

SZAWICA, Dominik, KUŹNIAR, Aleksandra, FULARSKA, Kamila, OLESZKO, Michał, WĄSIEWICZ, Edward, BERNACKI, Radosław, BERNACKI, Piotr, DUTKA, Martyna & ZARDZEWIĄŁY, Witold. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease - review of literature and current recommendations. *Quality in Sport*. 2023;12(1):27-34. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.12.01.003>
<https://apcz.umk.pl/QS/article/view/43430>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398.

Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 30.04.2023. Published: 30.04.2023.

Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease - review of literature and current recommendations

Leczenie przetok okołodbytniczych w przebiegu choroby Crohna – przegląd literatury i aktualnych rekomendacji

Dominik Szawica

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0009-0004-7089-9266>

dominik.szawica@gmail.com

Aleksandra Kuźniar

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0009-0007-8759-2633>

kuzniar.aleksandra1@gmail.com

Kamila Fularska

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-1338-3982>

ka.larska@wp.pl

Michał Oleszko

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów.

<https://orcid.org/0000-0002-2635-0856>

michaloleszkoole@gmail.com

Edward Wąsiewicz

CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE SP. Z O.O. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut.

<https://orcid.org/0000-0002-0339-6202>

edward.wasiewicz@op.pl

Radosław Bernacki

[Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin](#)

<https://orcid.org/0009-0000-1554-2724>

rbernacki97@gmail.com

Piotr Bernacki

[Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin](#)

<https://orcid.org/0009-0002-9324-9632>

pbernacki73@gmail.com

Martyna Dutka

[Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin](#)

<https://orcid.org/0009-0006-4747-677X>

martynadutka810@gmail.com

Witold Zardzewiały

[Uniwersytet Medyczny w Lublinie Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin](#)

<https://orcid.org/0000-0003-4459-0535>

witold.zardzewialy@gmail.com

Abstract:

Introduction: Crohn's disease is an idiopathic inflammatory disorder of unknown etiology, associated with genetic, immunological, and environmental factors. The incidence of this disease continues to rise in developed countries across all age groups. The disease typically has a chronic course, lasting for many years, with alternating periods of exacerbations and remissions. In almost 25% of patients, perianal fistulas occur during the course of the disease, which are difficult to treat and significantly impair the patient's quality of life.

Aim of the study: To summarize the current state of knowledge on the treatment of Crohn's disease with perianal fistulas, with a particular focus on biological therapies and stem cell treatments.

Methods and Materials: A systemic review was conducted using PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect databases and it was limited to studies published in last 5 years. The search strategy was based on following terms: "Crohn's disease", "perianal fistula", "biological treatment", and "inflammatory bowel disease".

Results: In recent years, there has been intensive research into new treatment options for perianal fistulas in Crohn's disease. Infliximab remains the first-line therapy, best controlled by monitoring the drug concentration in the serum. Alternatively, other drugs such as ustekinumab and vedolizumab may be considered. The combination of biological and surgical treatment is a recognized standard of care and modern, minimally invasive techniques that preserve sphincters, such as the FiLaC™ laser procedure, are increasingly being used. A novel and very promising therapeutic approach is based on mesenchymal stem cells, which may offer hope for patients who do not improve with standard treatment.

Conclusion: Perianal disease in patients with Crohn's disease poses a significant therapeutic challenge and has a substantial negative impact on the physical and emotional well-being of patients. Despite the existence of

various therapeutic options, a certain percentage of patients still fails to achieve clinical remission. Further research into new therapies that offers a chance for a clinical remission in patients with refractory forms of the disease is necessary.

Keywords: Crohn, perianal fistula, biological treatment, IBS

Abstrakt:

Wprowadzenie: Choroba Crohna jest idiopatycznym zaburzeniem zapalnym o nieznannej etiologii, związanej z czynnikami genetycznymi, immunologicznymi i środowiskowymi. Zapadalność w krajach rozwiniętych stale rośnie we wszystkich grupach wiekowych. Choroba ma zwykle charakter przewlekły, wieloletni z naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. U blisko ¼ chorych w jej przebiegu występują przetoki okołoodbytnicze, które trudno poddają się leczeniu i znacznie upośledzają jakość życia chorego.

Cel pracy: Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat leczenia choroby Crohna z przetokami okołoodbytniczymi, ze szczególnym uwzględnieniem terapii biologicznych oraz leczenia z zastosowaniem komórek macierzystych.

Materiały i metodyka: Dokonano analizy i przeglądu literatury na podstawie PubMed, Google Scholar oraz ScienceDirect, uwzględniając publikacje z ostatnich 5 lat, z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „Crohn’s disease”, „perianal fistula”, „biological treatment”, „inflammatory bowel disease”.

Wyniki: W ostatnich latach intensywnie poszukuje się nowych możliwości leczenia przetok w przebiegu choroby Crohna. Nadal lekiem pierwszego rzutu pozostaje infliksymab, najlepiej pod kontrolą stężenia leku w surowicy. Alternatywnie można rozważyć zastosowanie innych leków takich jak ustekinumab i wedolizumab. Zastosowanie leczenia biologicznego razem z chirurgicznym jest uznanym standardem postępowania, a coraz szerzej wykorzystuje się nowoczesne, jak najmniej inwazyjne techniki oszczędzające zwieracze takie jak zabieg laserowy FiLaC™. Nowe, bardzo ciekawe i innowacyjne podejście terapeutyczne jest oparte na mezenchymalnych komórkach macierzystych i może być szansą dla pacjentów nieosiągających poprawy po standardowym leczeniu.

Podsumowanie: Choroba przetokowa u pacjentów z chorobą Crohna jest dużym wyzwaniem terapeutycznym oraz wywiera znaczny negatywny wpływ na stan fizyczny i emocjonalny pacjentów. Pomimo istnienia różnych wariantów terapeutycznych, nadal pewien odsetek pacjentów nie osiąga remisji klinicznej. Niezbędne są dalsze badania nad nowymi terapiami dającymi szansę na wyleczenia pacjentom z opornymi postaciami choroby.

Słowa kluczowe: Leśniowskiego-Crohna, przetoka okołoodbytnicza, leczenie biologiczne, IBS

Wprowadzenie

Choroba Crohna (CD) jest idiopatycznym zaburzeniem zapalnym o nieznannej etiologii, związanej z czynnikami genetycznymi, immunologicznymi i środowiskowymi. Zapadalność w krajach rozwiniętych stale rośnie we wszystkich grupach wiekowych [1]. Najczęstszym objawem CD jest przewlekła biegunka. Często jest także ból brzucha, zwłaszcza zlokalizowany w prawym dolnym kwadrancie nad dołem biodrowym, nasilający się po posiłku. Występuje również: zmęczenie, objawy ogólnoustrojowe, w tym gorączka, utrata masy ciała lub w przypadku młodszych pacjentów zaburzenia wzrostu. Objawy pozajelitowe obejmują artropatie, objawy dermatologiczne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty), oczne (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki i zapalenie nadtwardówki) oraz choroby wątroby i dróg żółciowych (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych). Choroba ma zwykle charakter przewlekły, wieloletni z naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji [2].

Choroba Crohna z przetokami okołoodbytniczymi (PFCD) jest wysoce upośledzającym fenotypem chorobowym, którego występowanie waha się między 14% a 23% u pacjentów dotkniętych CD. Obejmuje wiele różnych manifestacji klinicznych, w tym zarówno zmiany przetokowe (ropnie, przetoki okołoodbytnicze lub odbytniczo-pochwowe), jak i nieprzetokowe (szczeliny, głębokie owrzodzenia, zwężenia odbytu, znamiona skórne czy hemoroidy). Przebieg kliniczny może być bardzo różny, od bezobjawowych i łagodnych do ciężkich, bardzo okaleczających postaci [3]. Fenotyp przetokowy CD może objawić się przed lub po wystąpieniu objawów ze strony jelit lub niezależnie od nich. Występuje częściej u chorych, u których choroba ujawniła się w wieku pediatrycznym [4,5]. Jego obecność w momencie rozpoznania CD wiąże się z większym nasileniem

objawów, koniecznością intensywnego leczenia immunosupresyjnego oraz podejmowania interwencji chirurgicznych i hospitalizacji. Do czynników ryzyka pojawienia się przetok należy okężnicza lub odbytnicza lokalizacja choroby, młodszy wiek w chwili rozpoznania choroby oraz płeć męska [5]. Patogeneza przetok związanych z chorobą Crohna jest słabo zdefiniowana. Dostępna literatura opisuje przejście komórek nabłonka jelitowego do komórek mezenchymalnych, regulację w górę metaloproteinaz macierzy i nadekspresję cząsteczek inwazyjnych wśród hipotetycznych szlaków zaangażowanych w patogenezę PFCD [6].

Leczenie biologiczne

Leczenie choroby Crohna można zasadniczo podzielić na dwie klasy. Postać łagodną do umiarkowanej można leczyć doustnymi immunomodulatorami, takimi jak tiopuryny (merkaptopuryny, azatiopryna), metotreksatem i steroidami. Umiarkowaną do ciężkiej chorobę najlepiej leczyć za pomocą kombinacji immunomodulatorów i leków biologicznych (infliksymb, adalimumab, golimumab, wedolizumab) lub samych leków biologicznych [7].

Postać przetokowa jest szczególnym wyzwaniem w leczeniu choroby Crohna. Z jednej z najnowszych metaanaliz wynika, że nadal lekiem pierwszego rzutu w tym wskazaniu pozostaje infliksymb. Wydaje się, że osiągnięcie wyższych stężeń leku w surowicy ma związek z wyższymi wskaźnikami gojenia się przetok, co wskazuje na istotną rolę monitorowania stężenia leku w terapii [8,9]. Ograniczona liczba opublikowanych danych nie pozwala na formułowanie jednoznacznych zaleceń w stosunku do innych leków biologicznych [10]. Wykazano, że ustekinumab (UST) i wedolizumab (VDZ) mogą być skuteczne jako leki biologiczne drugiego rzutu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub niepowodzeniem anty-TNF [11-13].

W klinicznym badaniu randomizowanym czwartej fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów podawania VDZ dożylnie w tym wskazaniu. U >50% pacjentów z PFCD leczonych wedolizumabem stwierdzono $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drenujących przetok okołodbytnicznych. Klinicznie istotny efekt leczenia obserwowano już w 2. tygodniu i utrzymywał się on do 30. tygodnia, niezależnie od schematu dawkowania [14]. Badanie kohortowe z udziałem 108 chorych wykazało, że około 40% pacjentów osiągnęło remisję kliniczną przetoki po rozpoczęciu terapii UST. U 44,8% pacjentów nastąpiło wygojenie głębokiej przetoki, co wykazano poprzez wykonanie MRI po leczeniu. Remisja kliniczna w jelitach dodatkowo korelowała z remisją kliniczną przetoki. Odpowiedź kliniczną przetoki obserwowano u 80,3% pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną jelit, ale tylko 43,2% u tych, którzy jej nie osiągnęli [15]. Z jednego z badań oceniających odpowiedź na UST i VDZ u pacjentów z PFCD wynika, że UST ma lepszą użyteczność kliniczną niż VDZ na podstawie niższych wskaźników przerwania leczenia. Głównym czynnikiem powodującym przerwanie terapii VDZ był brak odpowiedniej odpowiedzi klinicznej. Ograniczeniem badania była jednak niewielka próba badawcza [16]. Opisano także ciekawy przypadek pacjenta z ciężką, oporną na leczenie postacią PFCD, z licznymi przetokami, który osiągnął znaczną poprawę kliniczną po zastosowaniu guselkumabu – inhibitora IL-23 [17]. W innym badaniu także z sukcesem wykorzystano guselkumab u pacjenta z CD współistniejącą z trądzikiem odwróconym oraz łuszczycą, co czyni go nowym potencjalnym wariantem leczenia CD w przyszłości [18].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest bardzo ważnym elementem leczenia PFCD. Aktualnie stosowanie go łącznie z lekami biologicznymi jest uznanym standardem postępowania. W wieloośrodkowym badaniu PISA II porównującym skuteczność leczenia krótkoterminowego anty-TNF z terapią łączącą leki anty-TNF i interwencję chirurgiczną, wykazano przewagę tej drugiej strategii leczenia [19]. Przetoki okołodbytnicze są zwykle klasyfikowane według ich stosunku do kompleksu zwieracza odbytu, co pozwala chirurgowi na wybór najlepszego dostępu chirurgicznego. Wyróżnia się przetoki przezwieraczowe, międzyzwieraczowe, nadzwieraczowe i pozazwieraczowe. Pilny drenaż jest postępowaniem z wyboru w przypadku obecności ropnia okołodbytniczego. Proste, bezobjawowe przetoki zazwyczaj nie wymagają dalszego leczenia po opanowaniu zakażenia okołodbytniczego. W przypadku przetok objawowych lub złożonej choroby zwykle zaleca się wykonanie fistulektomii „stożkowatej” z setonem drenującym. Umieszczenie setonu nasila włóknienie, zapobiegając przedwczesnemu zamykaniu się skóry i zapewniając kontrolowany, długotrwały drenaż przetoki przy jednoczesnym zachowaniu integralności zwieracza zewnętrznego odbytu. Terapia biologiczna pacjentów może być prowadzona z mniejszym ryzykiem powikłań septycznych, zwiększając skuteczność leczenia farmakologicznego. Wciąż toczy się jednak dyskusja dotycząca jakości życia pacjentów z założonym setonem [20-22].

Do najczęściej stosowanych technik oszczędzających zwieracze zalicza się LIFT (ligation of intersphincteric fistula tract), VAAFT (video-assisted anal fistula treatment), techniki z zastosowaniem lasera (FiLaCTM), kleje i zatyczki tkankowe (anal plug). Metoda LIFT polega ona na podwiązaniu i przecięciu przezwieraczowego odcinka przetoki z dostępu przez nacięcie w bruździe między zwieraczem wewnętrznym a zewnętrznym.

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień potwierdzających dużą skuteczność tej procedury w porównaniu z innymi metodami, którą autorzy szacują na 70-95%. Obecnie na świecie wykorzystuje się także techniki łączone, np. operację LIFT łączy się z zamknięciem otworu wewnętrznego płatem przeniesionym (advancement flap) czy też z wszczepieniem materiału biologicznego (plug BioLIFT). Inną modyfikacją metody LIFT jest zamknięcie kanału przetoki klipsami w przestrzeni międzyzwieraczowej (CLIFT). Operacja VAAFT to nowoczesna technika z wykorzystaniem kamery umożliwiającej uwidocznienie kanału przetoki oraz zlokalizowanie otworu wewnętrznego, a następnie postępowanie terapeutyczne obejmujące zamknięcie ujścia wewnętrznego pod kontrolą wzroku oraz oczyszczenie i obliterację kanału przetoki [23,24].

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się techniki laserowe, takie jak FiLaC™. Jej istotą jest całkowita obliteracja kanału przetoki przy użyciu precyzyjnego światła lasera o długości fali 1470nm jednorodnie pod kątem 360 °, bez naruszania newralgicznych struktur okalających. To emitujące promieniowanie włókno laserowe powoduje obkurczenie otaczającej przetoki i zniszczenie jej [25]. Dane z metaanalizy Cao D. i wsp. sugerują, że FiLaC™ u pacjentów z PFCD charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem pierwotnego wyleczenia i wiąże się jedynie z minimalnym ryzykiem nietrzymania stolca [26]. Sluckin TC i wsp. porównali efekty kliniczne zastosowania FiLaC z metodami stosowanymi standardowo takimi jak procedura płata przesuniętego błony śluzowej (MAF) i podwiązanie przewodu przetoki międzyzwieraczowej (LIFT). Okazała się być równie skutecznym alternatywnym rozwiązaniem dla tych technik w leczeniu wysokich przetok okołodbytnicznych [27].

Terapia z zastosowaniem komórek macierzystych

Nowe, bardzo ciekawe i innowacyjne podejście terapeutyczne jest oparte na mezenchymalnych komórkach macierzystych (MSC). Darwadstrocel to zawiesina allogenicznych, namnażanych mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej, która została zatwierdzona w Europie do leczenia złożonych przetok okołodbytnicznych wykazujących się niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jedną terapię konwencjonalną lub biologiczną u dorosłych pacjentów [28]. Skuteczność pojedynczego podania darwadstrocelu w leczeniu złożonych przetok okołodbytnicznych u pacjentów z chorobą Crohna została wykazana w randomizowanym wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą ADMIRE-CD, którym objęto 212 pacjentów [29].

Mechanizm działania darwadstrocelu nie jest w pełni poznany. Jednak badania przedkliniczne wykazały, że allogeniczne komórki macierzyste wywierają działanie immunomodulujące w obecności mediatorów stanu zapalnego, np. hamowanie funkcji limfocytów T, wzrost liczby regulatorowych limfocytów T, zmniejszoną produkcję cytokin prozapalnych oraz zwiększoną produkcję cytokin przeciwzapalnych. Dowiedziono także, że MSC mogą promować naprawę tkanek, wytwarzając różne czynniki wzrostu, cytokiny i macierze zewnątrzkomórkowe oraz ułatwiając proliferację i migrację różnych komórek zaangażowanych w gojenie się ran. Jednak efekt immunologiczny MSC, który powoduje cofanie skonsolidowanego zwłóknienia, nie został jeszcze wyjaśniony [30]. W Francuskim badaniu pilotażowym z udziałem 27 pacjentów, potwierdzono skuteczność iniekcji MSC w złożonych przetokach odbytu w CD. Odsetek całkowitej odpowiedzi klinicznej i radiologicznej po 12-miesięcznej obserwacji wyniósł odpowiednio 51,9% i 50%. Łączny odsetek całkowitej odpowiedzi kliniczno-radiologicznej wyniósł 34,6%. Wykazano również pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów, zwłaszcza tych, u których uzyskano łączną odpowiedź kliniczno-radiologiczną [31]. INSPECT - retrospektywne badanie przeglądowe oceniało długoterminową skuteczność darwadstrocelu u pacjentów, którzy ukończyli ADMIRE-CD. Wykazano w nim, że remisja kliniczna, wcześniej opisywana po 52 tygodniach od leczenia darwadstrocelem u pacjentów z CD, może utrzymywać się do 156 tygodni u ponad połowy pacjentów. Nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw związanych z bezpieczeństwem leczenia, dotyczących rakotwórczości lub tworzenia się tkanki ektopowej [32].

Podsumowanie

Choroba przetokowa u pacjentów z chorobą Crohna jest dużym wyzwaniem terapeutycznym oraz wywiera znaczny negatywny wpływ na stan fizyczny i emocjonalny pacjentów. Wczesne rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla skutecznej terapii, która powinna opierać się na multidyscyplinarnym podejściu. Pacjenci powinni otrzymać lek biologiczny jako podstawowe leczenie. Jeśli mimo takiego leczenia przetoka utrzymuje się, najczęściej stosowaną pierwotną opcją chirurgiczną u tych pacjentów jest założenie setonów. Pacjenci, którzy nie osiągają poprawy klinicznej po takim protokole leczenia mogą zostać poddani leczeniu z użyciem innych technik operacyjnych takich jak metoda LIFT lub VAAFT, czy zabieg laserowy FiLaC. Nadzieją dla chorych, z oporną postacią przetokowej CD jest terapia oparta na mezenchymalnych komórkach macierzystych (Darwadstrocel), który może stanowić skuteczną, minimalnie inwazyjną metodę osiągnięcia długoterminowej remisji. Niezbędne są dalsze badania nad nowymi terapiami dającymi szansę na wyleczenia

pacjentom z opornymi postaciami PFCD. Opracowano powtarzalny model przedkliniczny, który może być wykorzystany do oceny skuteczności innowacyjnych metod leczenia CD z przetokami okołodbytniczymi [33].

Źródła:

1. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J.* 2022 Dec;10(10):1113-1120. doi: 10.1002/ueg2.12317. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251359; PMCID: PMC9752308.
2. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul;113(7):1101. PMID: 29610508.
3. Luglio G, Tropeano FP, Pagano G, Cricri M. Editorial: Abdominal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease: Imaging, Surgical Techniques and Basic Research. *Front Surg.* 2022 Jun 28;9:952874. doi: 10.3389/fsurg.2022.952874. PMID: 35836609; PMCID: PMC9273927.
4. Atia O, Focht G, Lujan R, Ledder O, Greenfeld S, Kariv R, Dotan I, Yanai H, Gabay H, Balicer R, Haklai Z, Nevo D, Turner D. Perianal Crohn Disease Is More Common in Children and Is Associated With Complicated Disease Course Despite Higher Utilization of Biologics: A Population-based Study From The epidemiology group of the Israeli IBD Research Nucleus (epiIIRN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jun 1;74(6):788-793. doi: 10.1097/MPG.0000000000003422. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192577.
5. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 Oct 3;28(10):1477-1484. doi: 10.1093/ibd/izab287. PMID: 34792604; PMCID: PMC9527611.
6. McGregor CGC, Tandon R, Simmons A. Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;15(1):1-11. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.011. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36184031; PMCID: PMC9667304.
7. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. 2023 Feb 20. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 28613792.
8. Zulqarnain M, Deepak P, Yarur AJ. Therapeutic Drug Monitoring in Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *J Clin Med.* 2022 Mar 25;11(7):1813. doi: 10.3390/jcm11071813. PMID: 35407421; PMCID: PMC8999746.
9. Sun XL, Chen SY, Tao SS, Qiao LC, Chen HJ, Yang BL. Optimized timing of using infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2020 Apr 14;26(14):1554-1563. doi: 10.3748/wjg.v26.i14.1554. PMID: 32327905; PMCID: PMC7167413.
10. Shehab M, Alrashed F, Heron V, Restellini S, Bessissow T. Comparative Efficacy of Biologic Therapies for Inducing Response and Remission in Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 Mar 1;29(3):367-375. doi: 10.1093/ibd/izac103. PMID: 35604382.
11. Wetwittayakhleng P, Al Khoury A, Hahn GD, Lakatos PL. The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials. *J Clin Med.* 2022 May 28;11(11):3045. doi: 10.3390/jcm11113045. PMID: 35683433; PMCID: PMC9181669.
12. Ayoub F, Odenwald M, Micic D, Dalal SR, Pekow J, Cohen RD, Rubin DT, Sakuraba A. Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Intest Res.* 2022 Apr;20(2):240-250. doi: 10.5217/ir.2021.00091. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35124951; PMCID: PMC9081994.
13. Attaubi M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Jan;56(1):53-58. doi: 10.1080/00365521.2020.1854848. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264569.
14. Schwartz DA, Peyrin-Biroulet L, Lasch K, Adsul S, Danese S. Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;20(5):1059-1067.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.028. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34597729.
15. Yao J, Zhang H, Su T, Peng X, Zhao J, Liu T, Wang W, Hu P, Zhi M, Zhang M. Ustekinumab Promotes Radiological Fistula Healing in Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Retrospective Real-World Analysis. *J Clin Med.* 2023 Jan 25;12(3):939. doi: 10.3390/jcm12030939. PMID: 36769587; PMCID: PMC9917613.
16. Newman KL, Johnson LA, Stidham RW, Higgins PDR. Vedolizumab more likely to be discontinued than ustekinumab in anti-TNF-experienced patients with fistulizing Crohn's disease. *Therap Adv*

- Gastroenterol. 2023 Mar 3;16:17562848221148254. doi: 10.1177/17562848221148254. PMID: 36895282; PMCID: PMC9989393.
17. Croitoru DO, Seigel K, Nathanielsz N, Elswawi R, Silverberg MS, Piguet V, Sibbald C. Treatment of severe hidradenitis Suppurativa and Fistulizing Crohn's disease with Guselkumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):e563-e565. doi: 10.1111/jdv.18033. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35224787.
 18. Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2021 Mar;32(2):261-263. doi: 10.1080/09546634.2019.1654067. Epub 2019 Aug 25. PMID: 31389737.
 19. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann KATGM, Snijder HJ, Stoker J, D'Haens GR, Gece KB, Gerhards MF, Jansen JM, Dijkgraaf MGW, van der Bilt JDW, Mundt MW, Spinelli A, Danese S, Bemelman WA, Buskens CJ. Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):617-626. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00088-7. Epub 2022 Apr 12. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):600. PMID: 35427495.
 20. Luglio G, Tropeano FP, Pagano G, Cricri M. Editorial: Abdominal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease: Imaging, Surgical Techniques and Basic Research. *Front Surg*. 2022 Jun 28;9:952874. doi: 10.3389/fsurg.2022.952874. PMID: 35836609; PMCID: PMC9273927.
 21. Gklavas A, Sotirova I, Karageorgou M, Kozonis T, Poulaki A, Papaconstantinou I. Is the Quality of Life of Patients with Fistulizing Perianal Crohn's Disease Impaired by the Presence of Chronic Loose, Non-cutting Seton? *J Gastrointest Surg*. 2021 Oct;25(10):2686-2689. doi: 10.1007/s11605-021-04987-2. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33772403.
 22. Angriman I, Tomassi M, Ruffolo C, Bordignon G, Saadeh L, Gruppo M, Pucciarelli S, Bardini R, Scarpa M. Impact on Quality of Life of Seton Placing in Perianal Crohn's Disease. *Front Surg*. 2022 Jan 24;8:806497. doi: 10.3389/fsurg.2021.806497. PMID: 35141271; PMCID: PMC8818691.
 23. Chirurgia po Dyplomie→2020→02→Przetoki odbytu – co nowego w diagnostyce i leczeniu.
 24. Jimenez M, Mandava N. Anorectal Fistula. 2023 Feb 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809492.
 25. Wolicki A, Jäger P, Deska T, Senkal M. Sphincter-saving therapy for fistula-in-ano: long-term follow-up after FiLaC®. *Tech Coloproctol*. 2021 Feb;25(2):177-184. doi: 10.1007/s10151-020-02332-4. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865716.
 26. Cao D, Li W, Ji Y, Wang X, Cui Z. Efficacy and safety of FiLaC™ for perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2022 Oct;26(10):775-781. doi: 10.1007/s10151-022-02682-1. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35962294.
 27. Sluckin TC, Gispens WH, Jongenotter J, Hazen SJA, Smeets S, van der Bilt JDW, Smeenk RM, Schouten R. Treatment of cryptoglandular fistulas with the fistula tract laser closure (FiLaC™) method in comparison with standard methods: first results of a multicenter retrospective comparative study in the Netherlands. *Tech Coloproctol*. 2022 Oct;26(10):797-803. doi: 10.1007/s10151-022-02644-7. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35749023.
 28. Meng ZW, Baumgart DC. Darvadstrocel for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;14(6):405-410. doi: 10.1080/17474124.2020.1764349. Epub 2020 May 20. PMID: 32354239.
 29. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators. 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 Sep 24;388(10051):1281-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27477896.
 30. Furukawa S, Mizushima T, Nakaya R, Shibata M, Yamaguchi T, Watanabe K, Futami K. Darvadstrocel for complex perianal fistulas in Japanese adults with Crohn's disease: a phase 3 study. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 23;jjac144. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac144. Epub ahead of print. PMID: 36149832.
 31. Fathallah N, Akaffou M, Haouari MA, Spindler L, Alam A, Barré A, Pommaret E, Fels A, de Parades V. Deep remission improves the quality of life of patients with Crohn's disease and anoperineal fistula treated with darvadstrocel: results of a French pilot study. *Tech Coloproctol*. 2023 Feb 22. doi: 10.1007/s10151-023-02765-7. Epub ahead of print. PMID: 36811811.
 32. Panés J, Bouma G, Ferrante M, Kucharzik T, Nachury M, de la Portilla de Juan F, Reinisch W, Selvaggi F, Tschmelitsch J, Brett NR, Ladouceur M, Binek M, Hantsbarger G, Campbell-Hill S, Karki C, Buskens C. INSPECT: A Retrospective Study to Evaluate Long-term Effectiveness and Safety of Darvadstrocel in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated in the ADMIRE-CD Trial.

Inflamm Bowel Dis. 2022 Nov 2;28(11):1737-1745. doi: 10.1093/ibd/izab361. PMID: 35099555; PMCID: PMC9629463.

33. . Flacs M, Collard M, Doblas S, Zappa M, Cazals-Hatem D, Maggiori L, Panis Y, Treton X, Ogier-Denis E. Preclinical Model of Perianal Fistulizing Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2020 Apr 11;26(5):687-696. doi: 10.1093/ibd/izz288. PMID: 31774918.