

Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby

Guidelines of the IBD working group of the Slovak Society of Gastroenterology on the management of Crohn's disease

T. Koller¹, J. Tóth¹, T. Hlavatý¹, M. Zakuciová², A. Krajčovičová¹, M. Greguš³, J. Baláž⁴, I. Šturdík¹, M. Huorka¹ a Pracovná skupina pre IBD SGS

¹ Gastroenterologické a hepatologické oddelenie, V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

² I. interná klinika LFUPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

³ Gastroenterologické a hepatologické centrum Nitra, Poliklinika sv. Medarda, Nitra

⁴ Hepatologicko-gastroenterologicko-transplantačné oddelenie, II. interná klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Článek lze stáhnout zde:



Informace o stahování QR kódů naleznete na: www.qr-kody.cz/qr-ckecka



Za skupinu členov Pracovnej skupiny pre IBD SGS: M. Bátovský, D. Malík, I. Bunganič, I. Čierna, L. Gombošová, M. Hlísta, M. Horáková, J. Janík, B. Kadlečková, P. Lietava, L. Lukáč, J. Tóth, J. Ušák, B. Valach, I. Valachová, E. Veseliny, A. Vrzgula, J. Záh, Z. Zelinková a autori publikácie

Úvod

Crohnova choroba (CD – Crohn's disease) patrí spolu s ulceróznou kolitídou medzi chronické zápalové choroby tráviaceho traktu (IBD – inflammatory bowel disease). Obe tieto chorobné jednotky majú vo vyspelých krajinách stúpajúcu incidenciu. Postihujú najmä ľudí v produktívnom veku, čím spôsobujú ich zníženú kvalitu života, zníženú pracovnú schopnosť, spôsobujú množstvo komplikácií, hospitalizácií a chirurgických výkonov. CD obzvlášť zvyšuje u postihnutých pacientov aj riziko invalidizácie.

Management IBD je pre ošetrovúcich lekárov často výzvou a vyžaduje poznanie aktuálnych trendov. Cieľom managementu je efektívne používať dostupné liečebné možnosti s účelom zabrániť komplikáciám choroby a hroziacej invalidizácii. Na Slovensku sa liečba IBD sústreďuje do špecializovaných centier, kde sa koncentruje expertíza lekárov, zdravotných sestier a endoskopického vybavenia. Centrá sú tiež oprávnené indikovať a podávať finančne náročnú biologickú liečbu. Management IBD je

však tímovou prácou a okrem centrálnej úlohy gastroenterológa sa na ňom zúčastňuje aj množstvo iných lekárov špecialistov: chirurg, rádiológ, anesteziológ, všeobecný lekár, reumatológ, pneumológ, gynekológ atď. Tímová spolupráca si vyžaduje formulovať jasné odporúčania pre všetkých zúčastnených lekárov, aby ich spolupráca prebehla s optimálnym výsledkom pre pacienta.

Racionálna liečba IBD bola v minulosti predmetom troch slovenských odporúčaní vo forme metodických listov [1–3]. Od ich poslednej aktualizácie v roku 2012 sa liečebné možnosti CD výrazne zmenili, boli publikované nové klinické štúdie, do praxe prišli nové lieky a pribudli nové vedecké poznatky o optimalizácii už existujúcich foriem liečby. Uvedené skutočnosti si preto vyžiadali aktualizáciu publikovaných odporúčaní. Cieľom predkladaných odporúčaní je definovať štandardné terapeutické postupy, minimalizovať potenciálne riziká terapie a zabezpečiť racionálne využitie obmedzených ekonomických zdrojov. Výsledkom uplatnenia odporúčaní v kli-

nickej praxi by malo byť zlepšenie výsledkov starostlivosti o pacientov s IBD.

Metodika prípravy odporúčaní

Predkladané odporúčania nadväzujú na predchádzajúce odporúčania publikované v rokoch 2002, 2007 a 2012 [1–3]. Pri ich príprave boli použité medzinárodne akceptované štandardy prijímania konsenzuálnych odporúčaní expertov podľa metodiky Delphi [4,5].

Postup prípravy predkladaných odporúčaní zahŕňal niekoľko krokov. Pracovná skupina pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti (SGS) ustanovila na svojom stretnutí v apríli 2016 Komisiu na prípravu odporúčaní. Komisia pripravila štruktúru odporúčaní, proces ich prijímania a rozdelila prípravu jednotlivých oblastí medzi expertov pracovnej skupiny. Experti pripravili zoznam odporúčaní na základe prehľadu medzinárodnej literatúry, svojich znalostí a skúseností. Sila jednotlivých odporúčaní bola hodnotená na základe úrovne medicínskych dôkazov podľa Oxfordského centra pre Evidence-based medicine. Zoznam je uvedený v tab. 1 [6,7].

Tab. 1. Úroveň dôkazov podľa Oxfordského centra pre Evidence-based medicine pre hodnotenie efektu liečby.

Tab. 1. Evidence level according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine for evaluation of treatment effect.

Úroveň dôkazov*	Definícia
1	systematický prehľad randomizovaných klinických štúdií alebo n-of 1 klinických štúdií
2	randomizovaná klinická štúdia alebo observačná štúdia s dramatickým efektom
3	nerandomizovaná kontrolovaná kohortová prospektívna štúdia
4	série kazuistík, case control štúdie alebo štúdie s historickou kontrolnou skupinou
5	názory expertov založené na odôvodnených predpokladoch mechanizmu účinku

*Úroveň dôkazov môže byť znížená podľa kvality štúdií, inkonzistencie medzi štúdiami alebo ak je výsledok liečby (effect size) príliš malý. Úroveň dôkazov môže byť zvýšená ak je výsledok liečby (effect size) výrazný.

Takto spracovaný návrh bol rozposlaný všetkým členom pracovnej skupiny pre IBD na pripomienkovanie. Následne sa stretla pracovná komisia, ktorá zapracovala pripomienky do upraveného návrhu odporúčaní. Takto pripravené odporúčania boli predložené na rokovania Pracovnej skupiny pre IBD, ktoré sa uskutočnili v Modre Harmónii, v Nitre a Bardejovských kúpeľoch. O každom z odporúčaní sa na stretnutiach hlasovalo osobitne. Odporúčanie bolo prijaté, ak zaňho hlasovalo minimálne 70 % expertov. Ak nebolo odporúčanie v prvom kole prijaté, pripravilo sa upravené znenie odporúčaní v zmysle diskusie a opätovne sa hlasovalo. Odporúčania, ktoré nezískali ani v druhom kole súhlas minimálne 70 % väčšiny expertov, neboli prijaté. Záverečné znenie odporúčaní spracovali a pripravili pre publikáciu Tibor Hlavatý, Anna Krajčovičová a Tomáš Koller.

Crohnova choroba

Všeobecné opatrenia pri diagnóze

Management CD pri diagnóze zahŕňa poučenie pacienta o chorobe a jej priebehu, o možnostiach liečby, o riziku operácií, o riziku nádorov a o možnostiach tehotenstva alebo počatia. Zároveň je nutné poučenie o nevhodnosti fajčenia s prípadným návrhom liečby nikotinizmu [8].

U každého pacienta s diagnostikovanou CD je potrebné zistiť rozsah postihnutia pomocou vhodne zvolených zobrazovacích vyšetrení, zistiť prítomnosť a závažnosť prípadných extraintestinálnych manifestácií a podrobne rozobrať v minulosti podávanú liečbu a jej účinnosť a znášanosť.

Stratégia liečby CD sa určí podľa lokalizácie a rozsahu postihnutia, podľa aktivity choroby a podľa povahy choroby (luminálna – zápalová alebo stenotizujúca a fistulujúca) [8].

Aktivita choroby

Aktivitu choroby je možné stanoviť pomocou Harvey-Bradshaw indexu (HBI). CD je v remisii ak je HBI < 5 bodov. CD s ľahkou aktivitou je definovaná ako HBI 5–7 bodov, stredná aktivita ako HBI 8–16 bodov, vysoká aktivita s HBI > 16 bodov.

CD s vysokou aktivitou sa klinicky prejavuje okrem bolestí brucha a hnačiek aj systémovými príznakmi a/alebo novoobjavenou fistuláciou a/alebo chudnutím a/alebo extraintestinálnymi prejavmi.

1. CD s luminálnym postihnutím

Odporúčanie

CD 1.1. Pred zahájením liečby sa odporúča posúdenie rozsahu

a charakteru postihnutia pomocou ileokolonoskopie a zobrazovacích metód (ultrasonografia – USG, CT alebo magnetická rezonančná (MR) enterografia) (EL5).

Pri náleze stenózy alebo prestenotickej dilatácie sa odporúča postupovať podľa osobitných odporúčaní v tomto dokumente.

1.1. Liečba CD s nízkou aktivitou

Odporúčanie

CD 1.2. U pacientov s nízkou aktivitou a ileocekálnym postihnutím je liekom prvej voľby budezonid v dávke 9 mg denne (EL1).

CD 1.3. U pacientov s nízkou aktivitou a kolickou formou je možné zahájiť liečbu aminosalicylátmi v dávke 4 g denne (EL1).

Odôvodnenie

Budezonid sa ukázal ako účinná liečba ohraničenej luminálnej CD najmä v ileocekálnnej oblasti. Šanca dosiahnutia remisie bola oproti placebo 1,93 (1,37–2,73) násobná pri dávke 9 mg 1× denne [9,10]. Podávanie 9 mg 1× denne sa ukázalo ako rovnako účinné v dosiahnutí remisie ako podávanie 3 mg 3× denne [11].

Úspešnosť liečby mesalazínom v dávke 4 g denne sa ukázala v jednej štúdií len o málo lepšia od placebo (pokles 18 bodov z CDAI), ale bola štatisticky významná. Iné systematické štúdie, metaanalýzy, ako aj nedávna Bayesiánska metaanalýza účinnosť mesalazínu nepotvrdili. Dôkazy o účinnosti vysokých dávok mesalazínu v liečbe CD sú nejednoznačné [10,12,13].

1.2. Liečba CD so stredne vysokou až vysokou aktivitou

Odporúčanie

CD 1.4. Liekom voľby sú systémové kortikosteroidy v dávke 0,5 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti, prípadne pri stredne vysokej

aktivite a ileocekalnej lokalizácii budezonid v dávke 9 mg denne (EL1).

CD 1.5. Antibiotická liečba je indikovaná pri podozrení na infekčné komplikácie (EL4).

CD 1.6. U pacientov rezistentných na liečbu kortikosteroidmi alebo pri ich kontraindikácii je indikovaná biologická liečba niektorým z registrovaných preparátov anti-TNF- α (infiximab, adalimumab) (EL1) alebo vedolizumabom (VDZ) (EL2) alebo ustekinumabom (EL2).

Odôvodnenie

Systémové kortikosteroidy sú efektívnejšie ako placebo v navodení remisie pri CD (OR 1,99; 95% CI 1,51–2,64) [14]. Miera dosiahnutia remisie sa pohybovala od 60 do 83 %, dávka steroidov bola 0,5–0,75 mg/kg prednizonu alebo 1 mg/kg metylprednizolonu. Štúdiá porovnávajúca odpoveď na liečbu v závislosti od podávanej dávky zatiaľ nebola vykonaná. V prípadoch stredne ťažkej aktivity CD lokalizovanej v ileocekalnej oblasti je budezonid ekvivalentnou alternatívou ku systémovým steroidom, ale s nižším rizikom nežiadúcich účinkov [9]. Rýchle vysadenie kortikosteroidov môže zvýšiť riziko skorého relapsu (do 3 mesiacov). Dĺžka podávania steroidov nie je dostatočne presne stanovená, avšak neodporúča sa ich podávať viac ako 3 mesiace. Ani režim postupného znižovania dávky steroidov po dosiahnutí klinickej remisie v súčasnosti nie je presne definovaný. Takýto režim sa však odporúča vykonávať rovnako u všetkých pacientov, aby sa ľahšie mohli identifikovať pacienti so skorým relapsom choroby.

V prípadoch tzv. skorých relapsov, ktoré sa vyskytujú menej ako 2× ročne, je alternatívou opätovné nasadenie steroidov spolu s azatioprínom. Liečba azatioprínom sa vzhľadom na pomalý nástup účinku, ktorého efekt možno očakávať medzi 3. a 6. mesiacom od začiatku liečby, sa v súčasnosti nepovažuje za liečbu in-

dukčnú [15,16]. Liečba tiopurínmi bude preto diskutovaná v časti venovanej udržiavacej liečbe. Zistilo sa však, že súčasné podávanie steroidov a azatioprínu v snahe navodiť remisiu pri vzplanutí aktívnej CD vedie k zníženiu celkovej dávky podávaných steroidov [16].

Rozhodovanie o nasadení biologickej liečby závisí najmä od stupňa aktivity choroby, od rozsahu postihnutia a od odpovede na predchádzajúcu liečbu [8]. V prípadoch choroby refraktérnej na steroidnú liečbu je potrebné vylúčiť lokálne komplikácie ako absces alebo fistuláciu pomocou vhodne zvolených zobrazovacích metód, prípadne akúkoľvek inú príčinu, ktorá by mohla vysvetľovať pretrvávanie symptómov. V prípadoch vysokej aktivity CD je vždy nutné uvažovať aj o možnostiach chirurgickej liečby, ktorá by mohla byť účinnejšou alternatívou ku medikamentózne liečbe u vybraných pacientov [8]. Prah indikácie chirurgickej liečby by mal byť nižší najmä pri lokalizovanom ileocekalnom postihnutí. Ďalšou kategóriou pacientov, u ktorých je možné uvažovať o skorom nasadení biologickej liečby, sú pacienti s predpokladaným ťažkým invalidizujúcim priebehom. Invalidizujúca forma CD nie je definovaná v rôznych štúdiách rovnako. Všeobecný konsenzus predpokladá, že sú to pacienti s nástupom choroby v mladom veku, s extenzívnym postihnutím, ktorí vyžadujú liečbu systémovými steroidmi pri prvom vzplanutí a pacienti s perianálnym postihnutím pri diagnóze. U pacientov, ktorí spĺňajú kritériá invalidizujúcej CD, je potrebné túto skutočnosť brať do úvahy pri každom rozhodovaní o managemente [8].

Biologická liečba je preto liekom voľby u pacientov rezistentných na liečbu steroidmi alebo pri ich kontraindikácii, ako aj pri uvedených častých relapsoch (viac ako 1× ročne). V súčasnosti máme dôkazy aj o tom, že imunosupresívna liečba infiximabom alebo adalimumabom v kombinácii s azatioprínom dokáže pri dlhodobom podávaní znížiť riziko hospitalizácie alebo operácie pre CD [17,18].

U pacientov s CD je možné zväziť aj indukčnú liečbu VDZ alebo ustekinumabom. Ukazuje sa, že pacienti naivní na liečbu anti-TNF- α majú pri podaní VDZ alebo ustekinumabu vyššiu úspešnosť liečby v navodení alebo udržaní remisie oproti pacientom, u ktorých liečba anti-TNF- α v minulosti zlyhala [19,20].

Dôkazy o účinnosti biologickej liečby v navodení remisie pri CD pochádzajú z registračných štúdií pre infiximab [21,22], adalimumab [23,24], VDZ [19,25] aj ustekinumab [26], ako aj z ostatných štúdií a metaanalýz [27]. Najviac dôkazov máme v súčasnosti pre liečbu anti-TNF- α protilátkami, ktoré sú odporúčané ako biologiká 1. línie. Doposiaľ neboli vykonané veľké porovnávacie štúdie, ale doteraz publikované dôkazy ukazujú, že preparáty infiximab a adalimumab sú v účinnosti ekvivalentné.

Dôkazy o účinnosti infiximabu pochádzajú zo štúdií ACCENT I a SONIC [21,28]. V štúdiu ACCENT I bolo zaradených 573 pacientov a v 2. týždni na jedinú infúziu infiximabom odpovedalo 58 % pacientov. V štúdiu SONIC bolo zaradených spolu 508 pacientov. V skupine liečenej sólo infiximabom bola klinická remisia navodená v 2. a 6. týždni u 32,5 a 47,1 % pacientov v porovnaní s 17,6 a 27,6 % pacientov liečených azatioprínom ($p < 0,01$). V posledných rokoch sa objavili aj údaje o účinnosti biosimilárnych verzií infiximabu v indukčnej liečbe CD. V jednej práci bolo zaradených 126 pacientov s CD liečených preparátom CT-P13, u ktorých autori pozorovali v 14. týždni klinickú odpoveď a klinickú remisiu u 81,4 a 53,6 % pacientov [29].

Dôkazy o účinnosti adalimumabu pochádzajú zo štúdie CLASSIC I, v ktorej bolo zaradených 299 pacientov. V indukčnom režime 80/40 a 160/80 mg dosiahlo v 4. týždni liečby remisiu 24 a 36 % pacientov oproti 12 % v placebovej skupine [24]. V štúdiu GAIN bolo zaradených 301 pacientov, ktorí boli predtým neúspešne liečení infiximabom. V indukčnom dávkovaní 160/80 mg bolo v 4. týždni v klinickej re-

misii 21 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní so 7 % na placebe ($p < 0,001$) [30].

Dôkazy o účinnosti VDZ v indukcii remisie pochádzajú zo štúdií GEMINI 2. V štúdií GEMINI 2 bolo zaradených 368 pacientov a liečba bola zaslepená s placebom v 0. a 2. týždni liečby v dávke 300 mg intravenózne. V 6. týždni dosiahlo klinickú remisiu 14,5 vs. 6,8 % pri placebe ($p = 0,02$) [25]. V štúdií GEMINI 3 nebola u pacientov s predchádzajúcou neúspešnou anti-TNF- α liečbou úspešnosť v navodení remisie do 6. týždňa po podaní VDZ odlišná od placeba [19]. Pri analýze úspešnosti indukčnej liečby v 10. týždni však už dosiahla štatistickú významnosť (26,6 vs. 12,1 %; $p = 0,001$, RR 2,2). Z tejto štúdie, ako aj z ďalších prác preto vyplýva, že efekt liečby VDZ v indukcii CD možno očakávať až v 10. týždni [31,32].

Dôkazy o účinnosti ustekinumabu pochádzajú zo štúdií UNITI 1 a 2. V štúdií UNITI 1 bolo zahrnutých 741 pacientov po zlyhaní predchádzajúcej anti-TNF- α liečby. Miera klinickej odpovede bola v 6. týždni po jedinej dávke ustekinumabu 34,3 vs. 21,5 % pri placebe ($p < 0,003$). Miera dosiahnutej klinickej remisie v 6. týždni bola v liečených skupinách 16,3 a 18,5 %, oproti placebu v 8,9 % ($p < 0,01$). V štúdií UNITI 2 bolo zahrnutých 628 pacientov, cca 70 % z nich bolo anti-TNF- α naivných. Miera klinickej odpovede bola v 6. týždni po jedinej dávke ustekinumabu 55,5 vs. 28,7 % pri placebe ($p < 0,001$). Miera dosiahnutej klinickej remisie bola v liečených skupinách 34,9 vs. 17,7 % pri placebe ($p < 0,001$).

Diskutovanou otázkou zostáva, či podávať v kombinácii s biologickou liečbou aj azatioprín. V štúdií SONIC sa ukázalo, že kombinácia infliximabu a azatioprínu bola účinnejšia ako samotný infliximab v navodení remisie do 26. týždňa u pacientov s CD v rannom priebehu [28] a tiež viedla častejšie ku slizničnému vyhojeniu lézií. Podobné dôkazy však nie sú zatiaľ dostupné pre adalimumab, aj keď komparatívne analýzy neukázali vý-

raznejšiu odlišnosť v účinnosti oboch preparátov aj u pacientov, ktorí užívali sprievodnú liečbu azatioprínom [33]. Kombinovanú liečbu je preto možné považovať na základe dostupných dôkazov za účinnejšiu ako monoterapiu. Zároveň je však zrejmé, že jej nevýhodou je zvýšené riziko toxicity a nežiadúcich reakcií.

Antibiotická liečba nie je indikovaná u všetkých pacientov s aktívnou CD, pretože v súčasnosti nie sú dôkazy o jej účinnosti v navodení remisie a antibiotiká sú zaťažené rizikom nežiadúcich účinkov [8]. Jej prínos by mal byť rezervovaný pre pacientov s podozrením na komplikácie spôsobené bakteriálnou infekciou. Výnimku predstavuje neabsorbovateľné antibiotikum rifaximín v dávke 800 mg 2x denne, ktoré sa ukázalo v jednej štúdií ako účinná liečba v navodení remisie pri stredne vysokej aktivite CD [34].

Sólo nutričná liečba ani chirurgická liečba sa neodporúčajú ako liečba 1. línie s výnimkou situácií, kedy sú dokázané septické komplikácie. V prípadoch lokalizovanej CD so stredne vysokou aktivitou je však žiadúce zvážiť chirurgické riešenie ako jednu z možných alternatív medikamentózne liečby [8].

1.3. Udržanie remisie pri lúminálnom postihnutí

Odporúčanie

CD 1.7. Udržiavacia liečba je indikovaná u všetkých pacientov (EL1). U pacientov s prvou manifestáciou ochorenia a nízkou aktivitou je možnosť udržiavaciu liečbu po dosiahnutí remisie nepodávať (EL5).

CD 1.8. Pri dosiahnutí remisie pomocou kortikosteroidov je indikovaná udržiavacia liečba azatioprínom. Ak dôjde k relapsu na tejto liečbe, odporúča sa udržiavacia liečba pomocou niektorého z preparátov anti-TNF- α (infiximab, adalimumab) (EL1) alebo ustekinumabu (EL2) alebo VDZ (EL2) alebo metotrexátom (EL4).

CD 1.9. Pri dosiahnutí remisie pomocou anti-TNF- α preparátov (infiximab, adalimumab) alebo ustekinumabom alebo VDZ je indikovaná dlhodobá udržiavacia liečba pomocou liečiva, ktorým sa remisia navodila (EL1).

CD 1.10. Kombinovaná liečba infliximabom a azatioprínom dosahuje lepšie výsledky v udržaní remisie ako liečba jednotlivými preparátmi samostatne (EL2).

CD 1.11. Udržiavacia liečba budezonidom v dávke 6 mg (EL2) a/alebo aminosalicylátmi (EL5) je možná v osobitných prípadoch, najmä ak došlo k dosiahnutiu remisie týmito preparátmi.

Odôvodnenie

Pacienti v remisii CD by mali byť pravidelne sledovaní a kontrolovaní za účelom skoršej diagnózy relapsu choroby. Rozhodnutie o podávaní a type udržiavacej liečby by malo brať do úvahy doterajší priebeh choroby. Medzi najdôležitejšie faktory patrí: rozsah postihnutia pri diagnóze, počet a aktivita doterajších vzplanutí a účinnosť predchádzajúcej liečby. Existuje skupina pacientov s CD, u ktorých sa zistil dlhodobý ľahký až stredne ťažký priebeh. Pri tomto fenotype CD by bolo možné uvažovať o nepodaní udržiavacej liečby. Medzi faktory, ktoré boli v jednej kohortovej štúdií 600 pacientov asociované s ľahkým až stredne ťažkým priebehom, patrili: absencia fajčenia, starší vek pri vzniku CD, dlhé trvanie choroby, vyššie vzdelanie a absencia postihnutia rekta. V tejto kohorte tvorili 46,5 % všetkých pacientov [35]. Všeobecne sa predpokladá, že minimálne 1/3 pacientov s CD má dlhodobý ľahký až stredne ťažký priebeh, ktorý nevyžaduje dlhodobé podávanie imunosupresív.

V súčasnosti nemáme dôkazy o tom, že by liečba mesalazínom dokázala udržať liekmi navodenú remisiu s vyššou

úspešnosťou ako placebo, čo bolo potvrdené aj najnovšou metaanalýzou [36].

V terajšej dobe máme množstvo dôkazov o účinnosti azatioprínu v udržaní steroidmi navodenej remisie. V štúdiu 238 pacientov s CD liečených azatioprínom priemerne 2,6 roka sa ukázalo, že 49,2 % pacientov bolo po skončení sledovaného obdobia v remisii a ďalších 34 % malo parciálnu odpoveď na liečbu, 16,8 % pacientov na liečbu neodpovedalo [15]. V štúdiu SONIC u pacientov s CD s krátkym trvaním, naivných na akúkoľvek imunosupresívnu liečbu, bolo 30 % pacientov liečených sólo azatioprínom v remisii v 26. týždni a 54,7 % pacientov bolo v remisii pri tej istej liečbe v 50. týždni [28]. Metaanalýza potvrdila, že udržanie klinickej remisie po 6 mesiacoch až 2 rokoch pri liečbe azatioprínom možno očakávať priemerne na úrovni 71 % pacientov [37]. Posledná verzia Cochranovej analýzy, napriek konštatovanej nízkej kvalite dôkazov, potvrdzuje účinnosť azatioprínu v udržaní klinickej remisie CD oproti placebo, RR 1,19, NNT 9 [38]. Autori navyše predpokladajú, že azatioprín je pravdepodobne účinnejší ako budezonid, ale relatívnu účinnosť voči ostatným liekom v štúdiu nebolo možné stanoviť pre nedostatok dôkazov. Faktorom, ktorý podľa autorov najviac obmedzuje použitie azatioprínu, je jeho profil nežiadúcich účinkov.

V prípadoch intolerancie alebo nežiadúcich účinkov azatioprínu je možné miesto neho podať metotrexát. Metotrexát v dávke 25 mg týždenne podaný intramuskulárne sa ukázal ako účinný v navodení remisie pri CD v jednej štúdiu [39]. Metotrexát v dávke 15 mg týždenne podaný intramuskulárne sa ukázal ako účinný v udržaní remisie CD. V metaanalýze 333 pacientov sledovaných počas 40 týždňov bolo v remisii 65 vs. 39 % pri placebe (RR 1,67). Nižšie dávky metotrexátu alebo liek podávaný *per os* neboli účinnejšie ako placebo [40].

Dôkazy o účinnosti infliximabu v udržaní medikamentózne navodenej remisie CD máme z registračných štúdií ACCENT I a ACCENT II pri fistulujúcej

forme [21,22]. V štúdiu ACCENT bolo v 30. týždni v remisii 39–45 % pacientov na infliximabe vs. 21 % pacientov liečených placebo. Pacienti na pokračujúcej liečbe infliximabom mali 2,7násobnú šancu zostať v remisii v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo. Účinnosť infliximabu bola následne potvrdená v štúdiu SONIC, kde v 26. týždni bolo pri liečbe sólo infliximabom v klinickej remisii bez kortikosteroidov 44,4 % pacientov a v 50. týždni asi 2/3 pacientov [32]. Štúdia SONIC taktiež potvrdila, že u pacientov v skorých štádiách CD, ktorí doposiaľ nedostávali imunosupresívnu liečbu, bola kombinovaná liečba azatioprínom a infliximabom úspešnejšia v udržaní remisie v 26. a v 50. týždni (60,4 a 74 %) v porovnaní s liečbou sólo azatioprínom (31,8 a 54 %) alebo sólo infliximabom (47,9 a 66 %). Podobne presvedčivé dôkazy v súčasnosti nemáme pre ostatné preparáty.

Dôkazy o účinnosti adalimumabu v udržaní remisie pochádzajú zo štúdie CHARM a štúdie ADHERE. V štúdiu CHARM bolo v 26. týždni na liečbe adalimumabom 40–47 % pacientov v remisii (podľa dávkovania 40 mg 1× za 2 alebo 1 týždeň) a v 56. týždni bolo v remisii 36–41 % zaradených pacientov. Počas ďalšieho sledovania bolo približne 80 % pacientov, ktorí pôvodne dosiahli remisiu v 56. týždni štúdie CHARM naďalej v remisii aj pri poslednej kontrole v štúdiu ADHERE, ktorá trvala 4 roky [41].

Dôkazy o účinnosti VDZ v udržaní medikamentózne navodenej remisie samotným VDZ pochádzajú zo štúdie GEMINI 2. Pacienti odpovedajúci na liečbu VDZ v indukčnej fáze po podaní v 0. a 2. týždni boli následne zaradení do udržiavacej fázy štúdie. Udržiavacia liečba VDZ v dávke 300 mg každých 8 alebo 4 týždňov bola zo 461 pacientov účinná v 39 a 36,4 % v 52. týždni, v porovnaní s placebo (21,6 %) [25]. Novšia práca analyzovala 516 anti-TNF- α naivných pacientov a 960 anti-TNF- α exponovaných pacientov s CD zo štúdií GEMINI 2 a 3. Zistila, že 48,9 % pacientov anti-TNF- α naivných a 27,7 % anti-TNF- α

zlyhaných pacientov bolo na liečbe VDZ v remisii po 52 týždňoch liečby v porovnaní s 26,8 a 12,8 % pri liečbe placebo [42].

Dôkazy o dlhodobej účinnosti ustekinumabu v udržaní remisie pri CD máme zo štúdie IM-UNITI, ktorá zahrnula celkovo 397 pacientov. Miera remisie bola pri dávkovaní 90 mg subkutánne každých 8 alebo 12 týždňov v 44. týždni liečby signifikantne vyššia v aktívne liečenej skupine pacientov (53,1 a 48,8 %) oproti placebo (35,9 %). Miera klinickej remisie bez nutnosti užívania steroidov v 44. týždni bola signifikantne vyššia oproti placebo (29,8 %) u pacientov liečených každých 8 týždňov (46,9 %) [20].

1.4. Dĺžka udržiavacej liečby

Odporúčanie

CD 1.12. Udržiavaciu liečbu sa odporúča podávať pokiaľ pretrváva terapeutický efekt (EL4). Mala by sa podávať dlhodobo u každého pacienta. Prerušenie liečby vedie k vysokej miere relapsov (EL1).

CD 1.13. Ak je pacient v dlhodobej hlbokovej remisii na azatiopríne, je možné zvážiť ukončenie podávania (EL5).

Odôvodnenie

Pacienti, ktorí zostávajú v klinickej remisii, majú znížené riziko komplikácií CD, znížené riziko hospitalizácií ako aj chirurgických intervencií. Ak pacient zostáva v remisii choroby, cieľom liečebného úsilia je túto remisiu udržať čo najdlhšie. Dĺžka podávania udržiavacej liečby je predmetom diskusií vzhľadom na riziko nežiadúcich účinkov, ale aj vzhľadom na náklady liečby. Cieľom zastavenia udržiavacej liečby by malo byť udržanie remisie bez liečby. Pod hlbokou remisiou sa rozumie remisia, ktorá trvá viac ako 6–12 mesiacov a zároveň pacient nemá žiadne endoskopické (erózie, vredy) ani laboratórne (C reaktívny proteín – CRP, kalprotektin v stolici), ani zobrazovacie (USG, CT, MR) znaky zápalovej akti-

vity. U pacientov v hlbokoj remisii, ktorá trvá minimálne 6–12 mesiacov, je možné zväziť udržiavaciu liečbu zastaviť. Pri každom zastavení liečby sú však pacienti vystavení riziku relapsu CD, čo bolo aj predmetom skúmania viacerých štúdií. Po vysadení dlhodobej liečby azatiopri- nom u 129 pacientov s CD došlo ku re- lapsu po 12 mesiacoch u 23 % pacientov a po 24 mesiacoch u 39 % z nich [43]. Po vysadení liečby preparátom anti- TNF- α došlo zo 146 pacientov s CD ku relapsu u 36 % pacientov po 1. roku, a 56 % pacientov po 2. roku od zastave- nia liečby. Najnovšia analýza zistila, že medzi 1 055 pacientami s IBD došlo po roku od vysadenia liečby anti-TNF- α ku relapsu choroby u 19 % pacientov. Nie- ktoré z týchto štúdií identifikovali aj rizi- kové faktory relapsu po vysadení liečby. Pacienti so zvýšeným rizikom relapsu boli najmä tí v mladšom veku, na liečbe adalimumabom, s vyšším CRP alebo kal- protektínom, s postihnutím hrubého čreva, s liečbou, ktorá bola zastavená pre nežiadúce reakcie, a pacienti ktorí mali sólo liečbu preparátom anti-TNF- α bez imunomodulátora [44–46].

1.5. Udržanie chirurgicky navodenej remisie

Odporúčanie

CD 1.14. Ileokolonoskopické vyšetrenie je zlatým štandardom diagnózy pooperačnej reku- rencie choroby a malo by sa vykonať do 1 roka od operá- cie (EL2).

CD 1.15. Všetci pacienti s CD po ope- rácii by mali prestať fajčiť (EL1).

CD 1.16. Metronidazol v dávke 3 \times 250 mg denne alebo mesa- lazín v dávke 4 g denne je možné podať v prevencii re- kurencie u pacientov po izo- lovanej resekcii ilea (EL2).

CD 1.17. U pacientov s rizikovým fak- torom pooperačnej reku- rencie je možné podať pro- fylaktickú liečbu ihneď po

operácii. Preferovaným liekmi sú azatiopriín, infliximab alebo adalimumab (EL2).

CD 1.18. U pacientov bez rizikového faktora je možnosťou udr- žiavaciu liečbu do vykona- nia pooperačnej kolonosko- pie nepodať (EL2).

Odôvodnenie

Ileokolonoskopické vyšetrenie je naj- citlivejšou metódou na detekciu sko- rej rekurencie CD po operácii. Slizničné lézie sa objavujú omnoho skôr, ako na- stúpia klinické príznaky. Klasifikácia po- zorovaných lézií podľa Rutgeerts na päť stupňov bola dostatočne valido- vaná. Pacienti s minimálnymi léziami i0 a i1 mali v 10-ročnom sledovaní riziko klinickej rekurencie len 10 % [47].

Fajčenie je veľmi silným rizikovým faktorom pooperačnej rekurencie CD. V metaanalýze 16 štúdií sa zistilo, že faj- čiari majú dvojnásobné riziko klinickej rekurencie a 2,5násobné riziko ďalšieho chirurgického výkonu do 10 rokov [48].

Rizikovými faktormi pooperačnej re- kurencie CD sú fajčenie, viaceré pred- chádzajúce operácie, chýbanie profy- laktickej liečby, penetrujúci fenotyp ochorenia, perianálne postihnutie a prítomnosť granulómov v resekáte. Štú- dia POCER priniesla dôkazy o tom, že liečba podávaná podľa rizika rekuren- cie a podľa nálezu pooperačnej ileo- koloskopie dokáže účinnejšie predchá- dzať pooperačnej rekurencii CD [49]. Po 1,5 roku od operácie došlo ku endo- skopickej rekurencii u 67 % pacientov bez intervencie na základe rizikových faktorov a endoskopického nálezu, na rozdiel od 49 % miery rekurencie u pacientov aktívne liečených podľa ri- zikových faktorov a endoskopického ná- lezu. V aktívnej skupine malo normálnu sliznicu 22 % pacientov na rozdiel od 8 % v skupine bez intervencie. Pacientom bez takýchto rizikových faktorov je možné udržiavaciu liečbu po prvej operácii ne- podať až do ileokolonoskopického vy- šetrenia. Pacientom s aspoň jedným ri- zikovým faktorom rekurencie je možné

udržiavaciu liečbu podať už ihneď po operácii.

Podanie mesalazínu po operácii viedlo ku zníženiu rizika klinickej pooperačnej rekurencie (RR 0,76) a ťažkej endosko- pickej rekurencie (RR 0,5) v porovnaní s placebom [50]. Podanie metronidazolu taktiež viedlo ku zníženiu miery klinickej a endoskopickej rekurencie CD po ope- rácii (RR 0,23 a RR 0,44). V skupine užíva- júcej metronidazol bol však tento efekt vyvážený vyšším rizikom nežiadúcich reakcií. Novšia metaanalýza efektu aza- tiopriínu v prevencii rekurencie pri CD po operácii pozorovala u 168 pacientov kli- nickú rekurenciu u 48 % pacientov v sku- pine s podávaným tiopurínom v porov- naní so 63 % pacientov, ktorí dostávali placebo (RR 0,74). Kvalita dôkazov však bola na nízkej úrovni a ani porovnanie s ostatnými liekmi nebolo možné [51].

Dôkazy o účinnosti anti-TNF- α prepa- rátov v prevencii pooperačnej recidívy CD pochádzajú z množstva malých štúdií s rôznou metodológiou a dizajnom pro- tokolov. Nedávna network metaanalýza dostupných 21 štúdií u 2 006 pacientov porovnávala stratégie prevencie poepe- račnej rekurencie. Zistila, že mesalazín (RR 0,6), antibiotiká (RR 0,26), imunomodulan- cia (RR 0,36), imunomodulancia s antibio- tikami (RR 0,11) a monoterapia anti-TNF- α (RR 0,04) znížili riziko klinického relapsu. Navyše, antibiotiká (RR 0,41), imunomo- dulancia (RR 0,33), imunomodulancia a antibiotiká (RR 0,16) a anti-TNF- α mo- noterapia (RR 0,01) znížili riziko endo- skopickej rekurencie [52].

2. Liečba fistulujúcej CD

Perianálne fistuly sú najčastejšou formou fistulujúcej CD a tvoria asi 50 % všetkých fistúl. Postihujú 17–50 % pacientov s CD, ich prítomnosť predstavuje agresívnejší fenotyp a je častejšie asociovaná s po- stihnutím hrubého čreva, najmä rekta, a postihnutím horného gastrointestinál- neho traktu, ako s postihnutím tenkého čreva. Kumulatívna incidenciu vzniku perianálnej fistuly predstavuje 12 % po 1. roku od stanovenia diagnózy, 15 % po 5 rokoch, 21 % po 10 rokoch a 26 % po

20 rokoch [53]. Za hlavné rizikové faktory vzniku perianálnych fistúl sa považuje postihnutie rekta, mužské pohlavie a mladý vek [54].

2.1. Diagnostika perianálnych fistúl

Odporúčanie

CD 2.1. Pri symptomatických perianálnych fistulách alebo pri podozrení na komplexnú fistulu je indikované vyšetrenie MR alebo endorektálnou USG (EL2).

CD 2.2. Za účelom presného diagnostického zhodnotenia perianálnych fistúl a/alebo abscesu je vhodné doplniť vyšetrenie proktochirurgom so skúsenosťami s liečbou IBD (EL5).

CD 2.3. Fistulografia nie je odporúčaná (EL3).

CD 2.4. Kolonoskopia sa odporúča na posúdenie aktivity lumenálneho zápalu v rámci iniciálneho zhodnotenia stavu a následného managementu (EL2).

Odôvodnenie

MR okrem zhodnotenia perianálnych fistúl poskytuje detailné informácie o lokalizácii lumenálneho postihnutia, o závažnosti ochorenia a o tekutinových kolekciami. Detailne vizualizuje análny sfinkter, svaly panvového dna, trakt fistuly a abscesy s presnosťou 76–100 % [55]. Endoskopická sonografia (EUS) s frekvenciou 5–16 MHz je vhodnou alternatívou k MR, poskytuje detailnú vizualizáciu vonkajšieho a vnútorného análneho sfinktera s presnosťou 86–95 % pri klasifikácii fistúl a 62–94 % pri identifikácii vnútorných ústí [56]. Vyšetrenie chirurgom v celkovej anestézii (EUA – examination under anaesthesia) umožňuje okamžitú terapeutickú intervenciu, incíziu a evakuáciu abscesu, založenie voľnej ligatúry (voľnej Setonovej drenáže). EUA s drenážou je metódou voľby, ak je prítomné podozrenie na

perianálny absces [56]. Kombinácia EUA s EUS/MR panvového dna je považovaná za najlepšiu v rámci zhodnotenia a klasifikácie perianálnych fistúl, s presnosťou 100 % [57,58]. Endoskopické vyšetrenie je nevyhnutné pre určenie najvhodnejšej liečebnej stratégie, keďže prítomnosť proktitídy je prediktorom perzistujúcich nehojajúcich sa fistúl a vyššieho rizika potreby proktektómie. Kolonoskopické vyšetrenie umožňuje určiť rozsah a závažnosť lumenálneho zápalu, prítomnosť vnútorných ústí fistúl a iných komplikácií, ako striktúr a karcinómu [56].

2.2. Klasifikácia perianálnych fistúl

Odporúčanie

CD 2.5. Aktuálne neexistuje jednotná klasifikácia perianálnych fistúl. V klinickej praxi sa odporúča delenie na simplexné a komplexné fistuly (EL5).

Odôvodnenie

Perianálne fistuly môžu byť klasifikované rôznymi spôsobmi, najčastejšie je to na základe ich lokalizácie. Najznámejšou anatomicou klasifikáciou je Parksova klasifikácia, ktorá vyjadruje vzťah fistúl k análnym zvieračom a rozlišuje päť typov fistúl: superficiálnu, intersfinkterickú, transsfinkterickú, suprasfinkterickú a extrasfinkterickú [59]. Klinicky založené je rozdelenie fistúl na simplexné a komplexné, navrhnuté Americkou gastroenterologickou spoločnosťou (AGA), ku ktorej sa z hľadiska využitia v bežnej praxi prikláňa aj ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [55,60]. Simplexná fistula je nízka (superficiálna, nízka intersfinkterická alebo nízka transsfinkterická), má jedno vonkajšie ústie, je nebolestivá, bez fluktuácie, nikdy nie je asociovaná s perianálnym abscesom, rektovaginálnou fistulou ani anorektálnou striktúrou. Komplexná fistula je vysoká (vysoká intersfinkterická, vysoká transsfinkterická, extrasfinkterická alebo suprasfinkterická), môže mať viacero vonkajších ústí, môže byť asociovaná s bolestivosťou, fluktuáciou, čo

poukazuje na prítomnosť perianálneho abscesu, rektovaginálnou fistulou, anorektálnou striktúrou a prítomným aktívnym zápalom v rekte [60].

2.3. Liečba simplexných perianálnych fistúl

Odporúčanie

CD 2.6. U asymptomatických simplexných fistúl liečba nie je potrebná (EL2).

CD 2.7. V prípade symptomatických simplexných fistúl je odporúčaná antibiotická liečba (metronidazol v dávke 750 až 1 500 mg/deň alebo ciprofloxacín v dávke 1 000 mg/deň) (EL3) v kombinácii s azatioprínom (EL3) a/alebo biologickou liečbou anti-TNF- α preparátmi (EL2) a/alebo proktochirurgickou liečbou (EL3).

Odôvodnenie

U pacientov so symptomatickými simplexnými fistulami bez proktitídy je možná primárna medikamentózna alebo chirurgická liečba, pričom oba prístupy majú dobré výsledky. Podľa aktuálneho stanoviska ECCO je odporúčaná Setonova ligatúra alebo fistulotómia v kombinácii s antibiotickou liečbou – metronidazol (750–1 500 mg/deň) alebo ciprofloxacín (1 000 mg/deň) [55]. V praxi sa dĺžka podávania metronidazolu a ciprofloxacínu pohybuje medzi 1 a 3 mesiacmi. K nástupu klinickej odpovede v zmysle zníženia secernácie dochádza zvyčajne po 6–8 týždňoch, pričom po ukončení liečby je častá rekurencia [61]. Chirurgická liečba spočíva vo fistulotómii v prípade absencie proktitídy, s dobrým priebehom hojenia a nízkym rizikom inkontinencie. V prípade prítomnosti aktívneho zápalu v rekte je zvýšené riziko zlého hojenia a inkontinencie po fistulotómii, preto je preferovaná Setonova drenáž. Aktívna proktitída by mala byť liečená medikamentózne, v tomto prípade aj so zväznením biologickej liečby. Simplexné fistuly, u ktorých zlyhala me-

dikamentózna aj chirurgická liečba, by mali byť liečené ako komplexné [57].

2.4. Liečba komplexných perianálnych fistúl

Odporúčanie

CD 2.8. Chirurgická liečba je nevyhnutná na zvládnutie sepsy. Základom je založenie voľnej Setonovej drenáže (EL2).

CD 2.9. V prípade medikamentózne liečby sú metódou voľby anti-TNF- α preparáty – infliximab (EL1) alebo adalimumab (EL2).

CD 2.10. Kombinácia ciprofloxacínu a anti-TNF- α liečby zlepšuje krátkodobé výsledky (EL1).

Odôvodnenie

Antibiotická liečba (metronidazol/ciprofloxacín) je efektívna v zlepšení symptómov, avšak nevedie k navodeniu hojenia fistúl a rekurencia je po prerušení liečby pravidlom. Antibiotiká by mali byť používané len v kombinácii s inou medikamentóznou alebo chirurgickou liečbou. Terapia tiopurinmi (azatioprin/6-MP), vzhľadom na ich pomalý nástup účinku, je využívaná najmä v udržiavacej liečbe a v kombinácii s anti-TNF- α . Nástup efektu biologickej liečby v prípade komplexných fistúl je rýchly a dáta o jej účinnosti sú nesporné [55,57], potvrdené randomizovanými multicentrickými dvojito zaslepenými, placebo kontrolovanými štúdiami pre infliximab [62,63] aj adalimumab [24,64,65]. Základom chirurgickej liečby je založenie voľnej Setonovej drenáže. Jej odstránenie po kompletnej indukcii [66] alebo aspoň po piatich dávkach infliximabu [67] zaisťuje dlhšie trvanie účinku a nižšiu mieru rekurencie. V prítomnosti perianálneho abscesu je nutná jeho drenáž. Fistulotómia je kontraindikovaná vzhľadom na vysoké riziko inkontinencie. Pacienti s komplexnými fistulami bez aktívnej proktitídy sú v konečnom riešení kandidátmi na endorektálny advancement flap. Kombinovaná chirurgická a anti-TNF- α liečba je efektívnejšia z hľadiska

navodenia a udržania remisie [68]. Limitované dáta predpokladajú možný efekt VDZ (α 4 β 7 anti-integrínová protilátka) v liečbe perianálnej formy [25]. Na stanovenie úlohy VDZ sú však potrebné ďalšie prospektívne štúdie a nie sú dostupné definitívne odporúčania [69].

2.4.1. Monitorovanie terapeutickje odpovede

Odporúčanie

CD 2.11. Efekt liečby komplexných fistúl je vhodné zhodnotiť klinicky (odpoveď na liečbu/remisia) v kombinácii so zobrazovacími metódami – MR (EL2) alebo EUS (EL2), za účelom posúdenia hojenia traktu fistuly.

Odôvodnenie

Odpoveď na liečbu (zlepšenie) je definované ako uzatvorenie aspoň 50 % fistúl z celkového počtu otvorených fistúl na začiatku terapie trvajúce aspoň 4 týždne (najmenej dve po sebe nasledujúce kontroly). Remisia alebo kompletne uzatvorenie všetkých fistúl, ktoré boli otvorené a secernujúce na začiatku terapie trvajúce aspoň 4 týždne (najmenej dve po sebe nasledujúce kontroly) [62]. Klinické zhodnotenie efektu liečby je odporúčané na začiatku liečby najmenej 1× za 3 mesiace, po dosiahnutí remisie každých 4–6 mesiacov. Len klinické zhodnotenie efektu nie je dostačujúce. Zobrazovacie metódy preukazujú perzistujúcu zápalovú aktivitu napriek klinickému zlepšeniu a ústupu secernácie. Využitie MR/EUS je plne odporúčané aj za účelom monitorovania a optimalizácie liečby. Zobrazovacie vyšetrenie by sa malo vykonať v 12. mesiaci so zvážením kontrolnej endoskopie [55,57,70].

2.4.2. Udržiavacia liečba

Odporúčanie

CD 2.12. V rámci udržiavacej terapie sú odporúčané azatioprin

(EL2), infliximab (EL1) alebo adalimumab (EL2), Setonova ligatúra alebo kombinácia chirurgickej a medikamentózne liečby.

Odôvodnenie

Udržiavacia liečba má trvať aspoň rok [55], pokračuje aj po uzatvorení perianálnych fistúl. Po prerušení biologickej liečby by mal pacient pokračovať v užívaní azatioprínu, vzhľadom na vysoké riziko recidívy fistúl [54].

2.5. Liečba refraktérnych perianálnych fistúl

Odporúčanie

CD 2.13. V prípade refraktérnych perianálnych fistúl je nutné vylúčiť komplikácie (anorektálne striktúry, rektovaginálna fistula, karcinóm).

CD 2.14. Je odporúčaná modifikácia anti-TNF- α liečby (optimalizácia dávky, intenzifikovaný režim, switch), podporná liečba azatioprínom a antibiotikami (EL5).

CD 2.15. Pri zlyhaní dostupnej medikamentózne liečby je nutné zvážiť vyvedenie dočasnej stómie. Poslednou možnosťou liečby je proktoektómia s trvalou stómiou (EL5).

Odôvodnenie

Napriek pokrokom v medikamentózne a chirurgickej liečbe pacientov s perianálnou CD má časť z nich refraktérne fistuly s pretrvávajúcou secernáciou. Ďalšie terapeutické možnosti sú primárne chirurgické a zahŕňujú fibrínové lepidlo, diverziu fekálneho obsahu (dočasná alebo trvalá stómia), proktoektómiu alebo proktolektómiu [70]; 10–30 % pacientov s perianálnymi fistulami vyžaduje deriváciu stolice, proktoektómia je nutná približne u 10–22 % pacientov [71]. Aktuálne ECCO stanovisko odporúča pri zlyhaní anti-TNF- α liečby ako podpornú liečbu azatioprínom a antibiotikami [55].

Vyvedenie stómie signifikantne zlepšuje hojenie perianálnych fistúl a lokálneho zápalu, avšak rekurencie sú časté a črevná kontinuita často nemôže byť obnovená. Proktektómia s trvalou stómiou je poslednou možnosťou liečby pri ťažkom, komplikovanom a refraktérnom perianálnom postihnutí [55,56,70].

3. Liečba stenotizujúcej CD

CD je často komplikovaná stenózami (striktúrami) čreva. Stenózy môžu byť fibrotické, zápalové alebo zmiešané. Stenóza môže byť asymptomatická alebo symptomatická s prestenotickou dilatáciou a príznakmi obštrukcie (nafukovanie, distenzia brucha a bolesti) [72,73]. Približne 5 % pacientov má v čase diagnózy prítomnú stenózu (striktúru) a táto sa môže nachádzať kdekoľvek v gastrointestinálnom trakte. V priebehu 10 rokov ochorenia sa vyvinie stenóza až u 30 % pacientov [74–76]. Priemerný čas do objavenia stenózy je 13 rokov [77]. Najčastejšie sa stenóza vyskytuje v terminálnom ileu a ileocekalnej oblasti [74].

3.1. Definícia stenotizujúcej formy CD

Odporúčanie

CD 3.1. Stenotizujúca CD je charakterizovaná sklonom k tvorbe stenóz tráviaceho traktu. Pacient má stenotizujúcu formu CD, ak sa u neho vyskytuje len stenóza bez iných komplikácií (kategória B2).

CD 3.2. Stenóza môže byť asymptomatická alebo symptomatická (EL5).

CD 3.3. Pacienta klasifikujeme podľa Montrealskej klasifikácie.

Odôvodnenie

CD je neraz komplikovaná stenózami (striktúrami) čreva. Stenóza môže byť asymptomatická alebo symptomatická s prestenotickou dilatáciou a príznakmi obštrukcie (nafukovanie, distenzia brucha a bolesti) [72,73]. Podľa Viedenskej alebo Montrealskej klasifikácie CD

pacienta zaradíme do skupiny B2 len ak má izolovanú stenózu [78,79]. Ak sa u pacienta vyskytuje aj fistula, tak má vyšší stupeň komplikácií bez ohľadu na prítomnosť stenózy a pacienta zaradíme do skupiny B3. Incidencia stenóz je pri použití Viedenskej alebo Montrealskej klasifikácie podhodnotená. Pri stanovení stenózy sa používajú rôzne definície. Stenóza je definovaná ako prítomnosť zúženia lúmenu a zhrubnutia steny čreva s prestenotickou dilatáciou alebo bez nej [80], alebo zúženie tenkého čreva s prestenotickou dilatáciou [81], alebo lézia spôsobujúca zúženie lúmenu pod 1 cm [82], alebo zúženie lúmenu čreva o viac ako 80 % v porovnaní s nepostihnutým črevom [83]. Stenóza môže byť vysokého stupňa (80–100% zúženie lúmenu), stredného stupňa (60–80% zúženie lúmenu), nízkeho stupňa (50–60% zúženie lúmenu) alebo stenóza nie je prítomná (0–50 %) [84].

3.2. Liečba stenotizujúcej formy CD

3.2.1. Medikamentózna liečba stenotizujúcej formy CD

Odporúčanie

CD 3.4. Liečba stenotizujúcej formy CD závisí od klinickej symptomatológie, lokalizácie stenózy, jej dĺžky, od stupňa prítomného zápalu a od komplikácií, ako sú absces, flegmóna alebo dysplázia (EL5).

CD 3.5. U pacienta, u ktorého predpokladáme signifikantnú zápalovú zložku stenózy, je indikovaná medikamentózna liečba tak, ako je uvedené v časti o liečbe lúminálnej formy CD (EL5).

Odôvodnenie

Počas hospitalizácie manažuje liečbu pacienta s obštrukciou čreva multidisciplinárny tím v zložení gastroenterológ, kolorektálny chirurg, rádiológ a podľa potreby aj histopatológ. Liečba spočíva v zavedení nasogastrickej sondy, zakázaní perorálneho príjmu,

podávaní fyziologického roztoku alebo Ringer laktátu i.v. s cieľom upraviť poruchy elektrolytov. Pacient so znakmi akútnej peritonitídy musí byť okamžite vyšetrený a liečený chirurgom. Na zistenie a dôkaz obštrukcie, prítomnosť zápalových zmien, komplikácií a na vylúčenie novej malignity použijeme zobrazovacie metódy (USG, CT enterografia, MR enterografia). Tradične sa pacientovi podávajú kortikosteroidy, hoci údaje podporujúce ich použitie sú limitované. Ak konzervatívna liečba nie je efektívna, nasleduje chirurgická liečba. Yaffe et al v štúdiu s 26 pacientami s CD a obštrukciou dokázali priaznivo ovplyvniť priebeh u 25 pacientov. Po 72 hod liečby, ktorá zahŕňala tekutú diétu, totálnu parenterálnu výživu, nasogastrickú sondu, kortikosteroidy, intravenózne podávanie roztokov a adrenokortikotropného hormónu, sa obštrukcia upravila u všetkých pacientov okrem jedného. Počas nasledujúcich 52 mesiacov malo 75 % pacientov aspoň jednu epizódu recidívy obštrukcie, ale všetci znovu reagovali na konzervatívnu liečbu. Celkom 46 % pacientov bolo neskôr elektívne operovaných. Ak bol pacient po prvej obštrukcii čreva aspoň 8 mesiacov v remisii, tak mal riziko chirurgického výkonu iba 17 %, čo poukazuje na účinnosť medikamentózneho výkonu [85]. Dve retrospektívne štúdie a jedna prospektívna štúdia sledovali vplyv liečby infliximabom na stenózu a prejavy obštrukcie pri stenóze. Obidve retrospektívne štúdie potvrdili zvýšené riziko zhoršenia stenózy pri liečbe. Prospektívna štúdia s 15 pacientami s prejavmi obštrukcie pri stenóze, ktorých sledovali pomocou kontrastnej USG, nepotvrdila progresiu stenóz, nevznikla žiadna nová stenóza a 80 % pacientov odpovedalo na liečbu regresiou stenózy [86–88]. Údaje z registra TREAT a zo štúdie ACCENT I nedokázali zvýšené riziko vzniku stenóz [89]. Skupina GETAID sledovala vplyv adalimumabu u pacientov so symptomatickou stenózou v prospektívnej multicentrickej ob-

servačnej štúdií. V 24. týždni liečby až 61 % pacientov nepotrebovalo kortikosteroidy, nebol potrebný žiadny chirurgický výkon ani dilatácia a nevyskytli sa žiadne vedľajšie účinky. Po 2 rokoch viac ako polovica pacientov nevyžadovala dilatáciu ani chirurgický výkon [90]. Anti-TNF- α liečba sa teda ukazuje ako vhodná liečba u kortikodependentných pacientov s črevnou obštrukciou. Údaje o účinnosti azatioprínu a merkaptopurínu pri stenotizujúcej forme CD chýbajú. V súčasnosti nemáme žiadny špecifický liek (kortikosteroidy, imunosupresíva, biologická liečba) s dokázaným antifibrotickým účinkom, ktorý by mal priamy antifibrotický efekt a dokázal by liečiť fibrotickú stenózu čreva [91].

3.2.2. Endoskopická liečba stenotizujúcej formy CD

Odporúčanie

- CD 3.6. Endoskopická liečba je indikovaná na liečbu krátkych (do 4 cm) endoskopicky dosiahnuteľných stenóz tenkého čreva alebo stenóz v anastomóze (EL3).
- CD 3.7. Prítomnosť abscesu, flegmóny, fistuly, zakrivenia stenózy, dysplázie s vysokým stupňom alebo malignity v stenóze je kontraindikáciou k endoskopickému balónikovej dilatácii (EBD) alebo strikturoplastike (EL3).
- CD 3.8. V súčasnosti sa neodporúča lokálne podávanie kortikosteroidov, anti-TNF- α , použitie stentov alebo incízia stenózy pomocou ihlového noža (EL3).
- CD 3.9. Pri recidíve stenózy po predchádzajúcej balónikovej dilatácii je možné zvážiť opakovanú balónikovu dilatáciu. Voľba medzi opakovanými dilatáciami a chirurgickou liečbou závisí od preferencií pacienta, efektivity predchádzajúcej dilatácie a technických podmienok (EL3).

Odôvodnenie

EBD je akceptovateľná metóda na liečbu vybraných stenóz. Hlavnou indikáciou sú krátke a izolované stenózy v dosahu štandardného kolonoskopu. Pred balónikovou dilatáciou sa odporúča vyčistenie hrubého čreva ako pri kolonoskopii. Pracoviská vykonávajúce EBD musia mať v prípade komplikácií k dispozícii chirurgický tím. Na dilatáciu sú vhodné hlavne ileocekálné stenózy vznikajúce po ileocekálny resekcii [92]. EBD sa dá použiť aj v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ktorý je v dosahu endoskopu [93,94]. Najčastejšie sa používa technika balónikov TTS (through the scope). Faktory ovplyvňujúce výsledok EBD pri stenotizujúcej forme CD nie sú dostatočne známe, ale niektoré menšie štúdie zistili, že je to dĺžka stenózy ≤ 5 cm a neprítomnosť vredov v oblasti stenózy, ktoré mali pozitívny vplyv na jej úspešnosť [95–98]. CRP, aktivita ochorenia diagnostikovaná pomocou endoskopie, ani sprievodná medikamentózna liečba po dilatácii nemali vplyv na ďalší priebeh ochorenia [99]. Prítomnosť zápalových zmien v oblasti stenózy nemala vplyv na komplikácie pri EBD a tiež neovplyvnila krátkodobý alebo dlhodobý priebeh ochorenia [95]. Nebol pozorovaný rozdiel medzi naivnými a pooperačnými stenózami ani v dlhodobej efektívnosti, ani v dĺžke intervalu do ďalšieho chirurgického výkonu [95]. Výskyt závažných komplikácií (krvácanie, perforácia alebo hospitalizácia) bol cca 2,7 % [95]. Riziko adenokarcinómu tenkého čreva je nízke [100]. Odobratie biopsie pred dilatáciou nezvyšuje riziko perforácie pri následnej dilatácii [101]. Použitie lokálnych steroidov pri dilatácii nemá vplyv na ďalší priebeh ochorenia [95]. Naopak, v prospektívnej štúdií malo lokálne podávanie traimcinolonu za následok skoršiu potrebu redilatácii oproti placebo, ale v štúdií boli zaradené len stenózy v oblasti anastomóz, stenózy boli dlhotrvajúce (8–30 rokov po chirurgii) a štúdia bola multicentrická [102]. Malé nekontrolované štúdie, kazuisťiky a série pacientov zistili pozitívne

efekty lokálne podávaných anti-TNF- α liekov [103,104].

Použitie stentov malo vysoký počet komplikácií (u 67 % pacientov migrácia stentu, perforácia, vznik fistuly) napriek 100% úspešnosti na začiatku [105–107]. Biodegradabilné stenty by mohli byť novou alternatívou [108,109]. Pri recidíve stenózy sú vhodné a efektívne opakované balónikové dilatácie, a ich efektívnosť zostáva opakovaním nezmenená [99].

3.2.3. Chirurgická liečba stenotizujúcej formy CD

Odporúčanie

- CD 3.10. U symptomatických pacientov so stenózami s dĺžkou nad 4 cm je vhodné zvážiť chirurgickú liečbu (EL3).
- CD 3.11. Laparoskopický prístup je preferovaný pre rýchlejšie zotavenie sa pacienta po operácii, lepší kozmetický efekt, menej adhézií, pooperačných hernií a podobný počet recidív v porovnaní s klasickým prístupom (EL1).
- CD 3.12. Po resekcii stenózy, ako aj strikturoplastike, je odporúčané prestať fajčiť (EL4).

Odôvodnenie

Ak je u symptomatického pacienta stenóza v ileocekálny oblasti > 5 cm, uprednostňujeme chirurgickú liečbu [95,110–113]. Riziko recidívy po resekcii v ileocekálny oblasti je 10 % po 5 rokoch a 15–20 % po 10 rokoch a pravidelné kontrolné ileokolonoskopické vyšetrenia významne znižujú klinický relaps ochorenia počas 5-ročného sledovania [114–116]. Načasovanie operácie už v čase diagnózy má pozitívny vplyv na ďalší priebeh ochorenia u dospelých aj u detí (dlhšia klinická remisia, nižšia potreba liekov, menší počet reoperácií, dlhší čas do ďalšej operácie) [117–120]. Strikturoplastiky rozdeľujeme podľa Campbella na konvenčné (Heineke-Mikulicz and Finney) a nekonvenčné [121]. Pri krátkych stenózach

tenkého čreva (5–10 cm) je najlepšou voľbou striktúroplastika podľa Heineke-Mikulicz, pri dlhších stenózach tenkého čreva je to operácia podľa Finneyho (10–25 cm) [74,122]. Metaanalýza 32 štúdií so 1 616 pacientami s vykonanými viac ako 5 000 striktúroplastikami nezistila rozdiel v komplikáciách a rekurencii stenóz medzi konvenčnými a nekonvenčnými striktúroplastikami [121]. Odhadované riziko recidívy stenózy 4–8 rokov po striktúroplastike je cca 35 % [121,123]. Indikáciou na nekonvenčnú striktúroplastiku sú mnohopočetné, tesné stenózy a pacienti s rizikom syndrómu krátkeho čreva v dôsledku už prekonaných operácií [110–112,124–126]. Ak je u pacienta s CD prítomná stenóza hrubého čreva v čase diagnózy alebo vznikne počas ďalšieho sledovania, tak je u neho pravdepodobnosť kolorektálneho karcinómu 3,6 % v 5. roku a 4,9 % v 10. roku sledovania [127]. Podľa ECCO odporúčaní pacienti vyžadujú pravidelné ročné kolonoskopické kontroly [128]. Fumery et al z GETAID skupiny zistili dyspláziu alebo rakovinu hrubého čreva u 3,5 % pacientov s IBD, ktorí boli operovaní pre stenózu hrubého čreva [129]. Striktúroplastika hrubého čreva sa pri stenóze hrubého čreva neodporúča [110]. Pacient s ileocekálnou stenózou je ideálny kandidát na laparoskopickú resekciu [130–133]. Laparoskopická operácia je spojená s menšími bolesťami, rýchlejšim uzdravením po operácii, nižšou chorobnosťou a skorším návratom do práce a bežného denného života [130,132–136]. Stupeň konverzie počas operácie sa pohybuje medzi 6 a 10 % [134]. Patel et al dokázali v metaanalýze počas dlhodobého sledovania podobný počet recidív v porovnaní s klasickým prístupom [137]. Prístup s jedným vstupom pri laparoskopickú operácii je platnou alternatívou k prístupu s viacerými vstupmi do brušnej dutiny [138]. Fajčenie je najsilnejší a široko akceptovaný rizikový faktor pre pooperačnú rekurenciu po resekcii alebo striktúroplastike pre stenotizujúcu formu CD [139–140]. Po chirurgickej re-

sekcii je potrebná optimalizácia medikamentózne liečby a táto závisí od endoskopického nálezu s cieľom zabrániť recidíve stenózy, resp. iných komplikácií.

Literatúra

1. Bátovský M, Jurgoš L, Bielik J. Racionálna liečba chronických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2002; 6(7): 1–4.
2. Greguš M, Huorka M, Lukáč L. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR 2007; 11(5–6): 1–8.
3. Kužela L, Zakuciová M. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR 2012; 15(5–7): 1–12.
4. Brown BB. Delphi process: a methodology used for the elicitation of opinions of experts. Santa Monica: The RAND Corporation 1968.
5. Calvet X, Panés J, Alfaro N et al. Delphi consensus statement: Quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units. *J Crohns Colitis* 2014; 8(3): 240–251. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.010.
6. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford centre for evidence-based medicine. [online]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
7. Howick J, Chalmers I, Glasziou P et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory document). Oxford centre for evidence-based medicine. [online]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
8. Gomollón F, Dignass A, Anese 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(1): 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
9. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
10. Moja L, Danese S, Fiorino G et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(11): 1055–1065. doi: 10.1111/apt.13190.
11. 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(9): 970–980. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.021.
12. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalazine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 425–434. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.004.
13. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK et al. Amino-salicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.
14. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006792. doi: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.
15. Gisbert JP, Niño P, Cara C et al. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(2): 228–238. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03732.x
16. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD000545. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub4.
17. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1493–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.069.
18. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 91–96.
19. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618–627. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.
20. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2016; 375(20): 1946–1960.
21. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549.
22. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004; 350(9): 876–885.
23. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56(9): 1232–1239. doi: 10.1136/gut.2006.106781.
24. 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(2): 323–333.
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2013; 369(8): 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.

26. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Eng J Med* 2012; 367(16): 1519–1528. doi: 10.1056/NEJMoa1203572.
27. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor- α antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003574.
28. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2010; 362(15): 1383–1395. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
29. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 133–140. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220.
30. 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(12): 829–838.
31. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(11): 1593–1601. doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.016.
32. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(10): 1090–1102. doi: 10.1111/apt.13594.
33. Osterman MT, Haynes K, Delzell E et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(5): 811–817. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.010.
34. Prantero C, Lochs H, Grimaldi M et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 473–481. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.032.
35. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012; 61(8): 1140–1145. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301971.
36. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003715.
37. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 870–879. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x.
38. 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. doi: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.
39. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003459. doi: 10.1002/14651858.CD003459.pub3.
40. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006884. doi: 10.1002/14651858.CD006884.pub2.
41. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(10): 1236–1247. doi: 10.1111/apt.12499.
42. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(1): 97–106. doi: 10.1097/MIB.0000000000000979.
43. Kennedy NA, Kalla R, Warner B et al. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(11–12): 1313–1323. doi: 10.1111/apt.12980.
44. 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(7): 1716–1730. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.055.
45. 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(8): 910–923. doi: 10.1111/apt.13547.
46. Maire F. Evolution after anti-TNF discontinuation in patients with inflammatory bowel disease. *Hepato-gastro* 2017; 24(2): 193–199. doi: 10.1684/hpg.2017.1402.
47. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99(4): 956–963.
48. 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* 2016; 11(2): 135–149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.
49. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015; 385(9976): 1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.
50. Doherty G, Bennett G, Patil S et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006873. doi: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.
51. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD010233. doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub2.
52. Singh S, Garg SK, Pardi DS et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 64–76. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.031.
53. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 875–880.
54. Bortlík M. Současný pohľad na liečbu perianálných pŕŕstŕelí u nemocných s crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(1): 25–29.
55. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
56. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2014; 63(9): 1381–1392. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306709.
57. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(4): 737–752. doi: 10.1097/MIB.0000000000000377.
58. Ong EM, Ghazi LJ, Schwartz DA et al. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(4): 731–736. doi: 10.1097/MIB.0000000000000367.
59. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63(1): 1–12.
60. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1508–1530.
61. Keshaw H, Foong K, Forbes A et al. Perianal fistulae in Crohn's disease: current and future approaches to treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(5): 870–880. doi: 10.1002/ibd.21137.
62. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 1999; 340(18): 1398–1405.
63. Sands BE, Blank MA, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10): 912–920. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00414-8.
64. 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(12): 829–838.
65. 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(1): 52–65.
66. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined

- surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(12): 1837–1841.
67. Tanaka S, Matsuo K, Sasaki T et al. Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed? *Hepatogastroenterology* 2010; 57(97): 3–7.
68. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulizing perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(7): 741–749. doi: 10.1111/apt.12906.
69. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SP. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis* 2015; 9(4): 356–366. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv033.
70. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M et al. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(4): 723–730. doi: 10.1097/MIB.0000000000000315.
71. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(9): 1145–1151.
72. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380(9853): 1590–1605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
73. Louis E, Michel V, Hugot JP et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52(4): 552–557.
74. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013; 62(7): 1072–1084. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304353.
75. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J et al. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease – review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25(10): 1149–1157. doi: 10.1007/s00384-010-1010-x.
76. deAngelis N, Carra MC, Borrelli O et al. Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilatation in Crohn's disease strictures. *World J Gastroenterol* 2013; 19(17): 2660–2667. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2660.
77. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(11–12): 1457–1464.
78. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1): 8–15.
79. 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.
80. Gasche C, Moser G, Turetschek K et al. Trans-abdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 1999; 44(1): 112–117.
81. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(5): 1073–1080. doi: 10.1002/ibd.21533.
82. Voderholzer WA, Beinhöelz J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54(3): 369–373.
83. Lang G, Schmiegel W, Nicolas V et al. Impact of small bowel MRI in routine clinical practice on staging of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(9): 784–794. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv106.
84. Ochsenkühn T, Herrmann K, Schoenberg SO et al. Crohn disease of the small bowel proximal to the terminal ileum: detection by MR-enteroclysis. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39(10): 953–960.
85. Yaffe BH, Korelitz BI. Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5(3): 211–215.
86. Vasilopoulos S, Kugathasan S, Saeian K et al. Intestinal strictures complicating initially successful infliximab treatment for luminal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9): 2503.
87. Toy LS, Scherl EJ, Kornbluth A et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: a series of a newly described complication. *Gastroenterology* 2000; 118 (Suppl): A569.
88. Pallotta N, Barberani f, Hassan NA et al. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(12): 1885–1890.
89. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5): 1030–1038.
90. Bouhnik 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(1): 53–60. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312581.
91. Latella G, Sferra R, Specia S et al. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(10): 1283–1304.
92. Froehlich F, Juillerat P, Pittet V et al. Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76(2): 130–135. doi: 10.1159/000111027.
93. Matsui T, Ikeda K, Tsuda S et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilatation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease: a prospective long-term study. *Diagn Ther Endosc* 2000; 6(2): 67–75.
94. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3): S108–S112.
95. Bettenworth D, Lopez R, Gustavsson A et al. Efficacy, safety and longterm outcome of endoscopic dilation therapy for stricturing Crohn's disease: A combined analysis of 3252 endoscopic balloon dilation procedures. *Gastroenterology* 2015; 148: 5239–5240.
96. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilatation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2011; 43(2): 121–125. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.001.
97. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995; 36(4): 577–580.
98. Hoffmann JC, Heller F, Faiss S et al. Through the endoscope balloon dilatation of ileocolonic strictures: prognostic factors, complications, and effectiveness. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(7): 689–696. doi: 10.1007/s00384-008-0461-9.
99. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010; 59(3): 320–324. doi: 10.1136/gut.2009.180182.
100. Solem CA, Harmsen SW, Zinsmeister AR et al. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(1): 32–35. doi: 10.1097/00054725-200401000-00005.
101. Kornbluth A. Endoscopic management of intestinal strictures in Crohn's disease: commentary. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(3): 362–363.
102. East JE, Brooker JC, Rutter MD et al. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(9): 1065–1069. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.013.
103. Swaminath A, Lichtiger S. Dilatation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(2): 213–216.
104. Sorrentino D, Avellini C, Beltrami CA et al. Selective effect of infliximab on the inflammatory component of a colonic stricture in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(3): 276–281.
105. Levine RA, Wasvary H, Kadro O. Endoprosthetic management of refractory ileocolonic anastomotic strictures after resection for Crohn's disease: report of nine-year follow-up and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(3): 506–512. doi: 10.1002/ibd.21739.
106. Attar A, Maunoury V, Vahedi K et al. Safety and efficacy of extractible self-expandable metal stents in the treatment of Crohn's disease intestinal strictures: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(10): 1849–1854. doi: 10.1002/ibd.22844.

107. Branche J, Attar A, Vernier-Massouille G et al. Extractible self-expandable metal stent in the treatment of Crohn's disease anastomotic strictures. *Endoscopy* 2012; 44(S02): E325–E326. doi: 10.1055/s-0032-1309854
108. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J et al. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestines. *Endoscopy* 2011; 43(10): 911–917. doi: 10.1055/s-0030-1256405.
109. Toth E, Nielsen J, Nemeth A et al. Treatment of a benign colorectal anastomotic stricture with a biodegradable stent. *Endoscopy* 2011; 43 (Suppl 2): E252–E253. doi: 10.1055/s-0030-1256511.
110. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10): 991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
111. Bemelman WA, Allez M. The surgical intervention: earlier or never? *B Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(3): 497–503. doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.013.
112. Malgras B, Pautrat K, Dray X et al. Multidisciplinary management of gastrointestinal fibrotic stenosis in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60(5): 1152–1168. doi: 10.1007/s10620-014-3421-y.
113. Eshuis EJ, Stokkers PC, Bemelman WA. Decision-making in ileocecal Crohn's disease management: surgery versus pharmacotherapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4(2): 181–189. doi: 10.1586/egh.10.3.
114. van Overstraeten AB, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: A reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol* 2012; 18(29): 3828–3832. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3828.
115. Bobanga ID, Bai S, Swanson MA et al. Factors influencing disease recurrence after ileocolic resection in adult and pediatric onset Crohn's disease. *Am J Surg* 2014; 208(4): 591–596. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.008.
116. Baudry C, Pariente B2 Lourenço N et al. Tailored treatment according to early post-surgery colonoscopy reduces clinical recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Dig Liver Dis* 2014; 46(10): 887–892. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.005.
117. Aratari A, Papi C, Leandro Get al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1303–1312. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x.
118. Latella G, Cocco A, Angelucci E et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 2009; 41(4): 269–276. doi: 10.1016/j.dld.2008.09.010.
119. Golovics PA, Lakatos L, Nagy A et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19(43): 7701–7710. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7701.
120. Kulungowski AM, Acker SN, Hoffenberg EJ et al. Initial operative treatment of isolated ileal Crohn's disease in adolescents. *Am J Surg* 2015; 210(1): 141–145. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.009.
121. Campbell L, Ambe R, Weaver J et al. Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(6): 714–726. doi: 10.1097/DCR.0b013e31824f875a.
122. Yamamoto T, Keighley M. Follow up of more than 10 years after strictureplasty for jejunoileal Crohn's disease: long-term results and predictive factors for outcome. *Colorectal Dis* 1999; 1(2): 101–106. doi: 10.1046/j.1463-1318.1999.00031.x.
123. Fearnhead N, Chowdhury R, Box B et al. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93(4): 475–482. doi: 10.1002/bjs.5179.
124. Michelassi F, Taschieri A, Tonelli F et al. An international, multicenter, prospective, observational study of the side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3): 277–284.
125. Tichansky D, Cagir B, Yoo E et al. Strictureplasty for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(7): 911–919.
126. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(1): 209–217. doi: 10.1007/s11605-011-1651-2.
127. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA et al. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(3): 265–268.
128. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12): 982–1018. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016.
129. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C et al. Detection of dysplasia or cancer in 3.5% of patients with inflammatory bowel disease and colonic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(10): 1770–1775. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.185.
130. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006; 20(7): 1036–1044.
131. Lee Y, Fleming FJ, Deeb AP et al. A laparoscopic approach reduces short-term complications and length of stay following ileocolic resection in Crohn's disease: an analysis of outcomes from the NSQIP database. *Colorectal Dis* 2012; 14(5): 572–577. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02756.x.
132. Polle SW, Wind J, Ubbink DT et al. Short-term outcomes after laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dig Surg* 2006; 23(5–6): 346–357. doi: 10.1159/000097950.
133. Polle SW, Bemelman WA. Surgery insight: minimally invasive surgery for IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(6): 324–335.
134. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD006956. doi: 10.1002/14651858.CD006956.pub2.
135. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(5): 576–585.
136. Rosman AS, Melis M, Fichera A. Meta-analysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc* 2005; 19(12): 1549–1555.
137. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV et al. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC surg* 2013; 13(1): 14.
138. Gardenbroek TJ, Verlaan T, Tanis PJ et al. Single-port versus multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10): e443–e448. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.015.
139. 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(1): 63–101. doi: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.
140. Connelly TM, Messaris E. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocelectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(39): 14393–14406. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14393.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Datum schválení výborem Pracovnej skupiny pre IBD SGS: 7. 9. 2017.

*doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.
Gastroenterologické a hepatologické oddelenie
V. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
koller.tomas@gmail.com*