej farmakoterapii konwencjonalnej i biologicznej wraz z miejscowym chirurgicznym leczeniem przetok u pacjentów z ciężką okołoodbytową postacią ChLC można rozważyć wyłonienie czasowej stomii obarczającej. Ma to na celu zmniejszenie wycieku treści kałowej przez kanały

przetok, redukcję ich kontaminacji i mechanicznego „drażnienia”, co może sprzyjać gojeniu zmian okołoodbytyowych [17, 200, 211, 212].

Zalecenia ekspertów są zgodne co do takiego postępowania, choć jakość dowodów jest niska, ponieważ nie ma kontrolowanych badań z randomizacją. W 2015 roku opublikowano metaanalizę dostępnego piśmiennictwa obejmującą 16 badań (556 pacjentów). Wskazaniami do wykonania czasowej stomii były przetoki i ropnie okołoodbytowe oraz zapalenie odbytnicy. W większości badań wyłaniano czasową ileostomię, rzadziej czasową kolostomię. Odpowiedź kliniczną (w ciągu 3–6 miesięcy od operacji) uzyskano w sumie u 63,8% pacjentów. Nie było różnic w odsetku odpowiedzi klinicznej wśród chorych operowanych przed erą rozwoju leczenia biologicznego (badania sprzed 1998 r.) i po wprowadzeniu leków biologicznych. Odpowiedź kliniczna na operację nie różniła się także u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie biologiczne, w porównaniu z tymi, którzy nie byli leczeni. U 34,5% operowanych zdecydowano się na odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego (średnio 1–1,5 roku po wyłonieniu stomii obarczającej), ale jedynie u 16,6% zakończone to było sukcesem (nie obserwowano nawrotu zmian okołoodbytyowych, chorzy nie wymagali ponownego leczenia chirurgicznego).

Ostatecznie 41,6% pacjentów wymagało proktotomii ze względu na brak odpowiedzi klinicznej po wyłonieniu czasowej stomii obarczającej lub nawrót objawów po odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego [242].

Warto zauważyć, że wykonanie czasowej stomii obarczającej może być alternatywą dla rozległych zabiegów resekcyjnych lub proktokolektomii i pozwolić choremu na przygotowanie się i akceptację wyłonienia stomii na stałe [211].

IX. Inne

IX.1. Leczenie chirurgiczne

29. Izolowane zmiany w okolicy krętniczo-kątniczej z objawami nawracającą podniedrożnością należy leczyć chirurgicznie. Takie leczenie można rozważyć w tej lokalizacji ChLC również w przypadku braku objawów podniedrożności.

(Jakość dowodów: niska, siła zaleceń: silna)

Zalecenie #29 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				11%	11% 78%

Zwężenia przewodu pokarmowego prowadzące do niedrożności lub nawracającej podniedrożności wyma-

gają leczenia chirurgicznego [17, 200, 211, 212]. Dotyczy to także pacjentów z izolowaną lokalizacją zmian w odcinku krętniczo-kątniczym. Jeśli jednak podniedrożności nie towarzyszy perforacja jelita, zapalenie otrzewnej, choroba ma dużą aktywność zapalną i pozwala na to stabilny stan chorego, możliwe jest odroczenie leczenia chirurgicznego i podjęcie terapii zachowawczej ukierunkowanej na poprawę stanu odżywienia oraz ewentualne wdrożenie leczenia przeciwwzapalnego. Takie postępowanie nie powinno jednak opóźniać decyzji o interwencji chirurgicznej, jeśli jest ona konieczna.

Mamy także pewne dowody, że u chorych z izolowaną lokalizacją zmian zapalnych w odcinku krętniczo-kątniczym bez epizodów podniedrożności leczenie chirurgiczne może być korzystne już na wczesnym etapie choroby. W obserwacjach retrospektywnych wykazano, że taka strategia może zmniejszać m.in. konieczność ponownych interwencji chirurgicznych, stosowania steroidów czy leczenia biologicznego, a także przekładać się na dłuższe okresy remisji w porównaniu z pacjentami leczonymi wstępnie zachowawczo [243–246]. Przeprowadzono także prospektywne, wielośrodковowe badanie z randomizacją (the LIRC Trial), w którym porównywano efektywność i koszty terapii zachowawczej infliksymbem i resekcji laparoskopowej u pacjentów z postacią krętniczo-kątniczą ChLC bez objawów podniedrożności po niepowodzeniu krótkotrwałego leczenia steroidami i immunomodulatorami [247]. W około 4-letniej obserwacji wykazano, że u 1/3 chorych otrzymujących infliksymba konieczna była interwencja chirurgiczna, natomiast wśród pacjentów pierwotnie leczonych zabiegowo – u około 25% zastosowanie przeciwiał anty-TNF. Stwierdzono jednocześnie, że wczesne leczenie chirurgiczne może być bardziej kosztowo-efektywne niż wczesna terapia biologiczna [247].

30. Zmiany zlokalizowane w jelcie cienkim z powikłaniami w postaci ropni powinny być leczone chirurgicznie. W wybranych przypadkach wstępnią techniką leczenia może być drenaż przezskórny.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #30 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
22%	45%	33%			

Ropnie wewnętrzbrzuszne w przebiegu ChLC są zazwyczaj konsekwencją nasilonego, pełnościennego stanu zapalnego prowadzącego do mikroperforacji jelita. W wielu przypadkach nie powoduje to zapalenia otrzewnej i nie jest konieczna pilna interwencja chirur-

giczna, która może być obciążona wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań [17, 211, 212, 248]. Antybiotykoterapia stosowana jako jedyna metoda leczenia jest zazwyczaj nieskuteczna, a terapia immunosupresyjna – ryzykowna. Według danych z retrospektywnych analiz wynika, że w pewnych przypadkach najkorzystniejszym postępowaniem może być przezskórny drenaż ropni. W metaanalizie poświęconej temu zagadnieniu wykazano, że taka strategia daje szansę na uniknięcie leczenia resekcyjnego u około 30% chorych [249]. Do drenażu pod kontrolą USG lub TK mogą być jednak kwalifikowane tylko dobrze widoczne, łatwo dostępne, jednokomorowe zbiorniki ropne. Skuteczność takiego postępowania w doświadczonych ośrodkach wynosi nawet 74–100% [211]. Chorzy po zabiegu drenażu wymagają jednak stałego nadzoru, ponieważ szacuje się, że ryzyko nawrotu ropnia jest około 6,5 razy większe, niż u pacjentów, u których wykonano zabieg resekcji zmienionego chorobowo i przyległego do ropnia odcinka przewodu pokarmowego [250]. Dlatego w wielu przypadkach drenaż ropnia wewnętrzbrzuszne należy rozpatrywać raczej jako postępowanie doraźne, dające czas na optymalizację leczenia zachowawczego i poprawę stanu odżywienia przed wykonywanym w trybie planowym zabiegiem resekcyjnym. Taka wieloetapowa strategia może poprawiać długofalowe wyniki leczenia chirurgicznego.

Leczenie chirurgiczne jest szczegółowo zalecane chorym z przetokami wewnętrzbrzuszonymi, a także jelitowo-atmosferycznymi, w przypadku przetok do układu moczowego, przetok ze współistniejącymi zaburzeniami pasału jelitowego i/lub powikłaniami ropnymi, a także jeśli zmiany te są powodem biegunki i/lub niedożywienia [212].

31. Technika laparoskopowa jest preferowana zwłaszcza w przypadku ChLC o lokalizacji krętniczo-kątniczej. Takie operacje powinny być przeprowadzane w ośrodkach z odpowiednim doświadczeniem w chirurgii małoinwazyjnej.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #31 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie

100%

Technika laparoskopowa ma przewagę nad klasycznym dostępem chirurgicznym, ponieważ wiąże się z szybszą rekonalisencją po zabiegu, jest mniej inwazyjna, obarczona mniejszym ryzykiem powstania przepuklin w bliznach pooperacyjnych i daje lepszy efekt kosmetyczny [17, 211, 212]. Wiedza na ten temat

pochodzi z metaanalizy, która również uwzględniała wielośrodkowe badania z randomizacją [251]. Dasari i wsp. przeprowadzili metaanalizę, w której uwzględniono dwa badania z randomizacją, i wykazali, że technika laparoskopowa jest tak samo bezpieczna jak technika otwarta i nie różni się pod względem liczby późniejszych ponownych operacji [252]. Szczególnie przydatna może być u chorych z krótkoodcinkowymi zmianami w obrębie odcinka krętniczo-kątniczego. Tutaj wykazano jej podobną skuteczność do terapii infliksymbem [246]. Ta technika może być także zastosowana u chorych z ciężkimi, nawrotowymi postaciami ChLC, ale w takich przypadkach istnieje większe ryzyko potrzeby konwersji do operacji technikami klasycznymi [253].

32. W przypadku krótkoodcinkowych zwężeń jelita krętego (< 5 cm) preferowaną techniką jest endoskopowe ich poszerzanie. Alternatywną techniką jest strikturoplastyka, którą należy rozważyć zwłaszcza u chorych z mnogimi zwęzeniami jelita cienkiego i/lub gdy konieczne jest uniknięcie operacji resekcjnych. Niektórzy pacjenci ze zwęzeniami z obecnym komponentem zapalnym mogą odnieść korzyść z optymalizacji leczenia przecizwzapalnego.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #32 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			44%	56%	

Zwżenia przewodu pokarmowego w przebiegu ChLC mają złzoną etiopatogenezę. W pewnym uproszczeniu prowadzić do nich może zarówno aktywne zapalenie, jak i włóknienie ściany jelita. Zwżenia mogą powstawać w każdym odcinku przewodu pokarmowego, są także dość często spotykane w obrębie zespołów po wcześniejszych operacjach resekcjnych [211, 212]. Özellikle w przypadku przewagi w etiologii zwżenia komponentu zapalnego, korzystna może być optymalizacja leczenia przecizwzapalnego. Mamy pewne dowody, że u wybranych chorych z objawowymi zwęzeniami przewodu pokarmowego skutecznym postępowaniem może być terapia anty-TNF, a niezależnymi czynnikami prognozującymi powodzenie leczenia m.in. jednocześnie stosowanie immunomodulatorów, duże nasilenie i krótki czas trwania objawów, długość zwżenia < 12 cm i umiarkowane prestenotyczne poszerzenie jelita w enterografii MRI oraz nieobecność przetoki w miejscu przewżenia [254]. Warto jednak zaznaczyć, że w omawianej analizie około połowa chorych musiała być ostatecznie operowana w ciągu 4 lat obserwacji.

W przypadku krótkoodcinkowych zwężeń (zazwyczaj definiowanych jako < 5 cm, zwłaszcza gdy zwężenia dotyczą miejsca zespołu po wcześniejszej operacji resekcjnej) preferowanym postępowaniem może być endoskopowa dylatacja [211, 255]. Bettenworth i wsp. przeprowadzili metaanalizę uwzględniającą grupę 1493 chorych poddanych łącznie 3213 zabiegów endoskopowego poszerzania [256]. Stwierdzili, że kliniczna efektywność takiego postępowania wynosi 80%, a powikłania wystąpiły u około 3% badanych. U ponad 2/3 chorych przeprowadzono jednak kolejne zabiegi dylatacji, a u prawie połowy – leczenie chirurgiczne. W innej metaanalizie wykazano, że u nawet 75% chorych leczonych uprzednio techniką endoskopową dylatacji wykonano w ciągu 5 lat obserwacji interwencję chirurgiczną [257].

Alternatywnym postępowaniem dla endoskopowej dylatacji, a także operacji resekcjnych, może być strikturoplastyka chirurgiczna, zwłaszcza w przypadku licznych zwężeń z dominacją komponentu zwłóknienia. Yamamoto i wsp. przeprowadzili metaanalizę, w której oceniono skuteczność tej metody w okresie przed po-wszecznym wprowadzeniem terapii biologicznej [258]. Stwierdzono, że nawrót zwżenia wystąpił w okresie 5 lat po leczeniu u około 30% chorych, ale w większości przypadków dotyczył innej lokalizacji niż ta, która była poddana strikturoplastyce. W innym badaniu, w którym okres obserwacji wyniósł około 10 lat, wykazano, że strikturoplastyka wiązała się z istotnie niższym ryzykiem przeprowadzenia ponownej operacji niż w przypadku pierwotnego zabiegu resekcji zwężonego odcinka przewodu pokarmowego [259].

Należy podkreślić, że powyższe dane dotyczą głównie leczenia zwężeń w obrębie jelita krętego. Dane dotyczące zwężeń w innych odcinkach przewodu pokarmowego, zwłaszcza dwunastnicy i jelita grubego, są bardzo ograniczone. Ponadto w każdym przypadku przewlekłego zwżenia w przebiegu ChLC konieczne jest wykluczenie obecności transformacji nowotworowej.

33. Przed leczeniem chirurgicznym wskazane jest odpowiednie przygotowanie pacjenta poprzez uzyskanie właściwego stanu odżywienia, leczenie niedokrwistości oraz redukcję dawki steroidów. Leczenie tiopurynami, a także lekami anty-TNF, nie wydaje się wpływać niekorzystnie na przebieg okooperacyjny.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #33 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			78%	22%	

Leczenie chirurgiczne w ChLC powinno się odbywać, jeśli jest to tylko możliwe, w trybie planowym. Taka strategia umożliwia odpowiednie przygotowanie chorego do zabiegu, które powinno obejmować szczegółową ocenę zasięgu i aktywności choroby, możliwość np. wcześniejszego drenażu ropni (jeśli jest to wykonalne) i opanowanie ewentualnego stanu septycznego, leczenie niedokrwistości, a także poprawę stanu odżywienia [211, 212].

Niedożywienie, będące bardzo częstym zjawiskiem w ChLC, zwiększa nawet kilkukrotnie ryzyko wystąpienia powikłań około- i pooperacyjnych. Ocena stanu odżywienia jest obowiązkowa w każdym przypadku pacjenta z ChLC przygotowywanego do leczenia operacyjnego. Istnieją dowody, głównie w postaci badań obserwacyjnych, że wdrożenie przedoperacyjnego żywienia dojelitowego i/lub pozajelitowego u chorych z deficytami żywieniowymi zwiększa bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego [260].

W opublikowanej w 2015 roku metaanalizie, która podsumowuje wiedzę w tym zakresie, wykazano, że przedoperacyjna interwencja żywieniowa poprawia wyniki leczenia chirurgicznego, choć badania ujęte w ocenie cechowały się wieloma ograniczeniami [261].

Zasady takiej interwencji powinny być dostosowane do sytuacji klinicznej. U osób dorosłych może być preferowane uzupełnianie zbilansowanej doustnej diety gotowymi, farmaceutycznymi formułami suplementującymi (uzupełniające żywienie dojelitowe). Jeśli zachodzi taka konieczność kliniczna, dopuszczalne jest także częściowe i całkowite żywienie dojelitowe, a jeżeli nie ma innej możliwości – także żywienie parenteralne. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) zaleca, aby taka interwencja żywieniowa trwała około 7–10 dni, a w przypadku szczególnie ciężkiego niedożywienia – dłużej [262]. Także anemia ($Hb < 13 \text{ g/dl}$ u mężczyzn i $Hb < 12 \text{ g/dl}$ u kobiet) pogarsza wyniki leczenia chirurgicznego. Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza w zakresie leczenia operacyjnego powinno przede wszystkim być prowadzone poprzez dożylną (lub rzadziej doustną) podaż żelaza [263].

Grupą leków najistotniej determinującą wyniki leczenia operacyjnego są steroidy, których stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, a także nieszczelności zespoleń. Znane są dwie metaanalizy badań retrospektwnych i prospektywnych, które jednoznacznie wskazują, że ryzyko to wzrasta co najmniej dwukrotnie [264, 265]. Nie jest dobrze zdefiniowana tzw. bezpieczna dawka steroidów. Dlatego też, jeśli jest to możliwe, leczenie chirurgiczne w ChLC powinno być odroczone do czasu maksymalnej redukcji dawki lub całkowitego odstawienia steroidu. Nie ma przekonujących dowodów na to, że u chorych otrzymu-

jących te leki i poddawanych operacji konieczne jest podawanie dodatkowej dawki (tzw. stresowej) steroidów okołooperacyjnie [266]. W przypadku przewlekłego stosowania steroidów (> 4 tygodni) i braku możliwości zaprzestania terapii przed operacją, leczenie należy kontynuować po zabiegu (zwykle dożylnie okołooperacyjnie, jeśli chory jest na czczo, a potem doustnie) ze stałą redukcją dawki – tym szybszą, im krócej prowadzono steroidoterapię przed operacją.

Nie ma dowodów na to, by tiopuryny zwiększały ryzyko wystąpienia powikłań około- i pooperacyjnych. Większość dowodów naukowych wskazuje także na to, że leki anty-TNF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, chociaż pierwsze przeglądy systematyczne i metaanalizy w tym zakresie nie były jednoznaczne [267, 268]. W najbardziej aktualnej metaanalizie, uwzględniającej 18 kontrolowanych badań bez randomizacji, nie wykazano natomiast żadnych istotnych różnic w zakresie powikłań i częstości ponownych hospitalizacji u chorych, którzy otrzymywali w okresie okołooperacyjnym infliksymb (n = 1407), w porównaniu z pacjentami niewlekczonymi lekami anty-TNF (n = 4589) [269]. Niemniej, pomimo braku jednoznacznych dowodów na zasadność takiego postępowania, zalecenia brytyjskie nadal postulują odroczenie leczenia chirurgicznego do 6–8 tygodni od ostatniej dawki infliksymbu i 4 tygodni od ostatniej dawki adalimumabu, jeśli jest to możliwe [17].

Dane dotyczące bezpieczeństwa wedolizumabu i ustekinumabu w omawianym zakresie są bardzo ograniczone, ale wydaje się, że leki te nie zwiększały ryzyka wystąpienia powikłań okołooperacyjnych [211].

34. Tiopuryny oraz preparaty anty-TNF zmniejszają ryzyko nawrotu po leczeniu operacyjnym. Stosowanie tych leków powinno być uzależnione od obecności czynników ryzyka nawrotu choroby i oceny endoskopowej przeprowadzonej 6–12 miesięcy po operacji.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #34 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				56%	44%

Nawroty procesu zapalnego po operacjach resecyjnych w ChLC są częstym zjawiskiem. Szacuje się, że zmiany endoskopowe mogą występować nawet u około 40–80% chorych w ciągu 6 miesięcy po leczeniu chirurgicznym. Do czynników ryzyka nawrotu choroby zalicza się m.in.: palenie tytoniu, obecność przetok, aktywne

zmiany okołoodbytowe, rozległe zajęcie jelita cienkiego [17, 212].

Stwierdzono, że ryzyko objawowego zaostrzenia ChLC po resekcji jelita jest tym większe, im bardziej nasilone zmiany endoskopowe wykrywane są w miejscu zespołu (głównie w tzw. jelicie neoterminalnym) w kontrolnej kolonoskopii po operacji, którą należy przeprowadzić 6–12 miesięcy po zabiegu. Do oceny tej najpowszechniej wykorzystywana jest skala Rutgeertsa.

Istnieją dane, które sugerują, że stosowanie wybranych leków może zmniejszać prawdopodobieństwo nawrotu pooperacyjnego ChLC, chociaż większość prac odnosi się do ryzyka nawrotu zmian endoskopowych, a nie objawów klinicznych [270]. W analizie *post-hoc* badania TOPPIC wykazano m.in., że stosowanie 6-merkaptopuryny wiąże się z większym prawdopodobieństwem całkowitej remisji śluzówkowej (wynik w skali Rutgeerta i0) w przypadku pacjentów z ChLC palących papierosy [271].

Badania dotyczące leków anty-TNF w większości przynoszą dość jednoznaczne wnioski, że leczenie to wpływa korzystnie na częstość nawrotu endoskopowego choroby, ale dane odnośnie do nawrotu klinicznego nie są tak homogenne. Na przykład w badaniu Yoshida i wsp. w 3. roku obserwacji po leczeniu chirurgicznym wykazano istotnie większą częstość występowania remisji objawów ChLC w przypadku stosowania infliximabu w porównaniu z brakiem jakiejkolwiek terapii [272]. W innym kontrolowanym badaniu z randomizacją nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku nawrotów klinicznych ChLC po resekcji w 76. tygodniu obserwacji pomiędzy chorymi otrzymującymi infliximab i placebo [273].

W kolejnym badaniu z randomizacją porównującym skuteczność adalimumabu, azatiopryny i mesalamyny stwierdzono, że pacjenci leczeni lekiem anty-TNF rzadziej doświadczali nawrotu zarówno endoskopowego, jak i klinicznego [274]. W przeprowadzonym w 2019 roku przeglądzie systematycznym wykazano, że tiopuryny mogą być przydatne w podtrzymaniu remisji ChLC po operacji resekcjnej, ale stwierdzenie to poparte jest dowodami o umiarkowanej jakości [275].

Dane dotyczące możliwości praktycznego zastosowania innych leków w profilaktyce nawrotu pooperacyjnego ChLC są ograniczone (mesalamyna) lub badane leki są źle tolerowane (metronidazol) [276]. Nie ma obecnie dowodów na przydatność ustekinumabu lub wedolizumabu w omawianym wskazaniu.

IX.2. Ciąża

35. W okresie remisji ChLC płodność u kobiet nie jest zmniejszona. 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.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #35 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja akceptacji	6 – cał- kowite poparcie

22% 11% 67%

36. Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn może wywoływać odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwość plemników. Nie ma natomiast dowodów na niekorzystny wpływ steroidów, mesalamyny, tiopuryn i leków anty-TNF na płodność męską oraz na zwiększenie ryzyka rozwoju wad wrodzonych u potomstwa.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #36 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja akceptacji	6 – cał- kowite poparcie

11% 89%

37. 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 leczenia.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #37 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta

1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja akceptacji	6 – cał- kowite poparcie

100%

U pacjentów z ChLC będących w remisji nie ma dowodów na ograniczenie płodności [277]. Mniejsza dzietność, opisywana w wielu analizach, wynika głównie z decyzji pacjentów obawiających się powikłanego przebiegu ciąży, ryzyka wad u płodu i ryzyka zachorowania potomstwa na NChZJ. Dysponujemy natomiast przesłankami, by sądzić, że aktywna, niekontrolowana postać ChLC, z dużą układową aktywnością procesu zapalnego może wpływać negatywnie na płodność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [278]. Może to wynikać z bezpośredniego wpływu mediatorów stanu zapalnego na szereg procesów związanych z płodnością (m.in. zaburzenia procesu owulacji, zaburzenia erekcji,

wpływ na jakość nasienia). Istnieją także pewne dowody, że przebyte duże operacje w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej mogą zwiększać ryzyko problemów z zajściem w ciąży [277]. U mężczyzn zabiegi w obrębie miednicy mniejszej mogą skutkować zaburzeniami erekcji i ejakulacji. Należy jednak podkreślić, że dane w tym zakresie są bardzo ograniczone. Spośród leków wykazano jedynie, że sulfasalazyna może w sposób odwraclany negatywnie wpływać na jakość nasienia u mężczyzn. Lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym zarówno w okresie okołokoncepcyjnym, jak i w ciąży oraz podczas laktacji jest metotreksat [279]. Stwierdzono, że lek ten (zwłaszcza w przypadku ekspozycji płodu w I trymestrze ciąży) zwiększa ryzyko poronienia i rozwoju licznych wad wrodzonych. Dlatego też zaleca się zaprzestanie terapii metotreksatem (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn) około 6 miesięcy przed planowaną prokreacją. Pozostałe leki nie wpływają negatywnie na płodność.

Istotnym warunkiem dla zachowania możliwości reprodukcyjnych oraz dla bezpiecznego przebiegu ciąży i porodu jest remisja ChLC. Ewentualne zagrożenia związane ze stosowanym leczeniem są istotnie mniejsze niż te wynikające z niekontrolowanego przebiegu ChLC. Dlatego też w przypadku ciąży w większości przypadków należy kontynuować dotychczas stosowane leczenie, które zapewniało remisję choroby (z wyjątkiem metotreksatu) [280]. W licznych rejestrach (m.in. rejestr PIANO) oraz badaniach obserwacyjnych nie zaobserwowano zwiększonego odsetka niepowodzeń położniczych ani wad wrodzonych u potomstwa matek leczonych aminosalicylanami, tiopurynami lub lekami anty-TNF [277, 281]. Dotychczasowe dane na temat wedolizumabu oraz ustekinumabu, choć bardzo ograniczone, również nie zawierają niepokojących sygnałów w tym zakresie.

Leki anty-TNF przenikają przez łożysko, w największym stopniu w III trymestrze ciąży. Stwierdzono, że przeciwicała te są wykrywalne u dzieci matek z nie-swoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) leczonych biologicznie w ciąży nawet do 6. miesiąca życia. Dlatego też, jeśli jest to możliwe (czyli w przypadku długotrwałej remisji ChLC), należy rozważyć zaprzestanie terapii między 24. a 26. tygodniem ciąży, aby ograniczyć ekspozycję płodu na lek. Dzieci matek z NChZJ leczonych przeciwiciałami anty-TNF w ciąży powinny mieć odroczone podanie żywych szczepionek (zazwyczaj sugeruje się, aby podawać je dopiero po ukończeniu 6.–9. miesiąca życia) [277, 281].

Także podczas laktacji możliwe jest kontynuowanie terapii ChLC. Zarówno aminosalicylany, tiopuryny, steroidy, jak i leki anty-TNF uznawane są za bezpieczne w tym zakresie. Dane dotyczące ustekinumabu i wedo-

lizumabu są skąpe, ale dotychczasowe obserwacje nie przyniosły niepokojących wyników [282].

38. Steroidy o działaniu układowym są lekami z wyboru w razie rozpoznania lub zaostrzenia ChLC w czasie ciąży.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #38 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całko- wity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – czę- ściowy brak akceptacji	4 – czę- ściowa brak akceptacja	5 – akcep- tacja akceptacja	6 – cał- kowite poparcie akceptacji
				11%	89%

Zasady leczenia zaostrzenia ChLC w ciąży są zbliżone do ogólnego standardu postępowania. Ocena aktywności choroby powinna jednak opierać się głównie na parametrach nieinwazyjnych. Jeśli jest to bezwzględnie konieczne, nie ma przeciwwskazań do wykonania gastroskopii, sigmoidoskopii czy nawet endoskopowej cholangiopankreatografii wstępnej, z tym że w tym ostatnim przypadku należy dochować wszelkich starań, aby zminimalizować ekspozycję matki i dziecka na promieniowanie jonizujące. W zakresie badań obrazowych technikami z wyboru są ultrasonografia oraz rezonans magnetyczny [277, 281].

Lekami z wyboru w przypadku zaostrzenia są steroidy o działaniu układowym. Istnieją co prawda pewne doniesienia, że leki te, jeśli są stosowane w I trymestrze ciąży, mogą nieznacznie zwiększać ryzyko rozszczepu podniebienia u płodu, ale dane te są bardzo słabej jakości [283]. W jednej z największych analiz dotyczącej tego zagadnienia, uwzględniającej ponad 51 tysięcy ciąży, nie potwierdzono tej obserwacji [284]. Mimo to sugeruje się stosowanie steroidów o krótkim czasie działania, takich jak prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon. Nie ma również jednoznacznie niepokojących danych na temat bezpieczeństwa stosowania doustnego budezonidu w ChLC. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji steroidów w leczeniu zaostrzenia ChLC należy zastosować leki anty-TNF [277, 281]. Dane dotyczące innych leków biologicznych są ograniczone. W przypadku konieczności zastosowania antybiotykoterapii należy unikać terapii metronidazolem oraz cyprofloksacyną, zwłaszcza w I trymestrze ciąży, a także w trakcie laktacji. Wskazania do leczenia chirurgicznego u kobiet z ChLC w ciąży nie różnią się od wskazań u kobiet niebędących w ciąży.

39. W ChLC ze zmianami w okolicy okołoodbytowej wskazane jest rozwiązywanie ciąży za pomocą cięcia cesarskiego. W innych przypadkach (w tym u pacjentek z ileo- lub kolostomią) nie ma przeciwi-

wskazań gastroenterologicznych do porodu drogą naturalną.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #39 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				22%	78%

Decyzja o sposobie porodu zależy głównie od wskazań położniczych. Pomimo że u kobiet z ChLC stwierdza się istotne odsetki porodów poprzez cięcie cesarskie, takie postępowanie – na podstawie analizy danych z piśmiennictwa – jest uzasadnione jedynie w przypadku zmian chorobowych w okolicy okołoodbytowej [277]. Wykazano bowiem w analizach retrospektwnych, że poród drogą pochwową u kobiet z postacią okołoodbytową ChLC wiąże się z ryzykiem uszkodzeń tkanek krocza i pochwy [285]. W innych przypadkach nie stwierdzono jednoznacznie, aby poród drogami i siłami natury zwiększał istotnie ryzyko wystąpienia *de novo* zmian okołoodbytowych czy zaburzenia funkcji aparatu zwieraczo-wego. Niemniej sugeruje się, aby częstotliwość wykonywania zabiegu episiotomii (nacięcia krocza) była ograniczona do minimum, ale o sposobie prowadzenia porodu drogami natury decydują przede wszystkim wzgłydy położnicze [277].

IX.3. Osteoporoza i osteopenia

40. Pacjenci z osteopenią oraz leczeni steroidami o działaniu układowym powinni otrzymywać preparaty wapnia oraz witaminy D. W przypadku stwierdzenia osteoporozy sugerujemy leczenie bisfosfonanami.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #40 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				44%	56%

Osteopenia i osteoporoza należą do najczęstszych powikłań pozajelitowych ChLC [286]. Sprzyjają temu aktywność zapalna choroby oraz niedobory witaminy D czy wapnia, a także innych mikro- i makroelementów, niedożywienie, brak aktywności fizycznej. Zjawiska te mogą być również efektem stosowanego leczenia, głównie steroidoterapii. Należy aktywnie poszukiwać tych chorób u każdej osoby z aktywną postacią ChLC, u osób z długim wywiadem chorobowym, z obecnością dodatkowych czynników ryzyka obniżonej gęstości

mineralnej oraz u pacjentów poddawanych steroidoterapii (zwłaszcza, gdy leczenie trwa ponad 3 miesięcy). Badaniem z wyboru jest densytometria kości – szyjki kości udowej i/lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa metodą DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) [287]. U osób długotrwałe narażonych na działanie steroidów oraz u chorych z osteopenią należy zastosować preparaty wapnia w dawce 500–1000 mg/dobę oraz witaminę D w dawce 1000–2000 IU/dobę (niektóre zalecenia podają większe dawki witaminy D) [287–290]. U wszystkich chorych powinno się propagować aktywność fizyczną. Palenie tytoniu jest przeciwwskazane. Kluczowe znaczenie (zwłaszcza u młodych pacjentów) ma jednak optymalne leczenie choroby podstawowej. W przypadku patologicznych złamań u osób z osteoporozą należy rozpocząć terapię bisfosfonanami [286]. Stosowanie tych leków w celu profilaktyki złamań kości u osób z obniżoną gęstością kości nie jest zalecane przez ekspertów ECCO. Należy jednak zaznaczyć, że badania w tym zakresie trwają. Ryzyko rozwoju powikłań osteoporozy u pacjentów z obniżoną gęstością mineralną kości powinno być indywidualnie oszacowane, a właściwy sposób leczenia odpowiednio dostosowany do tego ryzyka.

IX.4. Leczenie żywieniowe

41. Prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia ChLC. Odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne) powinno być integralnym elementem terapii ChLC. W każdym przypadku należy także rozważyć konsultację dietetyka klinicznego, doświadczonego w opiece nad pacjentem z ChLC.

(Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #41 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
				33%	67%

Niedożywienie jest częstym powiklaniem ChLC. Spowodowane jest m.in. wzmożonym katabolizmem u chorych z aktywną, niekontrolowaną chorobą, niedoborami żywieniowymi, a także stosowanym leczeniem [17, 291]. Dlatego u każdego chorego należy ocenić stan odżywienia za pomocą powszechnie dostępnych skali. Prawidłowy stan odżywienia poprawia odległe rokowanie w ChLC. Pozwala także na optymalizację wyników terapii farmakologicznej oraz rzutuje na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego [292]. Całkowite żywienie dojelitowe jest postępowaniem z wyboru w zastrzeniu ChLC u dzieci i młodzieży, nie mamy jednak

podobnych dowodów w przypadku osób dorosłych [17]. Niemniej wytyczne British Society of Gastroenterology z 2019 roku sugerują, że taka forma leczenia może być również rozważana w terapii zaostrzenia o aktywności łagodnej do umiarkowanej u wybranych, zmotywowanych pacjentów, niezagadzających się na podjęcie farmakoterapii. U każdego dorosłego chorego z ChLC leczenie żywieniowe (optymalnie – dojelitowe, a w przypadku braku innych możliwości także pozajelitowe) powinno być indywidualnie rozważane jako element terapii wspierającej [292]. Obecnie nie ma dowodów wysokiej jakości świadczących o skuteczności jakiejkolwiek diety w leczeniu aktywnej ChLC. Dane dotyczące tzw. Crohn's Disease Exclusion Diet odnoszą się do populacji pediatrycznej, chociaż dieta ta budzi coraz większe zainteresowanie również w leczeniu pacjentów dorosłych [293]. Obecnie nie można zalecać leczenia dietetycznego jako alternatywy dla klasycznego leczenia farmakologicznego. Ze względu jednak na znaczenie diety jako ważnego czynnika środowiskowego w patogenezie NChZJ, a także duże zainteresowanie pacjentów rolą diety, ważnym elementem holistycznego podejścia do opieki nad chorym z NChZJ jest możliwość zasięgnięcia profesjonalnej konsultacji dietetyka klinicznego o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu [291, 294].

IX.5. Niedokrwistość

42. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości należy określić jej rodzaj, a następnie wdrożyć adekwatne leczenie.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #42 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			33%	67%	

Szacuje się, że niedokrwistość występuje u około 1/3 pacjentów z NChZJ [17]. Przyczyna anemii jest zazwyczaj złożona, najczęściej występują niedobór żelaza, a także tzw. niedokrwistość chorób przewlekłych. Niekiedy etiologia obejmuje również niedobór witaminy B₁₂, rzadziej kwasu foliowego. Niedokrwistość istotnie rzutuje na przebieg ChLC i, oprócz typowych objawów (takich jak zmęczenie, tachykardia), może powodować

pogorszenie gojenia tkanek, co zmniejsza skuteczność klasycznej farmakoterapii [17].

Każdy pacjent z ChLC powinien mieć oznaczone stężenie hemoglobiny, pomocna jest także ocena stężenia ferrytyny, ewentualnie saturacji transferyny. Za anemię uznaje się stężenie hemoglobiny < 12 g/dl u kobiet (u kobiet w ciąży < 11 g/dl) lub < 13 g/dl u mężczyzn. U pacjenta z NChZJ bez aktywnego procesu zapalnego niedobór żelaza zazwyczaj można rozpoznać, jeśli stężenie ferrytyny wynosi < 30 g/l (lub saturacja transferyny < 16%), a u pacjenta z aktywnym procesem zapalnym – jeżeli stężenie ferrytyny jest mniejsze niż 100 g/l [295]. Inne badania (np. ocena stężenia witaminy B₁₂) powinny być wykonywane wg potrzeb.

Leczenie anemii w ChLC zazwyczaj obejmuje intensyfikację terapii przeciwzapalnej (w przypadku aktywnej choroby) oraz suplementację żelazem [296]. W przypadku stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl konieczne jest dożylnie wyrównanie niedoboru żelaza. Do najczęściej stosowanych preparatów zalicza się derizomaltozę żelazową i karboksymaltozę żelazową. Całkowitą dawkę żelaza, jaką należy podać, można wyliczyć za pomocą formuły Ganzoniego lub w uproszczony sposób – posługując się wartością hemoglobiny i masą ciała chorego (zwykle dawka wynosi 1000–2000 mg) (tab. VII). W przypadku łagodnej anemii z wartością hemoglobiny powyżej 10 g/dl dopuszczalne jest doustne suplementowanie żelazem w dawce nieprzekraczającej 100 mg/dobę [296]. Jednak w przypadku nietolerancji podaży doustnej, a także w przypadku aktywnej choroby, konieczna jest infuzja dożylna preparatów żelaza, która uważana jest za optymalną formę leczenia anemii z niedoborem żelaza. Za pozytywną odpowiedź na terapię uznaje się wzrost stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl w ciągu około 4 tygodni [297]. W przypadku braku odpowiedzi konieczna jest weryfikacja dotychczasowego leczenia, u niektórych chorych można rozważyć leczenie erytropoetyną wraz z dożylną podażą żelaza. Transfuzja krwi wskazana jest jedynie u chorych z głęboką, objawową anemią (zwykle stężenie hemoglobiny < 7 g/dl).

IX.6. Zmiany skórne

43. W przypadku zmian skórnych o typie piodermii zgorzelinowej lub rumienia guzowatego należy zastosować steroidy o działaniu układowym,

Tabela VII. Całkowita dawka suplementowanego żelaza na przykładzie karboksymaltozydu żelaza [297]

Stężenie hemoglobiny [g/dl]	Masa ciała < 70 kg	Masa ciała ≥ 70 kg
≥ 10	1000 mg	1500 mg
7–10	1500 mg	2000 mg

a w razie braku ich skuteczności – leki anty-TNF.
Skuteczność innych leków biologicznych w tym wskazaniu jest słabo poznana.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #43 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			33%	67%	

Do najczęstszych skórnnych zmian, które mogą towarzyszyć ChLC, zalicza się rumień guzowy i piodermię zgorzelinową [1]. Rozpoznanie tych pozajelitowych manifestacji ChLC powinno polegać głównie na obrazie klinicznym. W przypadkach wątpliwych o nietypowym przebiegu należy dążyć do oceny histopatologicznej bioptatów zmian skórnnych.

Rumień guzowy to bolesne guzy lub guzki tkanki podskórnej o średnicy 1–5 cm, zazwyczaj barwy czerwono-fioletowej, pojawiające się najczęściej na wyprostonych częściach podudzi. Rumień guzowy koreluje ścisłe z aktywnością kliniczną ChLC, dlatego też leczenie w tym przypadku powinno obejmować intensyfikację terapii ChLC. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. Przy braku efektów terapeutycznych lub w zmianach nawracających należy wdrożyć leczenie immunosupresywne, lekami skutecznymi są również przeciwczą栗a anty-TNF [286, 298].

Piodermia zgorzelinowa może dotyczyć skóry każdej okolicy ciała. Najczęściej jednak spotyka się tę dermatozę w obrębie goleni, a także u chorych z wyłonioną stomią jelitową w sąsiedztwie otworu stomijnego [286]. Początkowo piadermia zgorzelinowa ma postać pojedynczych zapalnych guzków przypominających czyraki, krosty. Następnie dochodzi do rozwoju martwicy skóry prowadzącej do powstania bolesnego owrzodzenia, nierzadko pokrytego nekrotycznym strupem. Piadermia zgorzelinowa może dotyczyć również chorych będących w klinicznej remisji ChLC. 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 infliksimab lub adalimumab [298]. Lekami alternatywnymi są inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus). W zmianach skórnnych o typie piadermii zgorzelinowej w okolicy otworu stomijnego należy rozważyć, jeśli jest to możliwe, likwidację stomii.

IX.7. Artropatia towarzysząca ChLC

44. W przypadku artropatii towarzyszącej ChLC należy w pierwszej kolejności intensyfikować leczenie choroby podstawowej. U chorych ze zmianami

w stawach obwodowych może być pomocne dodatkowe leczenie sulfasalazyną, krótkotrwałe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, steroidami o działaniu miejscowym oraz fizjoterapią. W przypadku zmian osiowych poza fizjoterapią sugerujemy leczenie preparatem anty-TNF. Skuteczność innych leków biologicznych w tym wskazaniu jest słabo poznana.

(Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba)

Zalecenie #44 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			44%	56%	

Wyróżnia się dwie postacie artropatii towarzyszące ChLC – typ obwodowy i osiowy [1, 286]. W przypadku typu obwodowego zajęte są głównie stawy duże (podtyp 1). 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 obrzeżek okolic stawów). Leczenie artropatii obwodowej powinno obejmować intensyfikację terapii ChLC (steroidy, immunosupresja, leki anty-TNF). Dopuszczalne jest krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), preferowane są leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy 2 (koksyby). W wybranych przypadkach zaleca się również miejscowe iniekcje ze steroidu, a także fizjoterapię. Sulfasalazyna może być stosowana zwłaszcza w podtypie 1 obwodowego zapalenia stawów [1].

Osiowa artropatia obejmuje zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie stawów kręgosłupa [1, 286]. Charakterystyczne objawy obejmują przewlekły ból grzbietu, zmniejszający się po wysiłku, i poranną sztywność. W diagnostyce zaleca się badanie rezonansu magnetycznego układu kostno-stawowego. Osiowa artropatia w przebiegu ChLC może być leczona lekami z grupy NLPZ, ale należy stosować minimalne skuteczne dawki jak najkrócej. Preferowane są selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2. Istotną rolę odgrywa także fizjoterapia. Leki, takie jak tiopuryny, sulfasalazyna, metotreksat lub steroidy, nie cechują się zadowalającą skutecznością. Ponieważ stosowanie NLPZ powinno być ograniczone do minimum u chorych z NChZ, lekami alternatywnymi o udokumentowanej skuteczności są leki anty-TNF. Nie ma dotąd jednoznacznych dowodów na przydatność stosowania innych leków biologicznych

w artropatiach towarzyszących ChLC. Dane dotyczące wedolizumabu nie potwierdzają jego skuteczności w tym wskazaniu, natomiast w przypadku ustekinumabu istnieją pewne przestanki na korzyść leku, ale wciąż oczekujemy na dowody o większej wartości naukowej [298–300].

IX.8. Szczepienia

45. U każdego chorego z nowo rozpoznaną ChLC powinno się dążyć do przeprowadzenia lub uzupełnienia pełnego cyklu szczepień ochronnych.

(Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #45 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			44%	56%	

W momencie rozpoznania ChLC należy zebrać dokładny wywiad na temat przechorowanych chorób zakaźnych i przebytych szczepień ochronnych. Zarówno leki stosowane w leczeniu ChLC, jak i niekiedy sama choroba mogą zwiększać ryzyko zachorowania na liczne choroby zakaźne. Innym problemem u chorych z ChLC w stanie immunosupresji może być nietypowy przebieg choroby zakaźnej i jej oporność na leczenie [1, 301].

OCENA STANU UODPORNIENIA ORGANIZMU PRZECIWKO POSZCZEGÓLNYM CHOROBOM ZAKAŻYMI PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO UMÔŁWIWI SKUTECZNE I BEZPIECZNE UZUPEŁNIENIE PROFILAKTYCZNYCH SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH. Za osoby w stanie obniżenia odporności uważa się pacjentów leczonych steroidami w dawce dobowej większej niż 20 mg w przeliczeniu na prednizon przez okres ponad 2 tygodni oraz chorych leczonych skutecznymi dawkami tiopuryn, metotreksatem, lekami biologicznymi, a także osoby niedożywione [302]. 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, świnie 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 obniżenia odporności, jednak skuteczność uodpornienia może być mniejsza niż u osób zdrowych.

U każdej dorosłej, nieuodpornionej na poszczególne choroby zakaźne osoby (poprzez przebycie szczepienia

ochronnego w przeszłości lub przez przechorowanie danej choroby zakaźnej z pozostaniem trwałej odporności) należy rozważyć wykonanie następujących szczepień uzupełniających [1, 303]:

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

U wszystkich chorych z NChZJ należy także rozważyć przeprowadzenie szczepienia przeciw COVID-19 [304, 305].

IX.9. Pomoc psychologiczna

46. Każdemu pacjentowi z ChLC należy zapewnić możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego.

(Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: silna)

Zalecenie #46 – skala poparcia zalecenia zgodnie ze skalą Likerta					
1 – całkowity brak akceptacji	2 – brak akceptacji	3 – częściowy brak akceptacji	4 – częściowa akceptacja	5 – akceptacja	6 – całkowite poparcie
			56%	44%	

ChLC istotnie negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Perspektywa nieuleczalnej choroby, obawa przed działaniami niepożądanymi stosowanych leków, przed leczeniem chirurgicznym, niepełnosprawność generowana przez schorzenie, a także uciążliwe objawy powodują, że pacjenci często doświadczają objawów depresyjnych i lękowych [306]. Przeprowadzono dotychczas niewielkie badania nad przydatnością różnych interwencji psychologicznych na te objawy, a także na sam przebieg NChZJ. Nie mamy dotąd danych, które pokazywałyby, że jakakolwiek interwencja psychologiczna (np. terapia behawioralno-poznawcza) wpływa na odsetek remisji ChLC [307, 308]. Istnieją natomiast niewielkie dowody na to, że taka interwencja może poprawiać ogólny stan zdrowia. Przykładowo Wynne i wsp. wykazali w badaniu z randomizacją, że tzw. terapia akceptacji i zaangażowania (*acceptance and commitment therapy – ACT*) istotnie zmniejsza nasilenie stresu lub zaburzeń lękowych w NChZJ [309]. Dlatego też wydaje się, że możliwość uzyskania wsparcia psychologicznego, a także uwzględnianie sfery wpływu ChLC na emocje pacjentów powinny stanowić integralny element holistycznego podejścia do opieki nad pacjentami z NChZJ.

Piśmiennictwo

1. Łodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. 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. *Gastroenterology Rev* 2012; 7: 317-38.
2. Łodyga M, Eder P, Bartnik W, et al. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Rev* 2015; 10: 57-60.
3. Mularczyk A, Gonciarz M, Bartnik W, et al. Biosimilar medicines – their use in the treatment of inflammatory bowel diseases. Position statement of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Gastroenterology Rev* 2014; 9: 1-3.
4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
5. Pasvol TJ, Horsfall L, Bloom S, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2020; 10: e036584.
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088-103.
7. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30.
8. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
9. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
10. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
11. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.
13. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e135.
14. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, et al. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 143-53.
15. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 355-66.
16. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22.
17. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [published correction appears in Gut. 2021 Apr;70(4):1]. *Gut* 2019; 68 (Suppl 3): s1-106.
18. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2018 Jul;113(7):1101]. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 481-517.
19. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 371-83.
20. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 40: 328-32.
21. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
22. 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.
23. 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.
24. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 100-5.
25. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1618-23.
26. Taylor SA, Avni F, Cronin CG, et al. The first joint ESGAR/ ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* 2017; 27: 2570-82.
27. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008; 18: 438-47.
28. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A Diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol* 2017; 24: 1216-25.
29. Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, Stoker J. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol* 2009; 19: 1450-60.
30. 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.
31. Dong J, Wang H, Zhao J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014; 24: 26-33.
32. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic

- resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-45.
33. Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S, et al. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2015; 25: 3295-313.
34. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52: 171-81.
35. 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.
36. Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 393-408.
37. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
38. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-54.
39. Chang MH, Chou JW, Chen SM, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014; 10: 522-6.
40. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 41-9.
41. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring faecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 253-62.e2.
42. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of faecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 941-9.
43. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-7.
44. Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P, et al. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1212-6.
45. Orsoni P, Barthet M, Portier F, et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 360-4.
46. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-72.
47. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004; 233: 674-81.
48. Garros A, Siproudhis L, Tchoundjeu B, et al. Magnetic resonance imaging and clinical assessments for perianal Crohn's disease: gain and limits. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1072-6.
49. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 906-18.
50. Chidi VN, Schwartz DA. Imaging of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 797-806.
51. Wise PE, Schwartz DA. The evaluation and treatment of Crohn perianal fistulae: EUA, EUS, MRI, and other imaging modalities. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 379-91.
52. Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 727-32.
53. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, et al. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2527-35.
54. Villa C, Pompili G, Franceschelli G, et al. Role of magnetic resonance imaging in evaluation of the activity of perianal Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2012; 81: 616-22.
55. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 884-903.e31.
56. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 339-44.
57. Monaghan TM, Cockayne A, Mahida YR. Pathogenesis of Clostridium difficile infection and its potential role in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1957-66.
58. Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps and differences. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4846-56.
59. Bar Yehuda S, Axlerod R, Toker O, et al. The association of inflammatory bowel diseases with autoimmune disorders: a report from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 324-9.
60. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1214-20.
61. Le Baut G, O'Brien C, Pavli P, et al. Prevalence of Yersinia species in the ileum of crohn's disease patients and controls. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 336.
62. Hanada Y, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. Non-Clostridium difficile bacterial infections are rare in patients with flares of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 528-33.
63. Limsrivilai J, Lee CK, Prueksapanich P, et al. Validation of models using basic parameters to differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a multicenter study from Asia. *PLoS One* 2020; 15: e0242879.
64. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3839-48.

65. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324-38.
66. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160: 1570-83.
67. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-9.
68. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 865-72.
69. Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 623-7.
70. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-47.e1.
71. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology* 2013; 145: 978-86.e5.
72. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 964-9.
73. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1744-54.
74. 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.
75. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 496-505.
76. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1825-34.
77. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2768]. *Lancet* 2017; 390: 2779-89.
78. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-64.
79. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 927-35.
80. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 315.
81. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-e11.
82. Frøslie KF, JahnSEN J, Mour BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-22.
83. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- α therapy in a paediatric Crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 5-12.
84. Benichol EL, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008: CD006792.
85. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
86. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
87. Chande N, Townsend CM, Parker CE, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD000545.
88. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
89. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD003459.
90. Stidham R, Lee T, Higgins P, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349-62.
91. Cholapranee A, Hazlewood G, Kaplan G, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1291-302.
92. Ford A, Sandborn W, Khan K, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
93. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 1259-66.
94. 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.
95. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572.

96. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1045-58.
97. Chandar AK, Singh S, Murad MH, et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1695-708.
98. 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.
99. Schnitzler F, Fidder 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.
100. 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.
101. 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.
102. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.
103. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 97-106.
104. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 412-24.
105. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946-60.
106. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 242-50.e502.
107. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 3-13.
108. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [Accessed 14 Dec 2018].
109. Association of the British Pharmaceutical Industry. ABPI position on biologic medicines, including biosimilar medicines. 2015. <https://www.abpi.org.uk/media/4568/abpi-position-on-biosimilar-medicines.pdf> [Accessed 14 Dec 2018].
110. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 37.
111. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 26-34.
112. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial [published correction appears in Lancet. 2017 Jun 10;389(10086):2286]. *Lancet* 2017; 389: 2304-16.
113. Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, et al. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 297-304.
114. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, et al. Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1287-93.
115. Dapavo P, Vujic I, Fierro MT, et al. The infliximab biosimilar in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 736-9.
116. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 346-54.
117. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 355-63.
118. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and anti-drug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 522-30.e2.
119. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 654-66.
120. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2568-76.
121. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 349-57.
122. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2026-33.
123. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 962-71.
124. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, et al. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut* 2018; 67: 818-26.
125. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug

- antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 444-7.
126. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 817-21.
127. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018; 7: 101-11.
128. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000301.
129. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-600.
130. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996; 110: 45-51.
131. Ferguson A, Campieri M, Doe W, et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease--results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 175-83.
132. Gross V, Andus T, Ecker KW, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998; 42: 493-6.
133. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 186-90.
134. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, et al. Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor- α -directed therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 405-17.
135. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, et al. Steroid dependency and trends in prescribing for inflammatory bowel disease - a 20-year national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 482-94.
136. Schoepfer AM, Bortolotti M, Pittet V, et al. The gap between scientific evidence and clinical practice: 5-aminosalicylates are frequently used for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 930-7.
137. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-29.
138. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 877-83.
139. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993; 104: 1293-301.
140. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 278-82.
141. Ferring Pharmaceuticals. PEACE study: a study with Pentasa in patients with active Crohn's disease. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00862121> Accessed Sep 16, 2019.
142. Moja L, Danese S, Fiorino G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalamine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1055-65.
143. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD000296.
144. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD003715.
145. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD008870.
146. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD008870.
147. Subramanian S, Ekbom A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? *Gut* 2017; 66: 362-81.
148. Hanauer SB, Strömberg 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.
149. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative effectiveness of mesalamine, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a bayesian network meta-analysis: republished. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: E26-37.
150. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
151. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-8.
152. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-7.
153. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD000067.
154. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
155. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955-7.
156. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-74.e1.
157. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-6.

158. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148: 344-e15.
159. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD006884.
160. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 224-33.
161. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1086-91.
162. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biological therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 394-409.
163. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 483-9.e3.
164. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 74-80.
165. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1221-9.
166. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1887-93.e3.
167. Walker GJ, Moore L, Heerasing N, et al. Faecal calprotectin effectively excludes inflammatory bowel disease in 789 symptomatic young adults with/without alarm symptoms: a prospective UK primary care cohort study [published correction appears in *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):196]. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1103-16.
168. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 30-51.
169. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in IBD: the new standard-of-care for anti-TNF therapy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 673-6.
170. Yarur AJ, Rubin DT. Therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor agents in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1709-18.
171. Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Biologic concentration testing in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1435-42.
172. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen Ø, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63: 919-27.
173. Vande Castelee N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-9.e3.
174. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-51.e1.
175. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1716-30.
176. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 632-47.
177. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 910-23.
178. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, et al. Evolution after anti-TNF discontinuation in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 120-31.
179. Helwig U, Lutter F, Koppka N, Schreiber S. Proposal for an anti-TNF-exit strategy based on trough serum level. *Biologicals* 2017; 47: 81-5.
180. Papamichael K, Rivals-Lerebours O, Billiet T, et al. Long-term outcome of patients with ulcerative colitis and primary non-response to infliximab. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1015-23.
181. Hlavaty T, Krajcovicova A, Letkovsky J, et al. Relapse rates of inflammatory bowel disease patients in deep and clinical remission after discontinuing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 205-11.
182. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 196-202.
183. Molander P, Färkkilä M, Kemppainen H, et al. Long-term outcome of inflammatory bowel disease patients with deep remission after discontinuation of TNF α -blocking agents. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 284-90.
184. Reenaers C, Mary JY, Nachury M, et al. Outcomes 7 years after infliximab withdrawal for patients with Crohn's disease in sustained remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 234-43.e2.
185. Hu H, Xiang C, Qiu C, et al. Discontinuation of scheduled infliximab in crohn's patients with clinical remission: a retrospective single-center study. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 92-9.
186. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, et al. Remission maintained by monotherapy after biological + immunosuppressive combination for Crohn's disease in clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 112-8.
187. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on treatment withdrawal ['Exit Strategies'] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 17-31.
188. Edsbäcker S, Jönsson S, Lindberg C, et al. Metabolic pathways of the topical glucocorticoid budesonide in man. *Drug Metab Dispos* 1983; 11: 590-6.

189. Tromm A, Bunganič I, Tomsová 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-e14.
190. Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, et al. Efficacy and safety of oral budesonide in patients with active Crohn's disease in Japan: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group phase 3 study. *Inflamm Intest Dis* 2018; 2: 154-62.
191. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
192. Dignass A, Stoynov S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 970-80.
193. Lundin P, Naber T, Nilsson M, Edsbäcker S. Effect of food on the pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 45-51.
194. Radwan P. Leczenie farmakologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna. In: Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Rydzewska G, Małecka-Panas E (eds.). Termedia, Poznań 2008; 113-30.
195. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 376-8.
196. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group [published correction appears in *N Engl J Med* 2001 Nov 29;345(22):1652]. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.
197. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313-9.
198. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2011 May;106(5):1014. Abadir, A [corrected to Abadir, Amir]]. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661-73.
199. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019; 10: 35-49.
200. 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 Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.
201. 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.
202. Greuter T, Piller A, Fournier N, et al. Upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease: frequency, risk factors, and disease course. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1399-409.
203. Moon JS, Lee JL, Yu CS, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of patients presenting with upper gastrointestinal tract Crohn disease. *Ann Coloproctol* 2020; 36: 243-8.
204. De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and treatment outcomes in the biologic era. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2106-13.
205. Decker GA, Loftus EV Jr, Pasha TM, et al. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 113-9.
206. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, et al. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4750-6.
207. Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 289-96.
208. Mottet C, Vader JP, Felley C, et al. Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): Results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 257-63.
209. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-30.
210. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
211. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 155-68.
212. 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: 135-49.
213. Arentd J, Trompeta J, Podwiński A, Rdes J. Przetoka okołoodbytnicza – problemy rozpoznawcze, leczenie. *Chirur Pol* 2002; 4: 73-80.
214. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145-51.
215. Kotze PG, Shen B, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut* 2018; 67: 1181-94.
216. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical practice guideline for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, and rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 1117-33.
217. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, et al; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1465-74.
218. 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.
219. 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.
220. Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1394-403.
221. Ghosh S, Iacucci M. Role of immunosuppressives in special situations: perianal disease and postoperative period. *Dig Dis* 2014; 32 Suppl 1: 92-5.

222. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, et al. Impact of timing and duration of thiopurine treatment on first perianal surgery in Crohn's disease: UK population-based study (1995-2009). *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 385-91.
223. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 975-81.e814.
224. 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.
225. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
226. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36.
227. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
228. 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.
229. 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.
230. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-36.
231. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63: 292-9.
232. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1228-39.
233. Echarri A, Castro J, Barreiro M, et al. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 654-60.
234. Strik AS, Löwenberg M, Buskens CJ, et al. Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 453-8.
235. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, et al. Association of induction infliximab levels with clinical response in perianal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 549-55.
236. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 933-40.
237. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. 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: 629-40.
238. Panés J, García-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; 154: 1334-42.e4.
239. 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: 1281-90.
240. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells* 2013; 31: 2575-81.
241. Reguła J, Wallner G, Nowak S, et al. Stan obecny w rozpoznaniu i leczeniu złożonych przetok odbytniczych (CPF) w chorobie Leśniowskiego-Crohna (chLC) w Polsce – na podstawie badania pt. „Schematy postępowania terapeutycznego u pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna”. *Gastroenterol Klin* 2018; 10: 135-47.
242. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 783-92.
243. An V, Cohen L, Lawrence M, et al. Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 492-500.
244. Lee JM, Lee KM, Kim JS, et al. Postoperative course of Crohn disease according to timing of bowel resection: results from the CONNECT Study. *Medicine* 2018; 97: e0459.
245. Aratari A, Papi C, Leandro G, et al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1303-12.
246. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;2(11):e7]. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 785-92.
247. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIRC Trial. *Gut* 2019; 68: 1774-80.
248. de Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis* 2014; 32 Suppl 1: 103-9.
249. Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A Meta-analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 202-8.
250. He X, Lin X, Lian L, et al. Preoperative percutaneous drainage of spontaneous intra-abdominal abscess in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: e82-90.
251. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg* 2013; 13: 14.

252. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD006956.
253. Shigeta K, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Meta-analysis of laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease. *Surg Today* 2016; 46: 970-8.
254. Bouchnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018; 67: 53-60.
255. Navaneethan U, Lourdusamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016; 30: 5434-43.
256. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with strictureting Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 133-42.
257. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1137-48.
258. 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.
259. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al. Long-term efficacy of strictureplasty for Crohn's disease. *Surg Today* 2010; 40: 949-53.
260. Brennan GT, Ha I, Hogan C, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 997-1002.
261. Grass F, Pache B, Martin D, et al. Preoperative nutritional conditioning of Crohn's patients-systematic review of current evidence and practice. *Nutrients* 2017; 9: 562.
262. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36: 623-50.
263. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, et al. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 707-19.
264. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollock RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-81.
265. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 293-301.
266. Zaghiyan K, Melmed GY, Berel D, et al. A prospective, randomized, noninferiority trial of steroid dosing after major colorectal surgery. *Ann Surg* 2014; 259: 32-7.
267. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, et al. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2404-13.
268. Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1057-64.
269. Xu Y, Yang L, An P, et al. Meta-analysis: the influence of pre-operative infliximab use on postoperative complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 261-9.
270. Feng JS, Li JY, Chen XY, et al. Strategies for preventing endoscopic recurrence of Crohn's disease 1 year after surgery: a network meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 7896160.
271. Mowat C, Arnott I, Cahill A, et al. Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 273-82.
272. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1617-23.
273. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016; 150: 1568-78.
274. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1731-42.
275. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 8: CD010233.
276. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-amino salicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD008414.
277. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-24.
278. Shin T, Okada H. Infertility in men with inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 361-9.
279. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88: 589-92.
280. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014; 146: 76-84.
281. Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819852231.
282. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 847-53.
283. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 585.e1-e7.
284. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183: 796-804.
285. Hatch Q, Champagne BJ, Maykel JA, et al. Crohn's disease and pregnancy: the impact of perianal disease on delivery methods and complications. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 174-8.

286. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-54.
287. Zhao X, Zhou C, Chen H, et al. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with Crohn disease: a systematic review with network meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e6378.
288. van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, et al. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut* 2014; 63: 1424-30.
289. Li J, Chen N, Wang D, et al. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e12662.
290. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management. *Nutrients* 2019; 11: 1019.
291. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease [published correction appears in *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1486] [published correction appears in *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1485]. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-47.
292. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
293. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 440-50.e8.
294. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, et al. Dietary guidance from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1381-92.
295. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 62-72.
296. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 112-28.
297. Evstatiiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 846-53.e8532.
298. Peyrin-Bioulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 25-36.e27.
299. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, et al. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1569-77.
300. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Bioulet L. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1236-43.
301. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-e100.
302. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-68.
303. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1208]. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 241-58.
304. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; 70: 635-40.
305. Eder P, Łodyga M, Dobrowolska A, et al. Position statement of the Polish Society of Gastroenterology and the National Gastroenterology Consultant on vaccination against COVID-19 among patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology Rev* 2021; 16: 2-4.
306. Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 360-8.
307. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD006913.
308. Mikocka-Walus A, Bampton P, Hetzel D, et al. Cognitive-behavioural therapy for inflammatory bowel disease: 24-month data from a randomised controlled trial. *Int J Behav Med* 2017; 24: 127-35.
309. Wynne B, McHugh L, Gao W, et al. Acceptance and commitment therapy reduces psychological stress in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2019; 156: 935-45.e1.