

KOMPLEXNÉ PERIANÁLNE FISTULY PRI CROHNOVEJ CHOROBE

Deskriptívna analýza veľkosti populácie v Slovenskej republike

Ivana Šarkanová, Zuzana Szarvašová

Autori:

Mgr. Ivana Šarkanová, PhD., Mgr. Zuzana Szarvašová
CEEOR Slovakia o.z., Bratislava

Vydané v Bratislave, marec 2023, ako elektronická publikácia.
ISBN: 978-80-974515-0-9

© Copyright:

CEEOR Slovakia o.z.,
Prievozská 4D, Blok E
821 09 Bratislava

www.ceeor.com

info@ceeor.com

Spôsob citovania:

Šarkanová I., Szarvašová, Z.: Komplexné perianálne fistuly pri Crohnovej chorobe: Deskriptívna analýza veľkosti populácie v Slovenskej republike. Bratislava, CEEOR 2023. Vydané ako elektronická publikácia č. 2023/01, CEEOR, 2019, 18 s. ISBN 978-80-974515-0-9.

Rozmnožovanie a šírenie obsahu tejto publikácie, ako aj jednotlivých častí v pôvodnej alebo upravenej podobe je možné len s písomným súhlasom spoločnosti CEEOR.

Copying and distributing contents of this publication either whole or single parts, both in original and adjusted form is possible only unless the company CEEOR gives written permission.

Zoznam skratiek

AGA	Americká gastroenterologická spoločnosť (<i>American Gastroenterological Association</i>)
CEE	centrálna a východná Európa
CD	Crohnova choroba (<i>Crohn's disease</i>)
EUA	endoskopické vyšetrenie v celkovej anestézii
EUS	endoskopický ultrazvuk
GIT	gastrointestinálny trakt
IBD	nešpecifické zápalové ochorenia čriev (<i>inflammatory bowel diseases</i>)
MRI	magnetická rezonancia
MSC	mezenchymálne kmeňové bunky
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>summary of product characteristics</i>)

Abstrakt

Úvod: Crohnova choroba (CD) je chronické nešpecifické zápalové ochorenie gastrointestinálneho traktu (GIT) charakterizované transmurálnym zápalom, ktorý môže postihovať akúkoľvek jeho časť od úst až po perianálnu oblasť. V posledných rokoch sa celosvetovo zvyšuje incidencia CD, vrátane Slovenskej republiky. Perianálne fistuly sú závažnou komplikáciou CD a zdrojom morbidít pacientov. Predstavujú abnormálne spojenia medzi anorektom a perianálnym epitelom. Ich kumulatívny výskyt pri CD sa pohybuje od 15 % do 24 %. A hoci sa liečba komplexných perianálnych fistúl za posledné dve desaťročia vyvinula v zmysle multidisciplinárneho prístupu, miera trvalej remisie je stále nízka, pričom u väčšiny pacientov dochádza k recidíve alebo rezistencii na liečbu. Perianálne fistuly predstavujú významnú záťaž s ďalekosiahlymi dôsledkami na kvalitu života pacientov a ich rodín.

Cieľ: Analýza početnosti pacientov s CD a perianálnymi fistulami vo všetkých IBD centrách v Slovenskej republike a kvantifikácia počtu pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá na podávanie darvadstrocelu.

Metódy: Prierezová deskriptívna analýza bola realizovaná v 11 z 18 existujúcich centier pre biologickú liečbu IBD v Slovenskej republike v období December 2022 – Január 2023. Gastroenterológovia boli požiadaní, aby identifikovali súhrnné počty pacientov dispenzarizovaných v ich centre podľa definovaných kritérií. Z výsledkov boli extrapolované súhrnné dáta pre všetky existujúce centrá v SR.

Výsledky: Predpokladaný počet dospelých pacientov s CD (ku dňu 31.1.2023) dispenzarizovaných v IBD centrách, predstavoval 4,535 pacientov, z ktorých 422 (9,3 %) malo perianálne lokalizované fistuly. Z tohto súboru malo 206 (48,82 %) pacientov simplexné a 216 (51,18 %) pacientov komplexné perianálne fistuly. Početnosť sub-kohorty pacientov s komplexnými perianálnymi fistulami a neaktívnou formou alebo mierne aktívnou formou CD predstavovala 180 pacientov (83,33 %). Z uvedeného počtu pacientov sa neprimeraná odpoveď ochorenia na minimálne jednu biologickú liečbu prípadne jej kontraindikácia vyskytla u 72 (40 %) pacientov.

Záver: Predkladaná analýza poskytuje odhad veľkosti populácie pacientov s CD a komplexnými perianálnymi fistulami v Slovenskej republike.

Obsah

1. ÚVOD.....	7
1.1 Crohnova choroba.....	7
1.2 Perianálne fistuly pri Crohnovej chorobe	8
2. CIEĽ	11
3. METÓDY	11
3.1 Design analýzy.....	11
3.2 Populácia	12
3.3 IBD centrá.....	12
3.4 Odhad celkovej populácie pacientov.....	12
4. VÝSLEDKY.....	14
Zoznam použitej literatúry	15

1. ÚVOD

1.1 CROHNOVA CHOROBA

Crohnova choroba (CD) spolu s ulceróznou kolitídou patria medzi tzv. nešpecifické zápalové ochorenia čriev (IBD, *inflammatory bowel diseases*). CD je typicky charakterizovaná transmurálnym zápalom, ktorý môže postihovať ktorúkoľvek časť gastrointestinálneho traktu od úst až po perianálnu oblasť.¹ 35 % pacientov má postihnuté terminálne ileum a hrubé črevo, 32 % má postihnutie iba tenkého čreva a v 28 % prípadov je ochorenie izolované na hrubé črevo. Postihnutie hornej časti gastrointestinálneho traktu je raritné a vyskytuje sa u menej ako 5 % pacientov.²

Medián nástupu ochorenia je 30 rokov, pričom má dva vrcholy, prvý medzi 20. a 30. rokom života a potom menší vrchol okolo veku 50 rokov.² Príznaky CD sa rôznia, ale najčastejšie zahrňujú hnačku, bolesti brucha, úbytok hmotnosti, nevoľnosť, vracanie, a pri vzniku abscesov aj horúčky alebo zimnicu.² Až 30 % pacientov s CD v čase diagnózy vykazuje známky poškodenia čreva a vyžaduje chirurgický zákrok do 5 rokov od stanovenia diagnózy.^{2,9} Chronická a progresívna povaha CD má vyčerpávajúci vplyv na kvalitu života pacienta a jeho rodiny.

CD má rôzne formy prezentácie a najčastejšie sa delí na luminálnu (zápalovú), stenotizujúcu a fistulujúcu formu. Luminálna CD je charakterizovaná zápalom gastrointestinálneho traktu bez známk stenózy alebo fistúl. Prejavuje sa recidivujúcimi tzv. *skip* - preskakujúcimi zápalovými léziami (postihnuté časti sliznice sa striedajú so zdravou sliznicou) v tenkom alebo hrubom čreve, s tvorbou ulcerácií. Opakovaný zápal môže viesť k fibróze a zúženiu lumina – rozvoju stenotizujúcej formy CD. Po fibrostenotických zmenách neexistuje proces, okrem chirurgického zákroku, ktorý by ich zvrátil. Prebiehajúci transmurálny zápal môže taktiež viesť k vzniku dutín alebo fistúl, keď hovoríme o fistulujúcej forme CD. Fistuly môžu vzniknúť medzi črevom a akýmkoľvek príľahlým orgánom (vrátane vagíny, močového mechúra a inej oblasti čreva). Fistulujúca forma CD je sprevádzaná tvorbou abscesov a vyžaduje u pacientov častejšie chirurgické intervencie.¹ Okrem prejavov v gastrointestinálnom trakte sa u časti pacientov (21–47 %) vyskytujú aj systémové, extraintestinálne prejavy ako artritída veľkých kĺbov, uveitída, iritída, episkleritída, erythema nodosum či pyoderma gangrenosum.⁷

Zápal tráviaceho traktu pri CD je primárne spôsobený poruchami črevnej bariéry a vrodenej a adaptívnej imunity, pričom sa predpokladá, že úlohu zohráva aj deregulácia črevnej mikrofóry.¹ Presné príčiny vzniku a progresie CD nie sú stále úplne jasné, ale prispievajú k nim najmä genetické, imunologické a

environmentálne faktory, ako fajčenie, stravovanie, gastrointestinálne infekcie, apendicitída, nesteroidné protizápalové lieky či antibiotiká.^{3,7,8}

V posledných rokoch sa celosvetovo zvyšuje výskyt IBD, a to aj v krajinách, kde boli tieto ochorenia ešte donedávna považované za vzácne, napr. Čína alebo Kórea.³ Incidencia CD sa v jednotlivých regiónoch Európy líši a udáva sa v rozmedzí 0,8 – 22,8 prípadov na 100 000 obyvateľov.⁴ Prevalencia CD v Európe sa pohybuje v rozmedzí od 1,5 [Rumunsko] do 331 [Holandsko] na 100 000.⁴ Posledné publikované epidemiologické údaje z roku 2012 uvádzajú incidenciu CD na Slovensku na úrovni 4,6 : 100 000; u mužov 3,9 : 100 000 a u žien 5,2 : 100 000. Prevalencia CD bola zároveň spoločne pre obe pohlavia vyčíslená na úroveň 80,5 : 100 000 obyvateľov (muži 88,7 : 100 000, ženy 73 : 100 000).⁵ V súčasnosti žije na Slovensku viac ako 5,000 pacientov s CD, čo zodpovedá prevalencii 92 : 100 000.⁶

Manažment CD predstavuje výzvu vzhľadom na rôznorodé prejavy ochorenia. V súčasnosti neexistuje liečba CD a jednotlivé terapeutické zákroky sú primárne cielené na dosiahnutie slizničného hojenia a hlbokej remisie, ktorá je definovaná ako histologická, endoskopická a symptomatická remisia. Druhým cieľom je minimalizovať negatívne zdravotné dôsledky samotnej Crohnovej choroby (napr. depresie, malnutrícia atď.) a terapií používaných na jej liečbu (napr. infekcie, osteoporóza atď.).¹⁰ A hoci sa v manažmente CD dosiahol v posledných rokoch významný pokrok, najmä príchodom biologickej liečby, v súčasnosti dostupná liečba má stále svoje obmedzenia a limity.

1.2 PERIANÁLNE FISTULY PRI CROHNOVEJ CHOROBE

Perianálne fistuly sú závažnou, veľmi nepríjemnou komplikáciou a zdrojom morbidít pacientov s Crohnovou chorobou (CD). Predstavujú abnormálne spojenie medzi anorektom a perianálnym epitelom. Ich kumulatívny výskyt pri CD sa pohybuje od 15 % do 24 %.¹¹⁻¹³ Lokalizácia CD v hrubom čreve a konečníku predstavuje najväčší rizikový faktor pre ich vznik. Medzi hlavné príznaky patrí bolesť spojená s perianálnym opuchom a horúčka v prípade tvorby abscesu a odtoku hnisu, stolice alebo krvi z otvorených fistúl.¹⁴

V súčasnosti neexistuje oficiálna jednotná klasifikácia perianálnych fistúl. V literatúre sa najčastejšie stretávame s delením zavedeným Americkou gastroenterologickou spoločnosťou (AGA) na simplexné a komplexné fistuly. Simplexné fistuly majú len jeden vonkajší otvor a sú charakterizované neprítomnosťou abscesu, anovaginálnej fistuly a stenózy. Dajú sa ľahko liečiť jednoduchou fistulotómiou. Pri komplexných fistulách je postihnutá značná časť zvierača a sú prítomné mnohé vonkajšie otvory,

abscesy, anovaginálne fistuly či stenóza anorekta. Podľa lokalizácie v análnom kanáli sa komplexné perianálne fistuly delia na inter-, trans-, extra- a suprasfinkterické fistuly.¹⁵

Pre diagnostiku perianálnej CD je rozhodujúca spolupráca kolorektálneho chirurga, gastroenterológa a rádiológa. Prvým krokom je celkové posúdenie anatómie a pôvodu fistúl/y, vylúčenie/potvrdenie septických komplikácií a stenóz. Optimálna diagnostika kombinuje zobrazovaciu metódu s vyšetrením v anestézii (EUA), ktoré vykonáva gastroenterológ. MRI panvy je zlatým štandardom zobrazovacej techniky na diagnostiku a klasifikáciu perianálnych fistúl, s diagnostickou presnosťou 76-100 %. Okrem MRI, sa využíva aj endoskopický ultrazvuk (EUS). Diagnostická presnosť pri kombinácii EUA s MRI prípadne EUS je takmer 100 %.^{16,17}

Manažment perianálnych fistúl takmer vždy vyžaduje kombináciu chirurgickej intervencie a medikamentózneho liečby. Prvotným cieľom liečby je drenáž abscesu. Zavedenie neprerezávajúcich setonov, ktoré udržiavajú fistulu otvorenú, je základnou operatívnou metódou drenáže fistúl a prevencie sepsy.^{18,19} Kombinácia setonu a biologickej liečby preukázateľne zlepšuje hojenie fistuly v porovnaní s použitím iba samotného biologika.²⁰ V prípade komplexných perianálnych fistúl liečebný algoritmus zahŕňa, okrem spomínaného aj tiopuríny. K biologickej a chirurgickej liečbe sa zároveň odporúčajú z dôvodu predchádzania sepse pridať antibiotiká.^{21,22} Dlhodobým cieľom liečby perianálnych fistúl je ich zahojenie a uzatvorenie. V prípade, že bola dosiahnutá želaná kontrola stavu, je možné realizovať definitívne chirurgické uzavretie fistúl. Setony však možno ponechať na mieste aj neurčito dlho.¹⁰

Hoci sa liečba komplexných perianálnych fistúl za posledné dve desaťročia vyvinula v zmysle multidisciplinárneho prístupu, miera trvalej remisie je nízka (37 %). U väčšiny pacientov dochádza k recidíve alebo rezistencii na liečbu s opakujúcou sa aktivitou fistuly. U väčšiny refraktérnych pacientov nie je možné fistuly uzatvoriť a 40 % z nich zostáva celoživotne s aktívnym, vyčerpávacím ochorením. Z dôvodu nekontrolovateľných abscesov, recidivujúcej sepsy, refraktérnej proktitídy či análnych stenóz, je u 10 - 20 % pacientov realizovaná proktoektómia alebo proktokolektómia.^{23,24}

Perianálna manifestácia CD je spojená s významnou záťažou pre kvalitu života s ďalekosiahlymi dôsledkami na fyzickú a psychosociálnu pohodu pacienta vrátane sociálnych vzťahov a pracovných príležitostí.²⁵

Intenzívny výskum terapeutického využitia kmeňových buniek v posledných rokoch mimo iného naznačil ich možný potenciál v liečbe imunitne sprostredkovaných zápalových ochorení, medzi ktoré sa radí aj CD. Mezenchymálne kmeňové bunky (MSC) majú schopnosť diferencovať sa do rôznych

mezodermálnych bunkových línií vrátane chondrocytov, tenocitov a myoblastov, pričom majú preukázané imunomodulačné vlastnosti ako schopnosť potláčať funkcie B-buniek, aktiváciu a proliferáciu T-buniek, diferenciáciu, dozrievanie a funkcie dendritických buniek, či proliferáciu NK buniek.^{26,27} Tieto schopnosti sú dôležité v kontexte predpokladanej účasti lymfocytov, dendritických a NK buniek v patogenéze tvorby perianálnych fistúl pri CD.^{28,29} Viaceré štúdie podávania MSC ukázali pozoruhodné sľubné výsledky v liečbe perianálnej fistulujúcej CD.³⁰⁻³² EMA v roku 2018 schválila liek darvadstrocel (Alofisel®, Takeda) zložený z mezenchymálnych kmeňových (stromálnych) buniek na liečbu perianálnej Crohnovej choroby. Alofisel® je indikovaný na liečbu komplexných perianálnych fistúl u dospelých pacientov s neaktívnou alebo mierne aktívnou luminálnou Crohnovou chorobou, keď sa preukázala neprimeraná odpoveď fistúl na minimálne jednu konvenčnú alebo biologickú liečbu.

2. CIEĽ

Cieľom predkladanej deskriptívnej analýzy bolo zistiť aktuálnu početnosť pacientov s CD a perianálnymi fistulami vo všetkých IBD centrách v Slovenskej republike a kvantifikovať počet pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá na podávanie darvadstrocelu.

3. METÓDY

3.1 DIZAJN ANALÝZY

Na Slovensku neexistuje samostatná klasifikačná jednotka pre perianálne fistuly pri Crohnovej chorobe, ani oficiálny register CD či jej komplikácií, z ktorých by mohli byť početnosti pacientov extrahované. Posledné dostupné dáta sú z roku 2019, kedy bola vykonaná štúdia početnosti pacientov s vybranými charakteristikami komplikácií fistulujúcej formy CD vo všetkých vtedy existujúcich centrách pre biologickú liečbu IBD (spolu 14).³³

Predkladaná prierezová deskriptívna analýza sa realizovala v 11 z 18 existujúcich centier pre biologickú liečbu IBD v Slovenskej republike v období December 2022 – Január 2023. Po obdržaní školiaceho materiálu a dokumentácie k zberu dát boli špecialisti - gastroenterológovia (pováčšine hlavný lekár centra) požiadaní, aby identifikovali všetkých pacientov spĺňajúcich kritériá študovanej populácie (viď. kapitola 3.2 Populácia) a zadali súhrnné počty pacientov dispenzarizovaných v ich centre podľa definovaných kritérií. Počas zberu dát neboli zhromažďované žiadne osobné údaje pacientov. Z databázy kariet pacientov boli zisťované nasledujúce informácie:

- kumulatívny počet všetkých pacientov s CD
- kumulatívny počet všetkých pacientov s CD, ktorí trpia perianálnymi fistulami
- kumulatívny počet pacientov s CD a perianálnymi fistulami podľa typu perianálnych fistúl
- kumulatívny počet pacientov s CD s perianálnymi fistulami na základe klinickej aktivity luminálnej CD
- kumulatívny počet pacientov s CD s refraktérnymi perianálnymi fistulami
- kumulatívny počet pacientov s CD s refraktérnymi perianálnymi fistulami, ktorí spĺňajú indikačné kritériá na podávanie darvadstrocelu

3.2 POPULÁCIA

Študovanú populáciu tvorili pacienti s CD starší ako 18 rokov.

3.3 IBD CENTRÁ

Spolupracujúce centrá pre biologickú liečbu IBD:

- *Interná klinika Univerzitetnej nemocnice Bratislava - nemocnica Staré Mesto*
- *Gastroenterologická ambulancia Cliniq, s.r.o., Bratislava,*
- *Gastroenterologické centrum IBD centrum s.r.o., Bratislava*
- *Gastroenterohepatologické centrum THALION, Bratislava*
- *Interná klinika LF UP JŠ a FN L. P., Košice*
- *Gastroenterologická ambulancia ENDOMED s.r.o. Košice*
- *Oddelenie gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitetnej nemocnice, Martin*
- *Klinika vnútorného lekárstva 2. Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky*
- *Gastroenterologická ambulancia Gastro LM s.r.o., Prešov,*
- *Gastroenterologické oddelenie Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica*
- *Gastroenterologické centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Žilina*

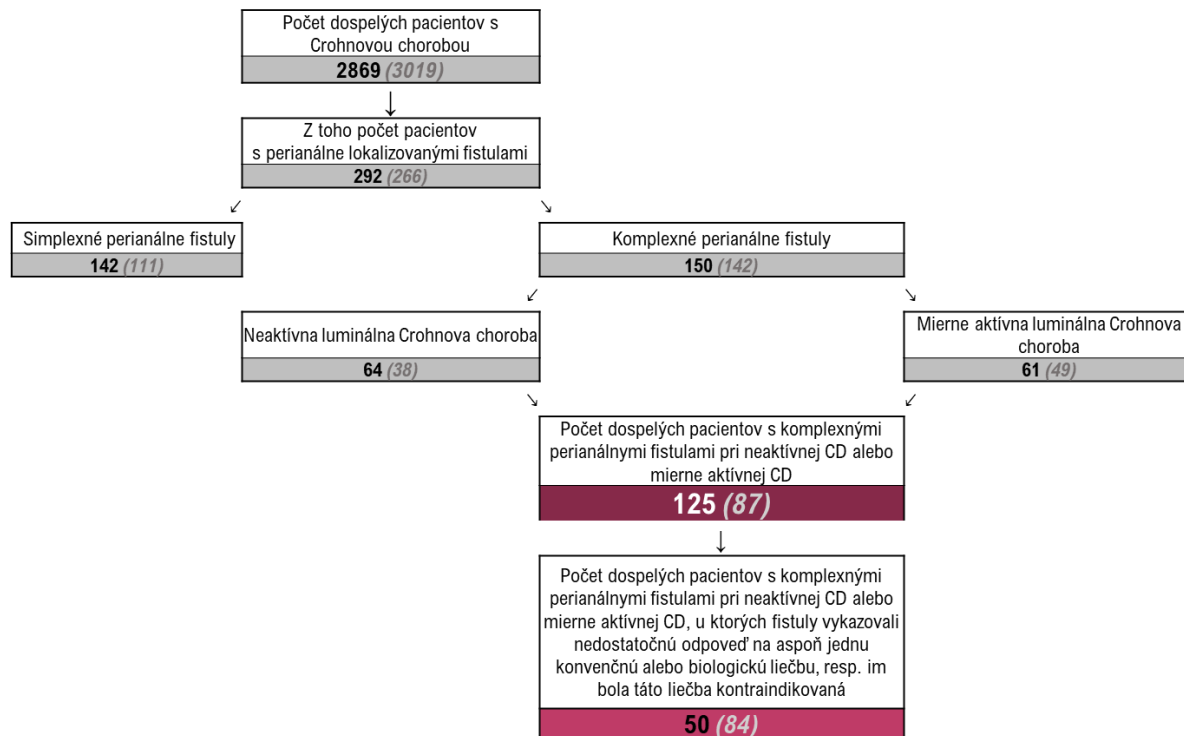
3.4 ODHAD CELKOVEJ POPULÁCIE PACIENTOV

Z dôvodu kratšieho časového rámca pre zber dát a značnej vyťažnosti niektorých centier sa analýzy zúčastnilo 11 z aktuálne 18 existujúcich IBD centier (marec 2023). V máji roku 2019 existovalo 14 centier pre biologickú liečbu IBD, z ktorých k dnešnému dňu jedno centrum zaniklo a vzniklo 5 nových centier. Na kvantifikáciu celkového počtu pacientov v jednotlivých analyzovaných kategóriách v Slovenskej republike boli údaje za chýbajúce centrá (*Gastroenterologická klinika Univerzitetnej nemocnice sv. Cyrila a Metoda Bratislava, Gastroenterologické oddelenie V. internej kliniky LF UK Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologické oddelenie NZZ KM Management spol. s r. o. Nitra, Hepatologicko-gastroenterologické a transplantačné oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica*) odvodené z údajov týchto centier z roku 2019, a to nasledovným spôsobom:

- Počet pacientov s CD v konkrétnom centre: V prvom kroku bol vypočítaný potenciálny počet novo diagnostikovaných pacientov s CD za posledného 3,5 roka na základe odhadovanej incidencie ochorenia v regióne CEE (3,3 na 100 tisíc obyvateľov)^{34,35} a počtu obyvateľov regiónu/spádovej oblasti daného centra v SR (Štatistický úrad SR, 2022). Následne bol z tohto počtu na základe priemeru publikovaných odhadov naivných pacientov vyžadujúcich biologickú liečbu (cca. 40 %)³⁶⁻³⁸ vypočítaný očakávaný nárast pacientov v konkrétnom centre, ktorý bol pripočítaný k výsledkom z mája roku 2019.
- Počet pacientov s fistulujúcou formou CD: Z potenciálneho počtu novo diagnostikovaných pacientov s CD (viď vyššie) a 5-ročnej priemernej kumulatívnej incidencie perianálnych fistúl pri CD (15 %)¹³ bol vypočítaný počet pacientov s fistulujúcou formou CD v konkrétnom centre, ktorý bol pripočítaný k výsledkom z mája roku 2019.
- Počet pacientov s komplexnými perianálnymi fistulami: Bol odvodený z priemernej hodnoty ich výskytu v skupine pacientov s fistulujúcou formou CD v analyzovaných (zúčastnených) centrách (**53 %** v rok 2023; 51 % v roku 2019).
- Počet pacientov s neaktívnou príp. mierne aktívnou formou CD a komplexnými perianálnymi fistulami: Bol odvodený z priemernej hodnoty ich výskytu u pacientov z analyzovaných (zúčastnených) centier (**83 %** v rok 2023; 61 % v roku 2019).
- Počet pacientov s neaktívnou príp. mierne aktívnou formou CD a komplexnými perianálnymi fistulami, u ktorých fistuly vykazovali nedostatočnú odpoveď na aspoň jednu konvenčnú alebo biologickú liečbu, resp. im bola táto liečba kontraindikovaná : Bol odvodený z priemernej hodnoty ich výskytu u pacientov z analyzovaných (zúčastnených) centier (**40 %** v rok 2023; 97 % v roku 2019).

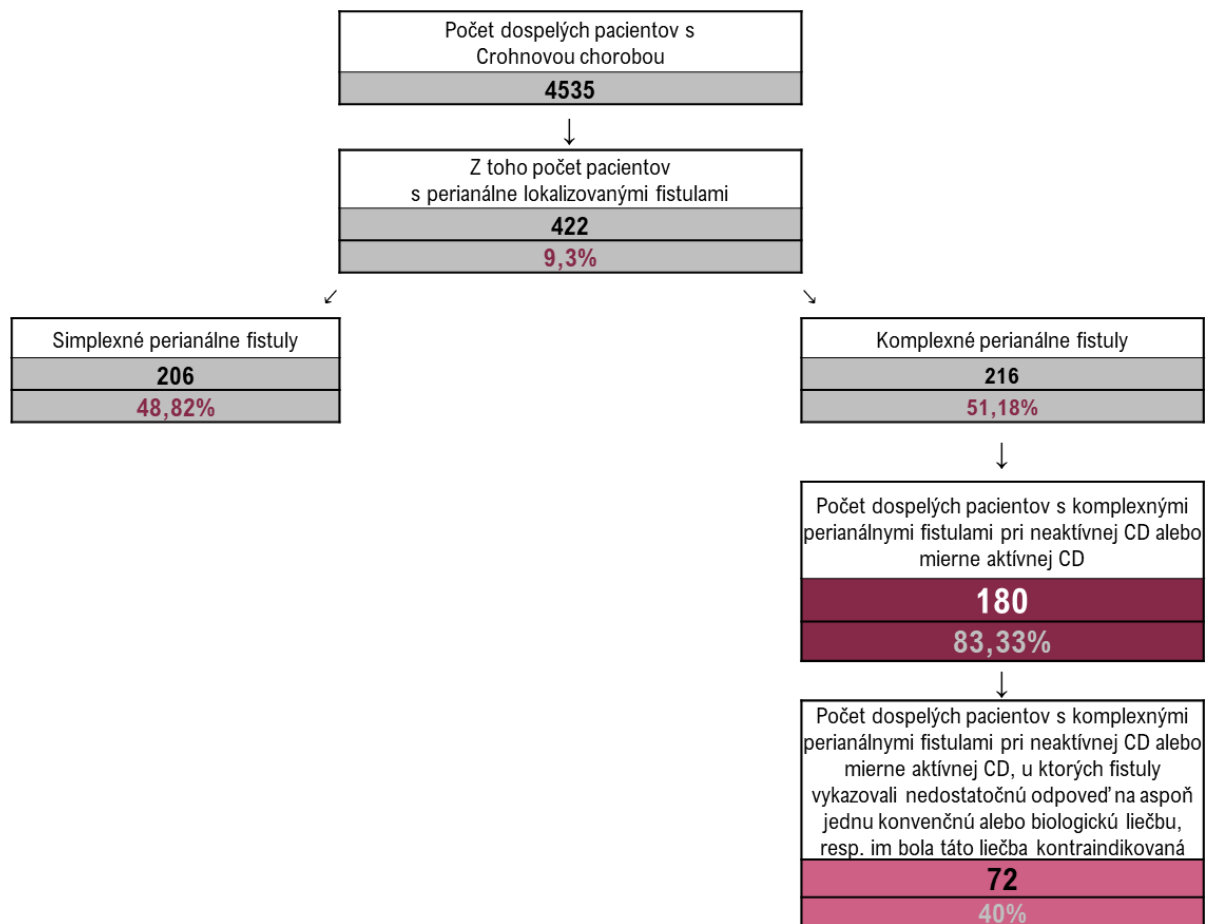
4. VÝSLEDKY

Dizajn analýzy vychádza z predpokladu, že väčšina pacientov s perianálne fistulujúcou CD je vzhľadom na závažnosť tejto formy ochorenia manažovaná v rámci vysokošpecializovaných pracovísk – centier pre biologickú liečbu IBD. Výsledne počty pacientov v jednotlivých sub-kohortách z 11 participujúcich IBD centier sú uvedené na obr. č. 1. V zátvorke sú pre porovnanie uvedené výsledky analýzy z roku 2019.³³ Napriek menšiemu počtu analyzovaných centier bol zaznamenaný vyšší počet pacientov vo všetkých analyzovaných kategóriách, okrem počtu pacientov s neaktívnou alebo mierne aktívnou luminálnou formou CD a komplexnými perianálnymi fistulami u ktorých sa preukázala neprimeraná odpoveď fistúl na minimálne jednu konvenčnú alebo biologickú liečbu. Jedným z možných vysvetlení je zefektívnenie referovania pacientov do centier a ich diagnostiky, čo potvrdzuje aj vznik 5 nových IBD centier v priebehu posledných 3,5 roka. K vyššiemu počtu pacientov s neaktívnou resp. mierne aktívnou CD a komplexnými perianálnymi fistulami, a teda lepšej kontrole ochorenia, prispela pravdepodobne najmä dostupnosť novej efektívnejšej biologickej liečby (vedolizumab, dostupný v SR od mája 2018). Menší počet pacientov s refrakternými fistulami oproti roku 2019 je okrem vyššie spomínanej dostupnosti vedolizumabu dôsledkom tiež úspešnej liečby časti týchto pacientov darvadstrocelom.



Obr.č.1 Výsledky analýzy dát z 11 centier pre biologickú liečbu IBD v Slovenskej republike.

Extrapolované výsledky pre celú Slovenskú republiku zobrazuje obr. č. 2. Predpokladaný počet dospelých pacientov s CD (ku dňu 31.1.2023) dispenzarizovaných v IBD centrách, predstavoval 4,535 pacientov, z ktorých 422 (9,3 %) malo perianálne lokalizované fistuly. Z tohto súboru malo 206 (48,82 %) pacientov simplexné a 216 (51,18 %) pacientov komplexné perianálne fistuly. Početnosť sub-koorty pacientov s komplexnými perianálnymi fistulami s neaktívnou formou alebo mierne aktívnou formou CD predstavovala 180 pacientov (83,33 %). Za predpokladu, že by 100 % týchto pacientov zlyhalo na minimálne jednej konvenčnej alebo biologickej liečbe príp. by im bola kontraindikovaná, počet 180 pacientov by predstavoval najvyšší možný počet pacientov vhodných na potenciálnu liečbu darvadstrocelom v súlade s jeho platnou indikáciou podľa SPC. Z uvedeného počtu pacientov sa neprímeraná odpoveď ochorenia na minimálne jednu biologickú liečbu prípadne jej kontraindikácia vyskytla u 72 (40 %) pacientov.



Obr.č.2 Vizualizácia analýzy populácie pacientov s perianálnymi fistulami pri Crohnovej chorobe v Slovenskej republike.

Limitáciou analýzy je možný bias výsledkov vyplývajúci z extrapolácie dát pre neparticipujúce centrá a taktiež z možnej duplicitnej evidencie pacienta vo viacerých centrách. Výsledne počty pacientov možno považovať preto za mierne nadhodnotené oproti reálnej klinickej praxi.

Zoznam použitej literatúry

1. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *The Lancet* **389**, 1741–1755 (2017).
2. Cheifetz, A. S. Management of Active Crohn Disease. *JAMA* **309**, 2150 (2013).
3. Ng, S. C. *et al.* Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology* **145**, 158-165.e2 (2013).
4. Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L. & Burisch, J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* **15**, 1573–1587 (2021).
5. Kadlečková B. Idiopatické črevné zápaly [Internet]. alphamedical.sk. 2014 [cit 7. marec 2023]. Available at: <https://www.alphamedical.sk/casopis-invitro/idiopatickecrevne-zapaly>.
6. Dražilová, S., Gombošová, L., Janičko, M., Skladaný, L. & Veseliny, E. *Vybrané kapitoly z hepatológie a gastroenterológie Vysokoškolský učebný text, Upjs Košice 2020*. Available at: www.unibook.upjs.sk [cit 7. marec2023].
7. Vavricka, S. R. *et al.* Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *American Journal of Gastroenterology* **106**, 110–119 (2011).
8. Feuerstein, J. D. & Cheifetz, A. S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* **92**, 1088–1103 (2017).
9. Bernstein, C. N., Loftus, E. V, Ng, S. C., Lakatos, P. L. & Moum, B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* **61**, 622–629 (2012).
10. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P. & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* **64**, 20–57 (2018).
11. Schwartz, D. A. *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* **122**, 875–880 (2002).
12. Koller, T. *et al.* Guidelines of the IBD working group of the Slovak Society of Gastroenterology on the management of Crohn's disease. *Gastroenterologie a hepatologie* **72**, 27–40 (2018).
13. Park, S. H. *et al.* Update on the Natural Course of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Inflamm Bowel Dis* **25**, 1054–1060 (2019).
14. Marzo, M. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol* **21**, 1394 (2015).
15. Singh, S., Proctor, D., Scott, F. I., Falck-Ytter, Y. & Feuerstein, J. D. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* **160**, 2512-2556.e9 (2021).
16. Oussalah, A. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* **59**, 1056–1065 (2010).
17. Pilleul, F. *et al.* Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* **29**, 803–808 (2005).
18. Sangwan, Y. P., Schoetz, D. J., Murray, J. J., Roberts, P. L. & Collier, J. A. Perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* **39**, 529–535 (1996).
19. Pearl, R. K. *et al.* Role of the seton in the management of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* **36**, 573–579 (1993).
20. Regueiro, M. & Mardini, H. Treatment of Perianal Fistulizing Crohn's Disease with Infliximab Alone or as an Adjunct to Exam Under Anesthesia with Seton Placement. *Inflamm Bowel Dis* **9**, 98–103 (2003).
21. Van Assche, G. *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* **4**, 63–101 (2010).
22. Present, D. H. *et al.* Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine* **340**, 1398–1405 (1999).

23. Bell, S. J. *et al.* The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **17**, 1145–1151 (2003).
24. Panés, J. & Rimola, J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 652–664 (2017).
25. Adegbola, S. O. *et al.* Burden of disease and adaptation to life in patients with Crohn's perianal fistula: a qualitative exploration. *Health Qual Life Outcomes* **18**, 370 (2020).
26. Bernardo, M. E., Locatelli, F. & Fibbe, W. E. Mesenchymal Stromal Cells. *Ann N Y Acad Sci* **1176**, 101–117 (2009).
27. Nauta, A. J. & Fibbe, W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* **110**, 3499–3506 (2007).
28. Gonzalez-Rey, E. *et al.* Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut* **58**, 929–939 (2009).
29. Panés, J., Ordás, I. & Ricart, E. Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* **6**, 597–605 (2010).
30. Panés, J. *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. *The Lancet* **388**, 1281–1290 (2016).
31. Barnhoorn, M. C. *et al.* Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas. *J Crohns Colitis* **14**, 64–70 (2020).
32. Molendijk, I. *et al.* Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* **149**, 918–927.e6 (2015).
33. Ondrušová, M. & Melišková, V. Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov s komplexnými perianálnymi fistulami pri Crohnovej chorobe. Bratislava, Pharm-In 2019. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2019, 25 s. ISBN 978-80-89815-35-7.
34. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M. & Lakatos, P. L. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* **7**, 322–337 (2013).
35. Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L. & Burisch, J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* **15**, 1573–1587 (2021).
36. Wewer, M. D. *et al.* The Use and Efficacy of Biological Therapies for Inflammatory Bowel Disease in a Danish Tertiary Centre 2010–2020. *Crohns Colitis* **360** **4**, (2022).
37. Yu, H. *et al.* Market share and costs of biologic therapies for inflammatory bowel disease in the USA. *Aliment Pharmacol Ther* **47**, 364–370 (2018).
38. Laredo, V., Gargallo-Puyuelo, C. J. & Gomollón, F. How to Choose the Biologic Therapy in a Bio-naïve Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med* **11**, 829 (2022).