

Terápiás kihívások nehezen kezelhető, penetráló Crohn-betegségben – multidiszciplináris megoldás

Farkas Bernadett dr.¹ ■ Bacsur Péter dr.¹ ■ Ivány Emese dr.¹
Bálint Anita dr.¹ ■ Rutka Mariann dr.¹
Farkas Klaudia dr.^{1,2} ■ Molnár Tamás dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Centrum, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, HCEMM (Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ), Colorectalis munkacsoport, Szeged

A rectovaginalis fistula a penetráló Crohn-betegség ritka szövődménye, jelenléte esetén a gyógyszeres kezelés és a sebészeti beavatkozás együttes alkalmazása javasolt. Habár perianalis sipollyal szövődött Crohn-betegség esetén a TNF α -blokkolók hatékonyak lehetnek, rectovaginalis fistula esetén kisebb hatékonyság mutatkozik, feltehetően anatómiai okok, valamint a gyulladás talaján megváltozott szövetekbe történő csökkent penetrációs készség miatt. Az újabb biologikumok és kis molekulájú szerek hatékonyságáról és biztonságosságáról penetráló Crohn-betegségben kevés adat áll rendelkezésünkre. Esetünk egy fiatal penetráló Crohn-beteg nőről szól, aki közepesen súlyos/súlyos betegségaktivitás és kiújuló rectovaginalis fistula miatt több vonalbeli biológiai kezelésben részesült. *Ultimum refugium*ként deviálós ileostoma képzése történt, illetve upadacitinib indult ötödik terápiás vonalként. 12 hetes indukciót követően a rectovaginalis sipoly teljes bezáródását, valamint a vastagbél teljes szakaszán komplett nyálkahártyagyógyulást tapasztaltunk. Az ileostoma zárását aktivitásfokozódás vagy fistulakiújulás nem követte. A szelektív JAK1-gátló upadacitinib hatékonyan mutatkozott stomaképzést követően, nehezen kezelhető, közepesen súlyos-súlyos lumenális aktivitást mutató, recidív rectovaginalis fistulával szövődött Crohn-betegségben.

Orv Hetil. 2024; 165(32): 1252–1257.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, upadacitinib, sipoly, rectovaginalis fistula

Therapeutic challenges in difficult-to-treat, penetrating Crohn's disease – a multidisciplinary approach

Rectovaginal fistula is a rare complication of penetrating Crohn's disease, and if present, a combined use of pharmacological treatment and surgical intervention is recommended. Although high efficacy has been demonstrated with TNF α blockers in Crohn's disease complicated by perianal fistulas, it has been less evident in rectovaginal fistulas, presumably for anatomical factors and due to reduced ability to penetrate the tissue at the site of inflammation. Data on the effectiveness and safety of newer biologics and small molecule agents in penetrating Crohn's disease are limited. We report the case of a young woman with penetrating Crohn's disease who received multiple lines of biological treatment for moderate-to-severe disease activity and recurrent rectovaginal fistula. As *ultimum refugium*, deviating ileostomy formation was carried out and upadacitinib was started as the fifth line of therapy. After a 12-week induction period, closure of the rectovaginal fistula as well as complete mucosal healing of the entire colon was detected. The selective JAK1-inhibitor upadacitinib has been shown to be effective in difficult-to-treat, penetrating Crohn's disease with moderate-to-severe luminal activity and recurrent rectovaginal fistula.

Keywords: Crohn's disease, upadacitinib, fistula, rectovaginal fistula

Farkas B, Bacsur P, Ivány E, Bálint A, Rutka M, Farkas K, Molnár T. [Therapeutic challenges in difficult-to-treat, penetrating Crohn's disease – a multidisciplinary approach]. Orv Hetil. 2024; 165(32): 1252–1257.

(Beérkezett: 2024. május 29.; elfogadva: 2024. június 10.)

Rövidítések

IL = interleukin; JAK = Janus-kináz; MSC = (mesenchymal stem cell) mesenchymalis őssejt

A Crohn-betegség ismeretlen etiológiájú, különböző viselkedéstípusú és eltérő lefolyású, krónikus megbetegedés, amely a gastrointestinalis traktus bármelyik szakaszát érintheti transmuralis gyulladás formájában. A Crohn-betegséget a beteg életkora, a kórkép megjelenése és viselkedése alapján különböző altípusokba soroljuk, amelyek ismerete a bélbetegség prognózisának értékeléséhez és a terápiás döntéshozatalhoz elengedhetetlen. A Montreal-klasszifikáció a betegség viselkedése alapján a következő három alcsoportot különbözteti meg: nem strikturáló-nem penetráló (B1), strikturáló (B2) és penetráló (B3) fenotípus [1]. Az utóbbi esetében a fistulák kialakulhatnak a hasüregi és kismedencei szervek, valamint a bőr között, illetve involválhatják a perianalis régiót és a perineumot is. A nem perianalis fistulák a leggyakrabban a különböző bélszakaszok között alakulnak ki (enteroenteralis [18–24%], enterocolicus [29%]), és gyakran tünetmentesek, illetve atípusos tünetekkel járnak, emiatt felfedezésük általában a bélkonglomerátum megjelenését, tályogképződést követően történik [2].

A Crohn-betegségben szenvedő betegek 27,4–35%-ában jelentkező perianalis fistulák jelentős morbiditással és az életminőség csökkenésével járnak. Megjelenésük agresszív betegség-fenotípust feltételez, és kezelésük az egyre növekvő terápiás arzenál ellenére is sokszor kihívással jár [3–5]. Kiemelendő, hogy a perianalis régió érintettsége nem csak penetráló Crohn-betegségben figyelhető meg, mind a B1-es, mind a B2-es fenotípus esetén kialakulhat [1]. A penetráló Crohn-betegség kórlefolására jellemzőek a gyakori kiújulások, amelyek 2 év alatt az esetek 34–59%-ában figyelhetők meg [6–8]. A perianalis és nem perianalis fistulák spontán záródásának aránya 6–13%, és szakirodalmi adatok alapján a 2 cm-nél rövidebb traktus, a nagymértékű váladékozás, a krónikus fennállás, valamint a beteg rossz tápláltsági állapota és társbetegségek jelenléte tovább csökkenti ennek esélyét [2, 9–11].

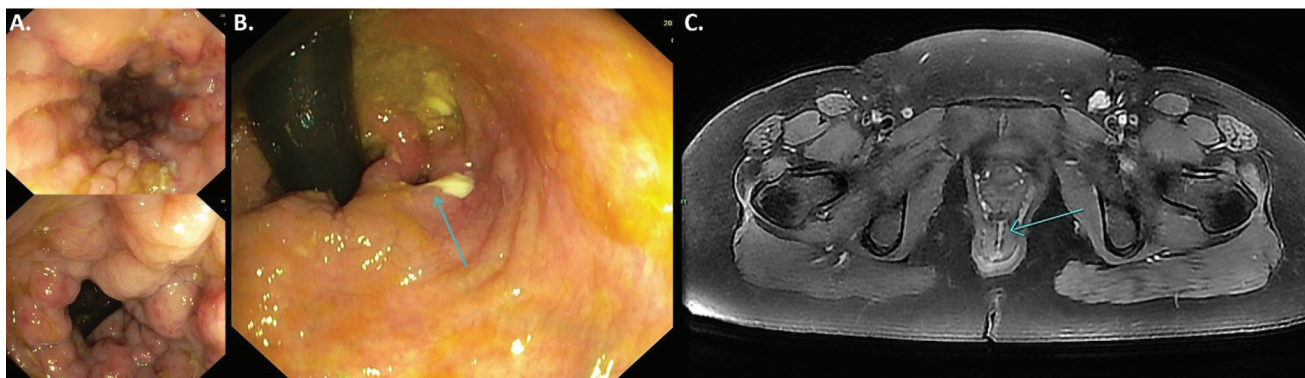
A rectovaginalis sipoly a penetráló Crohn-betegség ritka szövődménye, amelynek tünetei közé tartozik a gázok, széklet és/vagy purulens váladék távozása a hüvelyen keresztül, a dyspareunia, valamint a visszatérő húgyúti és hüvelyi infekciók [8, 12]. A rectovaginalis sipollyal járó panaszok nemcsak, hogy jelentős kihatással vannak a beteg szociális és szexuális életére, hanem megoldásuk sokszor csak műtéti úton lehetséges [13]. Diagnózisához és a terápiás döntéshozatalhoz elengedhetetlen a rectalis és vaginalis vizsgálat, a záróizomzat tónusának értékelése, a fertőzés jelenlétének, valamint a sipolyok számának és lokalizációjának felmérése, illetve a bélbetegség endoszkópos aktivitásának vizsgálata. Endorectalis ultrahangvizsgálat elvégzésével továbbá lehetőség nyílik a sipolyhoz esetlegesen kapcsolódó zárói-

zom-sérülések dokumentálására is, amelyek a betegek közel 30%-ában megfigyelhetők [14]. A kismedencei mágneses rezonanciás vizsgálat többszörös fistulák és szeptikus szövődmények (például tályog) gyanúja esetén nyújthat segítséget [8].

A perianalis és a rectovaginalis sipoly esetén a terápiás stratégia nagyrészt megegyezik. Egyszerű sipolyok esetén szetondrenázs és/vagy antibiotikumhasználat, míg komplex fistulák esetén (idetartozik a Crohn-betegséghez társult sipolyok 88%-a) a gyógyszeres kezelés és a sebészeti beavatkozás együttes alkalmazása javasolt [5]. Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság definíciója alapján az utóbbi csoportba a záróizom felső részét érintő (azaz magas intersphinctericus, magas transsphinctericus, suprasphinctericus vagy extrasphinctericus eredetű fistula), több külső nyílással rendelkező, perianalis tályogra utaló fájdalommal vagy fluktuációval és/vagy rectovaginalis sipollyal vagy anorectalis stricturával járó perianalis sipolyok tartoznak [15]. Rectovaginalis fistula jelenléte esetén igazoltan megnő a deviáló ileostoma vagy a proctocolectomia iránti igény a Crohn-betegségben szenvedő páciensek körében [8, 16–19].

Esetismertetés

2000-ben hasmenés és fogyás háttérben colon-Crohn-betegséget diagnosztizáltak az akkor 20 éves fiatal nőnél. 5-aminoszalicilát-kezelés indult, amely mellett intermitálisan lokális és szisztémás kortikoszteroid-kezelésben részesült remisszióindukció céljából. Majd 2013-ban rectovaginalis sipollyal szövődött súlyos relapsus kapcsán került gondozásunkba. A tályog kizárását és a sipoly szetondrenázsát követően infliximab és azatioprin kombinációs terápiát indítottunk. Hajhullás és izomfájdalmak miatt az immunmodulátort rövid időn belül leállítottuk, viszont 6 hónap infliximab-monoterápia mellett komplett remissziót és a sipoly záródását sikerült elérni a betegnél. Végül, csaknem 3 évvel később, luminalis aktivitásfokozódás miatt a biologikum dózisének emelésére kényszerültünk. A dupla dózísú terápia mellett az aktivitási tünetek megszűntek, azonban enteralis szuperinfekciót követően ismét súlyos luminalis aktivitás mutatkozott, parenteralis kortikoszteroid-igénnyel. A szteroiddependens bélbetegség miatt végül a dupla dózísú infliximabkezelést 4 hetenkénti adagolással alkalmaztuk, így ismételtlen komplett remissziót sikerült elérnünk. Majd 2019 nyarán újra a hatásvesztés jeleit észleltük, szérum infliximabellenes antitestekkel, emiatt hatóanyagcsoporton belüli váltás történt adalimumabra. E készítmény mellett érdemi javulást nem tudtunk elérni, valamint polyarthritises tüneteket észleltünk, így usztekimumabra váltottunk. Az anti-IL12/23-kezelés mellett heteken belül súlyos, hospitalizációt igénylő relapsus jelentkezett, ezért ciklosporinterápia indult vedolizumabindukcióval kiegészítve. A ciklosporin leépítésével azonban a biologikum dózisszűritése vált szükségessé, valamint a metotrexátkezelés bevezetése. A vedolizumab és metotrexát



1. ábra | A deviáció és az upadacitinib megkezdése előtti vizsgálat. Súlyos aktivitást mutató colon-Crohn-betegség, utcakövezet-szerű nyálkahártya képe (A). A rectumban inverzióban széles alapú rectovaginalis fistula (B), amelynek jelenlétét mágneses rezonanciás vizsgálat is megerősítette (C)

kombináció hatására a beteg kortikoszteroid-mentes klinikai remisszióban volt.

2023 tavaszán a metotrexát mellékhatásaként jelentkező genitális acnék miatt a biologikum monoterápiában történő folytatása vált szükségessé, amely rövid időn belül súlyos, hospitalizációt igénylő relapsushoz vezetett. Az aktivitásfokozódással szinkron a rectovaginalis fistula is kiújult, széles alapú járat alakult ki a rectum és a hüvely között (1. ábra). Ennek megoldására – tekintettel az aktív, többszörösen terápiarefrakter bélbetegségre is – deviáló ileostoma képzése történt. A műtétet követően a beteg fenntartó kezelését kis molekulájú készítménnyel, upadacitinibbel terveztük folytatni. Alkalmazásának engedélyeztetéséig a vedolizumabterápiát folytattuk, érdemi változást ez alatt a 4 hónap alatt a sipoly tekintetében nem tudtunk elérni. Az egyedüli engedély megérkezését követően az upadacitinib mellett már a második hónapban jelentős javulást figyeltünk meg, míg a 12 hetes indukciót követően a sipoly teljes bezáródását tapasztaltuk. Mindemellett a vastagbél teljes szakaszán komplett nyálkahártya-gyógyulást láttunk (2. ábra). Végül az ileostoma zárása is lehetővé vált 2024 januárjában, amit aktivitásfokozódás vagy fistulakiújulás nem követett az elmúlt csaknem fél évben.

Megbeszélés

Esetünk példázza azt, hogy nehezen kezelhető, többszörösen terápiarefrakter, rectovaginalis sipollyal szövődött Crohn-betegségben is van remény arra, hogy mind az orvosi, mind a beteg által kitűzött terápiás célok teljesüljenek: az új hatásmechanizmusok révén elérhető akár a komplett nyálkahártya-gyógyulás és ezáltal a teljes, kompromisszumoktól mentes, jó minőségű élet.

Az 5-aminosalicilát Crohn-betegségben történő használata évtizedes múlttal rendelkezik, ugyanakkor egyre több szakirodalmi adat támasztja alá limitált hatását a remisszió indukciójában és fenntartásában Crohn-betegek körében [20, 21]. Annak ellenére, hogy a nemzeti és nemzetközi irányelvek és ajánlások már nem javasolják az 5-aminosalicilát használatát Crohn-beteg-

ségben, alkalmazása továbbra is gyakori, ami a korai hatékony terápia elmaradásával – a bélkárosodás fokozódásán túl – felesleges mellékhatások megjelenését okozhatja [22, 23].

A Crohn-betegség korai, hatékony kezelése csökkentheti a gyulladásos aktivitást és ezáltal a szövődmények kockázatát, a későbbi bélreszekció szükségességét [24–26]. Az optimális terápia kiválasztásához nélkülözhetetlen a komplikált kórlefolyást mutató Crohn-betegek azonosítása. A fiatalkori betegségkezdés (<30 év), a vékonybél és a perianalis régió érintettsége, a dohányzás, a szteroidkezelés és a reszekciós műtét korai szükségessége, valamint a mély fekélyek jelenléte a kolonoszkópos vizsgálat során mind a Crohn-betegség rossz prognosztikai faktorai közé tartoznak [27–30].

Egy nemrégiben elfogadott definíció szerint nehezen kezelhetőnek („difficult-to-treat”) tekintendők a következő kritériumok legalább egyikének eleget tevő gyulladásos bélbetegek: minimum két különböző hatásmechanizmusú biológiai vagy kis molekulájú kezelés sikertelen-

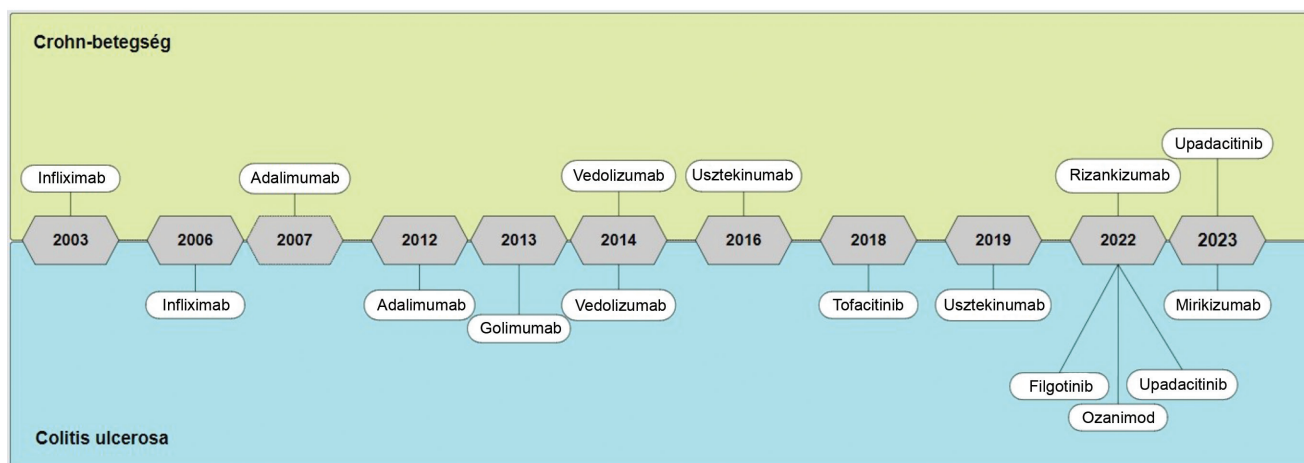


2. ábra | Kompletts nyálkahártya-gyógyulást mutató Crohn-betegség székletdeviáció és upadacitinibterápia mellett. Ezt követően stomazárás történt

sege, két (gyermeknél egy) reszekciós műtétet követően kiújulás, krónikus antibiotikumrefrakter pouchitis, komplex perianalis betegség vagy a kórkép kezelését akadályozó komorbid pszichoszociális komplikáció jelenléte. Ezen esetek nemcsak terápiás kihívások elé állítják a kezelőorvosokat, hanem jelentős életminőség-romlást idéznek elő a beteg számára, illetve számottevő terhet rónak az egészségügyi ellátórendszerre is [31].

Löffler és mtsai a tanulmányuk alapján a rectovaginalis sipollyal szövődött Crohn-betegségben végzett sebészeti beavatkozások (például szetondrenázs, fistulectomia) során csak 53%-os sikerességi arányt tudtak elérni 5 éves utánkövetés alatt, és a betegek 22%-ában elkerülhetlenné vált a proctocolectomia [32]. Egyéb szakirodalmi adatok szintén hasonló, 58–63%-os gyógyulási arányról számolnak be a különböző terápiás beavatkozások ellenére [33, 34]. Komplex sipoly esetén a székletdeviáció magában vagy egyéb kezelési formával kiegészítve is megoldásként szolgálhat a sipolyok gyógyulására [18, 35]. A deviáció lehet ideiglenes, illetve végleges súlyos terápia-refrakter Crohn-betegség esetén, valamint olyan betegeknél, akiknél székletincontinentia áll fenn. A Singh és mtsai által végzett metaanalízis alapján a refrakter perianalis Crohn-betegség miatt végzett ideiglenes deviáció a betegek 64%-ában járult hozzá a klinikai válasz eléréséhez [36]. Ugyanakkor a betegek többsége a bél-folytonosság visszaállítását követően 2–6 hónappal relabált, és mindössze 17%-uknál volt megfigyelhető tartósan klinikai válasz. A bélaktivitás hiánya, illetve javulása volt az egyetlen tényező, amely összefüggésbe volt hozható a bél-folytonosság helyreállításának sikerességével az ezt vizsgáló négy tanulmány alapján. A fentebb részletezettekre tekintettel manapság az ideiglenes deviáció célja a leginkább a gyógyuláshoz szükséges optimális körülmények megteremtésének segítése, valamint a posztoperatív alkalmazott gyógyszeres kezelés hatékonyságának maximalizálása a refrakter perianalis sipolyok kiújulásának megelőzésére, valamint a bélaktivitás mérséklésére.

A perianalis sipollyal szövődött Crohn-betegség kezelését forradalmasította a mesenchymalis őssejtekkel (MSC-k) végzett terápia, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát az ADMIRE vizsgálat bizonyította refrakter, komplex perianalis Crohn-betegek körében. MSC-kezelés hatására a betegek 50%-ában (vs. 34% placebo) volt megfigyelhető a külső sipolynylás záródása a 24. héten, valamint az első év végére szignifikánsan kisebb volt a relapsusarány ebben a csoportban, szemben a placebóval kezelt betegpopulációval (25% vs. 44%) [37, 38]. Az MSC-terápiának fistula esetén történő alkalmazásáról kevés, csak kis elemszámú tanulmányból és esetismertetésből származó adat áll rendelkezésünkre [39–41]. A luminalis és perianalis fistulával szövődött Crohn-betegség esetén javasolt készítmények (antibiotikumok, tiopurinok, metotrexát, calcineurininhibitorok, biologikumok) közül eddig a TNF α -blokkolók (például infliximab) esetében sikerült a legnagyobb hatékonyságot kimutatni. Rectovaginalis fistula jelenléte esetén kisebb hatékonyságot figyeltek meg, feltehetően a rectovaginalis septum rossz vascularisatiója, valamint a gyulladás talaján megváltozott szövetekbe történő csökkent penetrációs készség miatt [42]. Az újabb biologikumok és kis molekulájú szerek (3. ábra) hatékonyságáról és biztonságosságáról luminalis és perianalis penetráló Crohn-betegségben limitált adat áll rendelkezésünkre. Az α 4 β 7-integrin-antagonistaként ható vedolizumab és az IL12/23 p40-es alegységét gátló usztekinumab hatékonyságát penetráló Crohn-betegségben eddig főként csak post hoc klinikai vizsgálatok, valamint rövid távú és kis betegszámú obszervációs tanulmányok eredményei támasztják alá, így helyük a terápiás algoritmusban egyelőre még nem tisztázott [43, 44]. Az UNITI klinikai vizsgálatban az usztekinumab mellett a betegek 25%-ában írtak le sipolyzáródást a 8. héten, míg a GEMINI 2. vizsgálat ezzel közel azonos, 28%-os fistulazáródási arányt mutatott ki vedolizumabterápia hatására a 14. héten [45, 46]. A McCurdy és mtsai által végzett obszervációs tanulmányban a különböző biologikumok (anti-TNF-



3. ábra | A különböző biológiai szerek és kis molekulájú készítmények bevezetésének ideje Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

szerek, vedolizumab, usztekinumab) hatékonyságát mérték fel és hasonlították össze biológiai naiv Crohn-betegségben megfigyelhető penetráló szövődmények megelőzésében olyan betegek körében, akiknél fistula vagy tályog korábban nem fordult elő. Eredményeik alapján az anti-TNF-kezelés mellett szignifikánsan kisebb volt a luminalis penetráció kialakulásának kockázata, mint usztekinumab mellett, míg a vedolizumabbal szemben nemcsak a luminalis penetráció, hanem a perianalis fistulák és tályogok megelőzésében is hatásosabbnak bizonyult. Az usztekinumab és a vedolizumab terápia között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség egyik szövődménytípus esetében sem [47]. Az IL12/23 p19-es alegységét gátló rizankizumab bár a klinikai vizsgálatok alapján jó effektivitású luminalisan aktív közepesen súlyos-súlyos Crohn-betegségben, luminalis és/vagy perianalis sipollyal járó betegség tekintetében nem áll rendelkezésre elég adat [48].

Korábban több különböző szelektivitású Janus-kináz (JAK)-gátló hatékonyságát vizsgálták refrakter Crohn-betegségben, viszont egyedül a szájon át adagolható upadacitinib bizonyult hatásosnak és biztonságosnak közepesen súlyos/súlyos aktivitást mutató Crohn-betegségben [49–51]. Az upadacitinib szelektív JAK1-inhibitor, mely számtalan, a Crohn-betegség patomechanizmusában kulcsszerepet betöltő proinflammatorikus interleukin (például IL2, IL4, IL6) expresszióját befolyásolja [52]. 3. fázisú vizsgálatok alapján az upadacitinib mellett szignifikánsan nagyobb arányban csökkent a fistulából származó váladékozás, valamint gyakrabban volt megfigyelhető a perianalis sipolyok záródása Crohn-betegekben, mint placebo alkalmazása esetén [53].

Következtetés

A rectovaginalis fistula a penetráló Crohn-betegség egyik ritka és nehezen kezelhető formája. Terápiája általában multimodális. A megfelelő gyógyszeres kezelés lehetőséget biztosíthat a bélbetegség aktivitásának csökkentése révén a gyógyulás optimális feltételeinek megteremtésére, míg a sebészeti beavatkozással a kiújulás valószínűségének csökkentése a fő cél. Komplex, recidív sipolyok esetén a székletdeviáció elvégzése megfontolandó. Többszörösen terápiarefrakter, penetráló Crohn-betegségben az upadacitinib hatékonynak és biztonságosnak mutatkozott a remisszió indukciójában és annak fenntartásában az ileostoma zárását követő csaknem fél évben. Alkalmazására egyedi méltányossági eljárás pozitív elbírálását követően van lehetőség, biológiai és kis molekulájú készítmény adására jogosult gasztroenterológiai centrumokban.

Anyagi támogatás: A cikk megírásához anyagi támogatásban nem részesültek a szerzők.

Szerzői munkamegosztás: Az endoszkópos vizsgálatokat M. T. végezte. A kézirat megszövegezésében F. B. előkészítő munkáját követően a társszerzők (B. P., I. E., B. A., R. M., F. K., M. T.) egyenlő arányban vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: F. K. előadói tiszteletdíjat kapott az AbbVie, Janssen, Ferring, Takeda, Pfizer, Bristol-Myers Squibb és Goodwill Pharma vállalatoktól. M. T. előadói tiszteletdíjat kapott az MSD, AbbVie, Egis, Goodwill Pharma, Takeda, Pfizer, Janssen, Sandoz, MundiPharma, Phytotec, Roche, Fresenius, Bristol-Myers Squibb, Lilly és Teva cégektől.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a betegnek, hogy engedélyvel dokumentálhatták betegségének alakulását, és fényképeit használhatták az esetleírásban.

Irodalom

- [1] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
- [2] Hirten RP, Shah S, Sachar DB, et al. The management of intestinal penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24: 752–765.
- [3] Anandabaskaran S, Hanna L, Iqbal N, et al. Where are we and where to next? The future of perianal Crohn's disease management. *J Clin Med*. 2023; 12: 6379.
- [4] Gonczy L, Lakatos L, Golovics PA, et al. Burden of perianal disease in Crohn's disease: accelerating medical therapy and high rates of perianal surgery over the last four decades – results from a population based study over four decades. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024; 59: 656–665.
- [5] Parian AM, Obi M, Fleshner P, et al. Management of perianal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2023; 118: 1323–1331.
- [6] Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875–880.
- [7] Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 696–701.
- [8] Meyer J, Ris F, Parkes M, Davies J. Rectovaginal fistula in Crohn's disease: when and how to operate? *Clin Colon Rectal Surg*. 2022; 35: 10–20.
- [9] Reber HA, Roberts C, Way LW, et al. Management of external gastrointestinal fistulas. *Ann Surg*. 1978; 188: 460–467.
- [10] Campos AC, Meguid MM, Coelho JC. Factors influencing outcome in patients with gastrointestinal fistula. *Surg Clin North Am*. 1996; 76: 1191–1198.
- [11] Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, et al. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1111–1121.
- [12] El-Gazzaz G, Hull T, Mignanelli E, et al. Analysis of function and predictors of failure in women undergoing repair of Crohn's related rectovaginal fistula. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 824–829.
- [13] DeLeon MF, Hull TL. Treatment strategies in Crohn's-associated rectovaginal fistula. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019; 32: 261–267.

- [14] Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1337–1342.
- [15] American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1503–1507.
- [16] Scott NA, Nair A, Hughes LE. Anovaginal and rectovaginal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg*. 1992; 79: 1379–1380.
- [17] Athanasiadis S, Yazigi R, Köhler A, et al. Recovery rates and functional results after repair for rectovaginal fistula in Crohn's disease: a comparison of different techniques. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22: 1051–1060.
- [18] Sher ME, Bauer JJ, Gelernt I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: transvaginal approach. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 641–648.
- [19] Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, et al. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 94–99.
- [20] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD003715.
- [21] Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: CD008870.
- [22] Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4–22.
- [23] Farkas K, Székely H, Bacsur P, et al. Therapeutic strategy of Crohn's disease. [A Crohn-betegség terápiás stratégiája.] *Orv Hetil.* 2024; 165(Suppl 1): 1–36. [Hungarian]
- [24] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 289–297.
- [25] Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 351–361.e5.
- [26] Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut* 2017; 66: 2179–2187.
- [27] Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1385–1394. Erratum: *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1457.
- [28] Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, et al. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 7: 652–659.
- [29] Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 948–954.
- [30] Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2014; 147: 702–705.
- [31] Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023; 8: 853–859.
- [32] Löffler T, Welsch T, Mühl S, et al. Long-term success rate after surgical treatment of anorectal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24: 521–526.
- [33] Penninckx F, Moneghini D, D'Hoore A, et al. Success and failure after repair of rectovaginal fistula in Crohn's disease: analysis of prognostic factors. *Colorectal Dis*. 2001; 3: 406–411.
- [34] Narang R, Hull T, Perrins S, et al. Should immunomodulation therapy alter the surgical management in patients with rectovaginal fistula and Crohn's disease? *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 670–676.
- [35] Mueller MH, Geis M, Glatzle J, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 529–537.
- [36] Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 783–792.
- [37] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1281–1290.
- [38] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1334–1342.e4.
- [39] Dimova A, Erceg Ivkošić I, Brlek P, et al. Novel approach in rectovaginal fistula treatment: combination of modified Martius flap and autologous micro-fragmented adipose tissue. *Biomedicines* 2023; 11: 2509.
- [40] Nikolic M, Stift A, Reinisch W, et al. Allogeneic expanded adipose-derived stem cells in the treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Colorect Dis*. 2021; 23: 153–158.
- [41] Lightner AL, Dozois EJ, Dietz AB, et al. Matrix-delivered autologous mesenchymal stem cell therapy for refractory rectovaginal Crohn's fistulas. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26: 670–677.
- [42] Singh A, Midha V, Kochhar GS, et al. Management of perianal fistulizing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Sep 6; izad195. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad195> [Epub ahead of print]
- [43] Chahal JK, Sriranganathan D, Poo S, et al. Network meta-analysis: efficacy and safety of treatments for fistulising Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023; 35: 702–710.
- [44] Ayoub F, Odenwald M, Micic D, et al. Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Intest Res*. 2022; 20: 240–250.
- [45] Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2017; 152: S185.
- [46] Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 621–626.
- [47] McCurdy JD, Stwalley D, Olsen MA, et al. Comparative effectiveness of biologic therapies in preventing penetrating complications in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22: 377–385.e5.
- [48] Horst S, Cross RK. Clinical evaluation of risankizumab in the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease: patient selection and reported outcomes. *Drug Des Devel Ther*. 2023; 17: 273–282.
- [49] Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 266–275.
- [50] Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017; 66: 1049–1059.
- [51] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 1485–1493.e2.
- [52] Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 2123–2138.e8.
- [53] Colombel JF, Irving P, Rieder F, et al. P491 Efficacy and safety of upadacitinib for the treatment of fistulas and fissures in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2023; 17(Suppl 1): i620–i623.

(Molnár Tamás dr.,
Szeged, Kálvária sgt. 57., 6725
e-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu)