

# Current approach to gastrointestinal fistulae

Stanislav Rejchrt, Marcela Kopáčová, Jan Bureš

2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine, Charles University in Praha, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

## Summary

Gastrointestinal fistulae occur mostly following surgery (80 %) but they can arise spontaneously as well. They are associated with substantial morbidity and lethality. This overview of gastrointestinal fistulae reviews the definition, classification, aetio-

logy, clinical features, diagnostics, principles of treatment (including all artificial nutrition, metabolic care, medical treatment, endoscopy and surgery), and prognostic factors of this serious condition.

**KEY WORDS:** PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION, GASTROINTESTINAL FISTULA, TREATMENT

## INTRODUCTION

Gastrointestinal fistulae may represent serious complications associated with high morbidity and lethality rates. They allow abnormal diversion of gastrointestinal content, digestive juice, water, electrolytes and nutrients from one hollow viscous to another or to the skin, thus causing a wide variety of pathophysiological effects. Although gastrointestinal fistulae can arise spontaneously, most of them (approximately 80 %) occur following surgery [7,32]. Due to high morbidity a potentially fatal outcome, complex effective therapy is of essential importance.

## DEFINITION AND CLASSIFICATION

The Dorland medical monolingual dictionary states that fistula is an abnormal passage or communication usually between two internal organs, or leading from an organ to the surface of the body [25].

**External fistulae** are pathological communications that connect any portion of the gastrointestinal tract with the skin. This is the most common type of postoperative fistula. **Internal fistulae** connect the gastrointestinal tract with another internal organ, peri-

toneal space, retroperitoneal areas, or the thorax (pleural space or mediastinum) [32].

A **fistula-in-ano** is a hollow tract lined with granulation tissue connecting a primary opening inside the anal canal to a secondary opening in the perianal skin. Secondary tracts may be multiple and from the same primary opening. Fistula-in-ano is nearly always caused by a previous ano-rectal abscess (ano-glandular disease). Anal canal glands situated at the dentate line afford a path for infecting organisms to reach the intramuscular spaces. In simple cases, the Goodsall rule can help to anticipate the anatomy of fistula-in-ano. The rule states that fistulae with an external opening anterior to a plane passing transversely through the centre of the anus will follow a straight radial course to the dentate line. Fistulae with their openings posterior to this line will follow a curved course to the posterior midline. Exceptions to this rule are external openings more than 3 cm from the anal verge. These almost always originate as a primary or secondary tract from the posterior midline, consistent with a previous horseshoe abscess [106].

Several classifications of gastrointestinal fistulae are currently provided. For fistula-in-ano, the Parks classification [73] has been most commonly used (Tab. 1). The Cardiff classification of fistulizing Crohn's disease evaluates major manifestation (fistula, ulcer, and stricture), graded on a scale of 0–2 (0: absent; 2: severe). The subsequent modification added the description of associated anal conditions, the intestinal location of other sites of Crohn's disease and a global assessment of the activity of perineal disease [45]. Recently the American Gastroenterological Association [2] recommended the division of fistulae into either simple or complex.

**Simple fistula** refers to superficial, inter-sphincteric or low trans-sphincteric fistula with only one opening and it is neither associated with an abscess nor connected to an adjacent structure. **Complex fistula** involves more of the anal sphincters (i.e. high trans-sphincteric, extra-sphincteric or supra-sphincteric), has multiple openings, "horseshoes" (crossing the midline either anteriorly or posteriorly), is associated with a perianal abscess and/or connects to an adjacent structure, such as the vagina or bladder [15].

# Přístup k pacientovi s píštělemi gastrointestinálního traktu

Stanislav Rejchrt, Marcela Kopáčová, Jan Bureš

2. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

## Souhrn

Píštěle gastrointestinálního traktu vznikají nejčastěji jako komplikace předchozího chirurgického zákroku (80 % všech píštělí), mohou však vzniknout i spontánně. Píštěle představují závažný problém, protože jsou spojeny s významně vyšší morbiditou a le-

talitou. Tento aktuální přehled rekapituluje definici, klasifikace, etiologii, klinické příznaky, diagnostiku, principy léčby (včetně umělé výživy, metabolické péče, farmakoterapie, endoskopie a chirurgie) a prognostické faktory těchto závažných stavů.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** PARENTERÁLNÍ A ENTERÁLNÍ VÝŽIVA, PÍŠTĚLE, GASTROINTESTINÁLNÍ TRAKT, LÉČBA

## ÚVOD

Píštěle gastrointestinálního traktu mohou představovat závažné komplikace spojené s vysokou morbiditou a letalitou. Píštělí přechází obsah gastrointestinálního traktu, trávicí enzymy, voda, elektrolyty a nutrienty z jednoho dutého orgánu do jiného nebo na povrch těla, s řadou patofyziologických důsledků. Ačkoliv mohou píštěle vzniknout spontánně, ve většině případů (zhruba 80 %) jsou komplikací předchozího chirurgického zákroku [7,32]. Píštěle (a jejich další komplikace) jsou potenciálně fatální, proto má komplexní energetická léčba zásadní význam pro osud pacienta.

## DEFINICE A KLASIFIKACE

Výkladový lékařský slovník (Dorland) uvádí, že píštěl je abnormální kanál nebo komunikace obvykle mezi dvěma vnitřními orgány nebo vedoucí z vnitřního orgánu na povrch [25].

**Zevní píštěl** je patologická komunikace, která spojuje jakoukoliv část gastrointestinálního traktu s kůží. Je to nejčastější typ pooperačních píštělí. **Vnitřní píštěl** spojuje gastrointestinální trakt s jiným vnitřním orgánem, peritoneální dutinou, retroperitoneem

nebo hrudníkem (pleurální dutinou nebo mediastinem) [32].

**Periproktální píštěl** je patologická komunikace spojující vnitřní ústí v análním kanálu se zevním ústím na kůži perinea. Píštěl může mít více větví vycházejících z 1 vnitřního ústí. Téměř vždy periproktální píštěle vznikají na základě předchozího anorektálního abscesu (anoglandulární postižení). Žlázky análního kanálu v oblasti lineamentata umožňují přechod infekce do intramuskulárních prostorů. V nekomplikovaných případech je možno předvídat anatomii periproktální píštěle. Podle Goodsallova pravidla, je-li zevní ústí vpředu od transverzální roviny anu, má píštěl přímý radiální průběh do lineamentata. Píštěle s posteriorně umístěným zevním ústím mají vlnitý průběh do zadní střední čáry. Výjimkou z tohoto pravidla jsou píštěle se zevním ústím dále než 3 cm od ústí anu. Ty téměř vždy vycházejí jako primární nebo sekundární větve ze zadní střední čáry, odpovídající předchozímu dorzálnímu ischiorektálnímu abscesu [106].

Byla vytvořena řada klasifikací gastrointestinálních píštělí. Pro periproktální píštěle se nejčastěji užívají Parksova klasifikace [73] (Tab. 1).

Cardiffská klasifikace fistulující formy Crohnovy choroby hodnotí hlavní projevy (píštěle, vředy a striktury) na stupnici 0–2 (0: žádné postižení; 2: těžké postižení). Pozdější modifikace této klasifikace navíc posuzuje anální nález, intestinální postižení a celkové hodnocení aktivity perianálního postižení [45]. Nedávno Americká gastroenterologická společnost [2] doporučila členit píštěle na jednoduché a komplexní. **Jednoduchá píštěl** je povrchová, intersfinkterická nebo dolní transsfinkterická pouze s 1 ústím, není spojena s abscesem a nekomunikuje s přilehlými strukturami. **Komplexní píštěl** postihuje více análních svěračů (tj. horní transsfinkterická, extrasfinkterická nebo suprasfinkterická), má mnohočetná ústí, příznak podkovy (přesahuje střední čáru anteriorně nebo posteriorně), je spojena s periproktálním abscesem a/nebo komunikuje s okolními strukturami, jako jsou pochva nebo močový měchýř [15].

## ETIOLOGIE

### Pooperační píštěle

Většina gastrointestinálních píštělí (75–85 %) vznikne pooperačně, nejčastěji po operacích pro malignity,

## AETIOLOGY

### Postoperative fistulae

The majority of gastrointestinal fistulae form following surgery (75–85 %), most commonly after operations for cancer, inflammatory bowel disease, diverticulitis, lysis of adhesions and pancreatitis. Both local and systemic factors may contribute to postoperative fistula formation, including infection or breakdown of an intestinal anastomosis due to ischaemia, tension, and/or distal obstruction. Healing is also compromised by malnutrition, immunosuppression secondary to medications, or specific disease states [7,32]. Early fistulae (in the first 48 hours) can be considered as technical errors and would require further surgical intervention [94]. Low output well-drained fistulae appearing later after surgery have a good prognosis and can generally be treated conservatively. In case of high output complex fistula of upper gastrointestinal origin, reoperation would be required in most cases to achieve closure [32].

### Spontaneous fistulae

Approximately 15–25 % of fistulae usually form spontaneously, most commonly in Crohn's disease, pancreatitis and diverticular disease. Pancreatitis and Crohn's disease can cause local inflammatory process that can lead to abscess formation, perforation and distal obstruction, which are all potential causes of spontaneous fistula [61,76]. Further causes of spontaneous fistulae include radiation, diverticular disease, appendicitis, ischaemic bowel, perforation of duodenal ulcers, and pancreatic and gynaecological malignancies [32].

A recent population-based estimate of the incidence of fistulae in patients with Crohn's disease was determined from a cohort of patients diagnosed in Olmstead County, Minnesota from 1970 to 1995 [88]. At least 1 fistula episode was diagnosed in 35 % of this cohort during this time

interval. Of these fistulae 54 % were perianal, 24 % were entero-enteric, and 9 % were recto-vaginal. The cumulative risk of any fistula was 33 % after 10 years and 50 % after 20 years. At least 1 recurrent fistula occurred only in 34 % of patients. Most fistulizing episodes (83 %) required surgery, most of which were minor. However, 11 perianal fistulizing episodes (23 %) resulted in bowel resection [88]. In a British study [6], 87 patients with fistulae in Crohn's disease were followed-up for a median of 6 years, 68 % of patients showed healing of all fistulae, and 14 % revealed no healing.

Fistula formation is one of the complications of diverticulitis, accounting for up to 20 % of surgically treated cases of diverticular disease. The major types of fistulae are colo-vesical (65 %) and colo-vaginal (25 %) followed by colo-cutaneous [104]. The formation of a diverticular fistula results from diverticulitis with an associated abscess that erodes into an

adjacent organ. Patients with diverticulitis with a fistula may be presented with signs of diverticulitis preceding the development of a fistula or they may be presented with symptoms related to fistula itself (urinary tract infection in 3/4 of cases). 95 % of colo-cutaneous fistulae associated with diverticulitis develop after surgery, only 5 % form spontaneously [92]. Although diverticulitis occurs with a slight female predominance, colo-vesical fistulae secondary to diverticulitis has a distinct male predominance. It is likely that the uterus protects the bladder from the inflamed sigmoid. This hypothesis is supported by the observation that the majority of women with colo-vesical or colo-vaginal fistulae have had a previous hysterectomy [104].

Radiation for malignant disease is also associated with a risk of fistula development [16]. According to a review of 41 publications, approximately 17 % of radiotherapy patients

**Table 1** Parks classification system (adapted from ref. 73 and 106).

The Parks classification system defines 4 types of fistula-in-ano that result from cryptoglandular infections.

- **Intersphincteric**
  - common course - via internal sphincter to the intersphincteric space and then to the perineum
  - 70 % of all anal fistulae
  - other possible tracts - no perineal opening; high blind tract; high tract to lower rectum or pelvis
- **Transsphincteric**
  - common course - low via internal and external sphincters into the ischiorectal fossa and then to the perineum
  - 25 % of all anal fistulae
  - other possible tracts - high tract with perineal opening; high blind tract
- **Suprasphincteric**
  - common course - via intersphincteric space superiorly to above puborectalis muscle into ischiorectal fossa and then to perineum
  - 5 % of all anal fistulae
  - other possible tracts - high blind tract (i.e. palpable through rectal wall above dentate line)
- **Extrasphincteric**
  - common course - from perianal skin through levator ani muscles to the rectal wall completely outside sphincter mechanism
  - 1 % of all anal fistulae

idiopatický střevní zánět, divertikulitidu, rozrušení srůstů a pankreatitidu. Ke vzniku pooperační píštěle mohou přispět jak místní, tak i celkové faktory, včetně infekce a/nebo dehiscence anastomózy z důvodu ischemie, tenze nebo distálně lokalizované obstrukce. Hojení je negativně ovlivněno také malnutricí a imunosupresí navozenou medikací nebo základní chorobou [7,32]. Časné píštěle (v průběhu prvních 48 hodin) je možno považovat za technickou chybu. Ty pak vyžadují další chirurgickou intervenci [94]. Dobře drénované píštěle s nízkým výdejem, které se objevily za delší dobu po operaci, mají dobrou prognózu a zpravidla mohou být léčeny konzervativně. V případě komplexních píštělí z horních částí gastrointestinálního traktu, s vysokým výdejem je ve většině případů reoperace nezbytná k dosažení zhojení [32].

#### Spontánně vzniklé píštěle

Přibližně 15–25 % píštělí vzniká spontánně, nejčastěji u Crohnovy choroby, pankreatitidy a divertikulózy. Pankreatitida a Crohnova choroba mohou způsobit lokální zánětlivý infiltrát vedoucí ke vzniku abscesu, perforaci a distální obstrukci, které jsou podkladem pro možná vznik spontánní píštěle [61, 76]. Dalšími příčinami spontánních píštělí jsou předchozí iradiace, divertikulóza, apendicitida, intestinální ischemie, perforace duodenálního vředu a pankreatické a gynekologické malignity [32].

Odhad incidence píštělí u pacientů s Crohnovou chorobou je možno odvozovat od sledování nemocných diagnostikovaných v okrese Olmstead (Minnesota) v letech 1970-1995 [88]. Nejméně 1 epizoda píštěle byla diagnostikována ve sledovaném období u 35 % osob této kohorty. Z nich bylo 54 % píštělí periproktálních, 24 % enteroenterálních a 9 % rektovaginálních. Kumulativní riziko vzniku píštěle bylo 33 % po 10 letech a 50 % po 20 letech trvání choroby. Nejméně

1 píštěl se vyskytla pouze u 34 % nemocných. Většina epizod píštělí (83 %) vyžadovala chirurgický zákrok, zpravidla však jen malý. Na druhou stranu však 11 případů periproktálních píštělí (23 %) vyústilo v resekci střeva [88]. V britské studii [6] bylo 87 pacientů s fistulující formou Crohnovy choroby dlouhodobě sledováno (medián 6 let), u 68 % osob byly zhojeny všechny píštěle, naproti tomu ve 14 % ke zhojení nedošlo.

Vznik píštěle je také jednou z komplikací divertikulitidy a představuje až 20 % operovaných pro divertikulární chorobu. Nejčastěji se jedná o píštěle kolovezikální (65 %), kolovaginální (25 %) a kolokutální [104]. Podkladem pro vznik divertikulární píštěle je divertikulitida spojená s abscesem, který eroduje okolní orgány. U nemocných s divertikulitidou mohou manifestaci píštěle předcházet příznaky divertikulitidy nebo se objeví symptomy vlastní píštěle (infekce močového

ústroj v 75 % případů). 95 % kolokutálních píštělí jako komplikací divertikulózy se objeví po operaci pro divertikulitidu, jen 5 % vznikne spontánně [92]. Ačkoliv se divertikulitida vyskytuje poněkud častěji u žen, kolovezikální píštěle v důsledku divertikulitidy vznikají výrazně častěji u mužů. Je to pravděpodobně tím, že děloha představuje ochranu močového měchýře před zánětlivě postiženým sigmatem. Tuto hypotézu podporuje skutečnost, že většina žen s kolovezikální nebo kolovaginální píštělí podstoupila dříve hysterektomii [104].

Předchozí radioterapie pro malignity je rovněž spojena s rizikem vzniku píštěle [16]. Podle analýzy 41 publikací, dojde zhruba u 17 % pacientů po radioterapii ke vzniku píštěle (v průměru po 3,5 letech) [64]. Také resekce střeva a anastomóza ozářené tkáně představují zvýšené riziko dehiscence anastomózy a následného vzniku píštěle [32].

**Tab. 1** Parksova klasifikace (zpracováno podle ref. 73 a 106).

Parksova klasifikace definuje 4 typy periproktálních píštělí, které vznikly v důsledku kryptoglandulární infekce.

- **Intersfinkterické**
  - obvyklý průběh - cestou vnitřního svěrače do intersfinkterického prostoru a dále pak na perineum
  - 70 % všech análních píštělí
  - další možné průběhy - žádné perineální ústí; vysoce uložené slepé kanály; vysoce uložený kanál do dolního rekta nebo do malé pánve
- **Transsfinkterické**
  - obvyklý průběh - cestou vnitřních a zevních svěračů to ischiorektální jámy a dále pak na perineum
  - 25 % všech análních píštělí
  - další možné průběhy - vysoce uložený kanál s perineálním ústím; vysoce uložený slepý kanál
- **Suprasfinkterické**
  - obvyklý průběh - cestou intersfinkterického prostoru nahoru nad musculus puborectalis do ischiorektální jámy a dále pak na perineum
  - 5 % všech análních píštělí
  - další možné průběhy - vysoce uložený slepý kanál (hmatný přes stěnu rekta nad linea dentata)
- **Extrasfinkterické**
  - obvyklý průběh - z perineální kůže přes musculus levator ani do stěny rekta kompletně mimo svěrače
  - 1 % všech análních píštělí

presented with a fistula after a mean of 3.5 years following radiotherapy [64]. Furthermore, bowel resection and anastomosis in previously irradiated tissue increases the risk of anastomotic failure and consequently of fistula formation [32].

#### Trauma induced fistulae

Gastrointestinal fistulae can be occasionally cause by foreign bodies [77] or a blunt trauma. Blunt trauma can cause vascular injury, ischaemic problems, or abscess formation, all of which can lead to fistula formation. Another example of trauma-induced fistulae is in response to prolonged intubation with a cuffed tube [32].

#### CLINICAL FEATURES

Common symptoms include pain (first localised, and then often diffuse), fever and loss of well-being. External fistulae are presented with unusual discharge (pus or intestinal content), cellulitic inflammation and/or sepsis. Internal fistulae could be associated with malabsorption, diarrhoea, weight loss, bacterial overgrowth, sepsis, as well as air, pus or faeces in the urine. Once a fistula has been confirmed, daily output volume should be determined and biochemical (amylase, lipase, bilirubin, pH, etc.) and microbiological evaluations should be performed on the fistula fluid [32,106].

#### DIAGNOSIS

The first diagnostic step in a patient with suspected or having gastrointestinal fistula is a careful medical history and thorough physical examination. Fistulogramme, endoscopic ultrasonography and MRI are the major diagnostic tools to determine the anatomy of fistulae [10,15,30,89].

In case of diverticular fistula colonoscopy should be performed to directly visualize the sigmoid mucosa and to exclude carcinoma (the second most common cause of colo-vesical fistula) [104].

In differential diagnosis it is important to distinguish hidradenitis suppurativa, infected inclusion cysts, pilonidal disease, and Bartholin gland abscess in females [106].

#### TREATMENT OF GASTROINTESTINAL FISTULAE

Successful treatment of gastrointestinal fistulae is a continuing challenge. Fistulae, although now treatable in most cases, are complex to treat and multiple therapies are typically required. Management of gastrointestinal fistulae depends primarily on the cause, although their duration (gap between the onset and start of therapy), number, location and volume of fistula output are other important variables [4,12,14,67,105].

Probably the most accurate assessment of the spontaneous healing rate of fistulae in patients with Crohn's disease can be estimated from the placebo rates in various placebo-controlled clinical trials. An anticipated healing rate of fistulae in patients with Crohn's disease of only approximately 10 % suggests that treatment is required to deal appropriately with this problem [9].

#### Total parenteral & enteral nutrition and complex metabolic care

Early metabolic management of high output fistulae (> 500 mL/day) incorporating intravascular volume replacement and pH & electrolyte correction must be the first priority and should be addressed before more detailed diagnostic fistula studies are undertaken. Ensuring an adequate drainage (percutaneous vs. surgical) is essential to decrease the risk of sepsis [35,39,58,66].

Although there are no prospective randomized trials evaluating the use of parenteral and enteral nutrition in patients with gastrointestinal fistulae, it is likely that bowel rest and nutritional therapy has contributed to the improvement in clinical outcome

observed in this patient population [24,27,36,44,50]. Before the use of total parenteral and enteral nutrition mortality of patients with gastrointestinal fistulae resulted from malnutrition, sepsis, peritonitis and fluid & electrolyte loss. Retrospective analyses of intestinal fistulae revealed lower lethality rates (8% vs 33%), higher spontaneous fistula closure (56% vs 27%), and higher surgical closure rates (92% vs 59%) in patients who received nutritional support than in those who did not [43].

The causes of malnutrition in patients with gastrointestinal fistulae are multifactorial and include underlying disease status, lack of energy and/or protein intake, nutrient losses through the fistula, and underlying sepsis and hypercatabolism [66]. Thus, total parenteral nutrition seems to be the first natural choice in a patient with an entero-cutaneous fistula. Total parenteral nutrition must be always tailored to the individual patient to meet all his/her nutritional demands and on the other hand to prevent refeeding syndrome [13,33,97]. A Polish evaluation [99] found that non-surgical treatment including total parenteral nutrition was successful in spontaneous healing of gastrointestinal fistulae in 61 % (116/190) patients within 3 to 5 weeks. According to other authors, total parenteral nutrition can achieve up to 80% success rate of fistula healing [28,35,48,81,95].

Since the first reports in 1989 [53], total enteral nutrition can be considered as an alternative to total parenteral nutrition. Total enteral nutrition can successfully treat up to 85 % enterocutaneous fistulae [53]. Enteral nutrition can enhance mucosal proliferation, improve barrier function of the gut (including decreasing bacterial translocation), provide bowel rest, and stimulate gut-derived hormones with indirect trophic effect on the intestinal mucosa [29,63,98]. No

### Píštěle způsobené traumatem

Gastrointestinální píštěle mohou být občas způsobeny cizím tělesem [77] nebo tupým traumatem. Tupé trauma může způsobit ischemické poškození nebo absces, které pak vedou ke vzniku píštěle. Jiným příkladem píštěle způsobené traumatem může být dlouhodobá intubace endotracheální kanylou s balonkem [32].

### KLINICKÝ OBRAZ

Mezi běžné příznaky patří bolest (zprvu lokalizovaná, později často difuzní), horečka a celková ztráta pocitu zdraví. Zevní píštěle se projevují sekretem (hnis nebo střešní obsah), kožní zánětlivou reakcí a/nebo sepsí. Vnitřní píštěle mohou být spojeny s malasimilací, průjmy, hubnutím, syndromem bakteriálního přerůstání, sepsí nebo přítomností vzduchu, hnisu nebo stolice v moči. Jakmile je píštěl potvrzena, měl by být stanoven její denní výdej a provedena biochemická (amyláza, lipáza, bilirubin, pH aj) a mikrobiologická vyšetření sekretu [32,106].

### DIAGNOSTIKA

Prvním krokem při podezření nebo potvrzené gastrointestinální píštěli je podrobná anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření. Fistulografie, endoskopická ultrasonografie a vyšetření magnetickou rezonancí jsou hlavní diagnostické metody k určení morfologických poměrů píštělí [10,15,30,89]. V případě divertikulární píštěle je třeba provést koloskopii k přímému zobrazení sliznice a k vyloučení karcinomu (který je druhou nejčastější příčinou kolovezikální píštěle) [104].

Diferenciálně diagnosticky je třeba od gastrointestinálních píštělí odlišit hidrosadenitidu, infikované retenční cisty, pilonidální sinus a u žen absces Bartholinské žlázy [106].

### LÉČBA GASTROINTESTINÁLNÍCH PÍŠTĚLÍ

Úspěšná léčba gastrointestinálních

píštělí zůstává těžkým úkolem. Přestože jsou ve většině případů léčitelné, vyžadují komplexní přístup a řadu terapeutických intervencí. Léčba gastrointestinálních píštělí záleží v první řadě na jejich příčině, i když jejich trvání (časový interval mezi vznikem píštěle a zahájením léčby), počet, lokalizaci a objem sekretu jsou dalšími důležitými faktory [4,12,14,67,105]. Procento spontánně zhojených píštělí u Crohnovy choroby můžeme odhadovat z různých klinických studií kontrolovaných placebem. Tento počet je pouze asi 10 %, což podtrhuje nezbytnost náležité terapie naprosté většiny pacientů [9].

### Úplná parenterální & enterální výživa a komplexní metabolická péče

Časná metabolická léčba píštělí s vysokým výdejem (> 500 ml/den) musí nejprve zajistit doplnění intravaskulárního objemu a úpravu minerálové a acidobazické rovnováhy. Prvotní opatření musí být provedena před podrobnější diagnostikou píštěle. Také zajištění náležité drenáže (perkutánní nebo chirurgické) má zásadní význam pro snížení rizika sepse [35,39,58,66].

Ačkoliv nejsou k dispozici žádné prospektivní randomizované studie, které by hodnotily použití parenterální a enterální výživy u nemocných s píštělemi trávicího ústrojí, je pravděpodobné, že střevní klid a nutriční terapie přispěly ke zlepšení klinického stavu a prognóze sledovaných pacientů [24,27,36,44,50]. Před zavedením parenterální a enterální výživy byly příčinami úmrtí pacientů s píštělemi gastrointestinálního traktu malnutrice, sepse, peritonitida a ztráty tekutin a minerálů. Retrospektivní analýzy pacientů se střevními píštělemi, kteří nedostávali a dostávali parenterální výživu, ukazují pokles letality (z 33 % na 8 %), vyšší spontánní uzávěr píštělí (z 56 % na 27 %), a vyšší úspěšnost chirurgické léčby píštělí (z 59 % na 92 %) u ne-

mocných léčených parenterální výživou [43].

Příčiny malnutrice u pacientů s píštělemi gastrointestinálního traktu jsou multifaktoriální a zahrnují základní onemocnění, nedostatečný přívod energie a/nebo bílkovin, ztráty nutrienů píštělemi, případnou sepsi a průvodní hyperkatabolismus [66]. A tak se totální parenterální výživa zdá být první přirozenou volbou u nemocných s enteroenterálními píštělemi. Úplná parenterální výživa musí být individualizována, aby pokryla všechny nutriční potřeby a na druhou stranu aby zabránila vzniku realimentačního syndromu [13,33,97]. Podle polské analýzy [99] nechirurgická léčba včetně totální parenterální výživy dosáhla spontánního uzávěru píštělí u 61 % (116/190) pacientů v průběhu 3–5 týdnů. Podle jiných autorů může úplná parenterální výživa dosáhnout zhojení až 80 % píštělí [28,35,48,81,95].

Podle prvních studií z roku 1989 [53], úplná enterální výživa může být zvažována jako alternativa parenterální výživy. Totální enterální výživa může úspěšně zhojit až 85 % enterokutánních píštělí [53]. Enterální výživa může zvyšovat slizniční proliferaci, zlepšit bariérovou funkci střeva (včetně snížení bakteriální translokace), zajistit střevní klid a stimulovat hormony s nepřímými trofickými účinky na střevní sliznici [29,63,98]. U Crohnovy choroby nebyl prokázán jasný přínos speciálních přípravků enterální výživy (s MCT-oleji,  $\omega$ -3-mastnými kyselinami, s glutaminem nebo obohacené růstovými faktory TGF  $\beta$ ). Proto nejsou u Crohnovy choroby doporučovány [59].

Rozhodnutí, zda pacienta s gastrointestinální píštělí léčit parenterální a/nebo enterální výživou, záleží na anatomických a fyziologických podmínkách. Pokud má píštěl malý výdej a vychází z distální části střeva, měla by být použita enterální výživa. U proximálních píštělí by měla být zvážena nutriční jejunostomie (založená distálně od ústí píštěle) [66]. U píštělí

clear benefit of using disease-specific formulae (fat modified,  $\omega$ -3 fatty acids, glutamine, TGF- $\beta$ -enrichment) has been shown in Crohn's disease. Therefore, these formulae are not recommended [59].

The decision to treat the patient with a gastrointestinal fistula with parenteral and/or enteral nutrition has to be based on anatomic and physiologic considerations. If the fistula has a low output and is anatomically distal in the intestine, then enteral feeding should be used. In proximal gastrointestinal fistulae, a nutritional jejunostomy (distal to the fistula origin) should be considered [66]. Gastrointestinal fistulae with high volume output should be treated by total parenteral nutrition. There is no stimulatory effect on the pancreatic exocrine secretion by parenteral and by intrajejunal enteral nutrition [80].

Tanaka et al [100] studied the effect of concurrent total enteral nutrition (using an elemental formula) and infliximab in 110 patients with Crohn's disease (35 with fistulae). Patients with enteral nutrition had a significantly higher response rate at week 16 (68 %) than those without enteral nutrition (32 %). The effect of enteral nutrition was independent of azathioprine treatment and smoking habits [100].

### Medical treatment

In Crohn's disease, azathioprine and mercaptopurine are first line drugs for treatment of perianal fistulae [34]. Meta-analyses of their use [74,75] concluded that azathioprine and mercaptopurine are more effective compared to the placebo (OR 4.4). Tailoring the dose of azathioprine and mercaptopurine to the erythrocyte 6-thioguanine levels could further improve clinical response [9]. Methotrexate alone [62,96] or together with infliximab [70,86] is another option for medical therapy of fistulizing Crohn's disease. Novel anti-TNF- $\alpha$  treatment

has a significant impact on the medical treatment of fistulizing Crohn's disease [9]. Both infliximab [3,41,55, 71,83-85] and adalimumab [20,42] were shown to be effective both in induction and maintenance therapy in fistulizing Crohn's disease. Data on safety aspects of anti-TNF therapy show that the rate of serious infections associated with infliximab was 1.37 per 100 patient-years [54]. Higher doses of anti-TNF drugs compared with lower doses significantly increased the risk of malignancies in these patients [8,19,57]. Other clinical studies of patients with fistulizing Crohn's disease have shown the possible efficacy of tacrolimus [38,82], mycophenolate mofetil [102], thalidomide [78], or octreotide [51]. Glucocorticosteroids should not be used in the treatment of gastrointestinal fistulae in Crohn's disease because of the short-term effect, increased risk of complications and increased need of surgery [9]. One final treatment modality is an adjuvant treatment with hyperbaric oxygen therapy in patients with perianal Crohn's disease [87]. literature review has reported that out of 22 patients with refractory perianal disease, a 73 % complete and a 9 % partial response were achieved [68].

Somatostatin or its analogues (octreotide, lanreotide) and total parenteral nutrition may have a synergistic effect on reduction of gastrointestinal secretion and on fistula closure [23,27,37,51,52,93]. Somatostatin and its analogues inhibit the release of several hormones (gastrin, cholecystokinin, secretin, motilin) and thus decrease intestinal volume (by decreased secretion of bicarbonates, water and pancreatic enzymes), relax intestinal smooth muscles and increase intestinal water and electrolyte absorption [66]. In 37 patients with external gastrointestinal fistulae (26 postoperative) treatment by total parenteral nutrition and somatostatin resulted in closure in 82 % of cases

(mean time 5 days) [23]. According to some authors somatostatin seemed to be more effective than octreotide [37,52]. Fistula closure was reached in 84 % of patients by somatostatin compared to 65 % of those treated by octreotide [52]. Jamil et al [46] studied octreotide (16 patients) compared to total parenteral nutrition and antibiotics (17 patients) in the treatment of enterocutaneous fistulae (52 % arising from the ileum, 18 % from jejunum, 12 % from colon, and the rest from biliary tree/pancreas, duodenum or appendix), 85 % post-operative, 1/3 of them with moderate (200–500 mL) or high output (> 500 mL/day). Octreotide significantly decreased fistula output, thus making them easy to manage in terms of fluid & electrolyte and protein imbalance. Octreotide also provided some beneficial effect to fistula closure rate and shorter hospital stays [46,52]. According to other authors octreotide rapidly reduces the fistula output without significant influence in the spontaneous closure rate [1]. Finally, some papers found no effect of somatostatin and octreotide at all [26].

Antibiotics are ineffective in the treatment of gastrointestinal fistulae, except those used in fistulizing Crohn's disease, tuberculosis and very rare infective causes of fistulae (e.g. salmonellosis, actinomycosis, erysipelas, or chlamydial infection). In Crohn's disease, there are potentially two roles for antibiotic treatment, as primary therapy for healing the fistula and as adjuvant to other treatment strategies to help in treating infection and abscess that may arise from fistulae [9]. Metronidazole and ciprofloxacin appear to provide only a short-term benefit in treatment of fistulizing Crohn's disease, their uses in combination with other therapies have been evaluated. DeJaco et al [22] used metronidazole (500–1000 mg/day) and ciprofloxacin (1000–1500 mg/day) for 8 weeks followed by azathio-

s velkým výdejem by měla být podávána úplná parenterální výživa. Nebylo prokázáno, že by parenterální nebo intrajejunální enterální výživa stimulovala pankreatickou exokrinní sekreci [80].

Tanaka et al [100] srovnávali efekt totální enterální výživy (s použitím elementárních přípravků) a infliximabu u 110 nemocných s Crohnovou chorobou (35 s píštělemi). Po 16 týdnech léčby měli pacienti s enterální výživou signifikantně vyšší terapeutickou odpověď (68 %) ve srovnání s osobami bez enterální výživy (32 %). Efekt enterální výživy byl nezávislý na současném podávání azathioprinu nebo kouření [100].

#### Farmakologická léčba

U Crohnovy choroby jsou azatioprin a merkaptopurin lékem volby pro terapii periproktálních píštělí [34]. Metaanalýzy jejich použití [74,75] uzavírají, že jsou účinnější ve srovnání s placebem (OR 4,4). Přizpůsobení dávkování azathioprinu a merkaptopurinu hodnotám 6-thioguaninu v erytrocytech mohou klinickou odpověď dále zlepšit [9]. Metotrexat samotný [62,96] nebo v kombinaci s infliximabem [70,86] jsou další možnosti farmakoterapie fistulizující formy Crohnovy choroby. Nové léky s anti-TNF  $\alpha$  účinkem farmakologickou léčbu fistulizující formy Crohnovy choroby významně ovlivnily [9]. Jak infliximab [3,41,55,71,83-85] tak i adalimumab [20,42] jsou účinné jak v indukční, tak i v udržovací léčbě fistulizující formy Crohnovy choroby. Údaje o bezpečnosti anti-TNF  $\alpha$  terapie ukazují, že výskyt závažných infekcí spojených s infliximabem je 1,37 na 100 „paciento-roků“ [54]. Vyšší dávky anti-TNF  $\alpha$  léků ve srovnání s nižšími signifikantně zvyšují riziko malignity u těchto nemocných [8,19,57]. Jiné klinické studie ukázaly, že u fistulizující formy Crohnovy choroby mohou být účinné také takrolimus [38,82], mofetil mykofenolát [102],

talidomid [78] nebo oktreetid [51]. Glukokortikosteroidy by v léčbě gastrointestinálních píštělí u Crohnovy choroby neměly být používány pro svůj krátkodobý efekt, zvýšené riziko komplikací a zvýšený počet potřebných následujících chirurgických zákroků [9]. Jednou z možností adjuvantní léčby perianální formy Crohnovy choroby je hyperbarická oxygenoterapie [87]. Literární přehled uvádí, že z 22 pacientů s refrakterní formou perianální Crohnovy choroby bylo u 73 % dosaženo kompletní a u 9 % částečné odpovědi [68].

Somatostatin a jeho analoga (oktreetid, lanreotid) a totální parenterální výživa mohou mít synergistický efekt na snížení gastrointestinální sekrece a na uzávěr píštěle [23,27,37,51,52,93]. Somatostatin a jeho analoga inhibují uvolňování řady hormonů (gastrin, cholecystokinin, sekretin, motilin) a tak snižují objem střevní šťávy (snížením sekrece bikarbonátu, vody a pankreatických enzymů), relaxují hladké svalstvo střeva a zvyšují vstřebávání vody a minerálů [66]. U 37 pacientů se zevními gastrointestinálními píštělemi [26 pooperačních] se totální parenterální výživou a somatostatinem píštěl uzavřela v 82 % případů (v průměru za 5 dní) [23]. Podle některých autorů se somatostatin zdá být účinnější než oktreetid [37,52]. Zhojení píštěle se podařilo u 84 % pacientů léčených somatostatinem ve srovnání s 65 % léčených oktreetidem [52]. Jamil et al [46] porovnávali oktreetid (16 pacientů) s parenterální výživou a antibiotiky (17 nemocných) v léčbě enterokutálních píštělí (52 % z ilea, 18 % z jejunu, 12 % z tračnicku, zbylé byly pankreatobiliární, duodenální nebo z apendixu), 85 % bylo pooperačních, 1/3 se středním (200–500 ml/den) nebo vysokým výdejem (> 500 ml/den). Oktreetid signifikantně snížil sekreci z píštělí a tak usnadnil zvládnutí vodní, elektrolytové a proteinové dysbalance. Oktreetid měl také určitý příznivý efekt na uza-

vření píštělí a kratší pobyt v nemocnici [46,52]. Podle jiných autorů oktreetid rychle snižuje sekreci z píštělí, ale neovlivňuje jejich spontánní uzávěr [1]. A konečně některé práce nezjistily žádný efekt somatostatinu a oktreetidu na píštěle [26].

Antibiotika jsou v léčbě gastrointestinálních píštělí neúčinná, s výjimkou jejich použití u fistulizující formy Crohnovy choroby, tuberkulózy a velmi vzácných infekčních příčin píštělí (salmonelóza, aktinomykóza, erysipel nebo chlamydiové infekce). U Crohnovy choroby mají antibiotika 2 potenciální úlohy, jako primární terapie ke zhojení píštělí a jako adjuvantní léčba jiných léčebných strategií k terapii infekce a abscesu, které mohou z píštělí vzejít [9]. Metronidazol a ciprofloxacin mají v léčbě fistulizující formy Crohnovy choroby krátkodobý efekt. Bylo hodnoceno také jejich použití v kombinaci s jinými terapiemi. Dejaco et al [22] podávali metronidazol (500–1 000 mg/den) a ciprofloxacin (1 000–1 500 mg/den) po 8 týdnů, poté následovala léčba azathioprinem. Po 20 týdnech bylo klinické odpovědi dosaženo u 48 % nemocných. Antibiotika by tak mohla posloužit jako přemosťovací strategie k léčbě azathioprinem [22]. V jiné studii byl infliximab s ciprofloxacinem účinnější v terapii periproktálních píštělí než infliximab samotný [103]. K dispozici nejsou žádné studie, které by hodnotily antibiotika v léčbě vnitřních píštělí u Crohnovy choroby.

#### Endoskopie

Endoskopie může být účinná v léčbě většiny pooperačních píštělí pankreatobiliárního systému. Nazobiliární a nazopankreatická drenáž nebo vnitřní stent podstatně redukuje výdej z píštěle a vytvářejí tak podmínky pro zhojení píštěle bez nutnosti následné reoperace [18,21,49,91].

Jinou nechirurgickou léčebnou možností refrakterních píštělí jsou perkutánní nebo endoskopické apli-



prine. After 20 weeks of treatment 48 % of patients achieved clinical response. Thus, antibiotics might provide a bridge strategy for azathioprine therapy [22]. In another study, infliximab in combination with ciprofloxacin was more effective in treatment of perianal fistulae than infliximab alone [103]. There are no studies that have assessed antibiotics for the treatment of internal fistulae in Crohn's disease.

### Endoscopy

Endoscopy could be effective in the treatment of most postoperative fistulae in the pancreatico-biliary system. Naso-biliary/pancreatic drainage or internal stents reduce fistula output substantially and thus make it possible to heal the leak without the need for subsequent surgery [18,21,49,91].

Another non-surgical approach to the management of refractory fistulae includes percutaneous or endoscopic use of fibrin glue and the other occlusive plugs (gelatine sponges, collagen plugs). Results have been encouraging in the small series evaluated [17,47,56,60,66,69,72,90].

### Surgery

Surgical therapy remains the mainstay of management of complex fistula that either is not a candidate for conservative treatment or has had a prolonged course of non-surgical therapy (4 to 6 weeks) without resolution of fistulous output [66].

The need for surgery because of fistulae in Crohn's is highly variable. Surgical treatment is sometimes necessary for simple fistulas, but it is always necessary for complex perianal disease. It includes abscess drainage, fistulotomy, and a seton placement. A diverting ostomy or proctectomy may be necessary for severe disease refractory to medical therapy [15]. In a British study [6], half of the complex fistulae required a stoma, resection, or proctectomy during a long-term follow-up (median 5.5 years). Fistulecto-

my and fistulotomy should not be performed, because of the risk of incontinence and later need of proctectomy [15]. Surgery for fistula-in-ano should not be performed for definitive repair of the fistula in the setting of ano-rectal abscess (unless the fistula is superficial and the tract is obvious). In the acute phase, simple incision and drainage of the abscess are sufficient. Only 7-40 % of patients will develop a chronic fistula [106].

Seton placements have 2 purposes beyond providing visual identification of the amount of sphincter muscle involved. These are [1] to drain and promote fibrosis and [2] to cut through the fistula. Setons can be made from large silk suture, silastic vessel markers, or rubber bands that are threaded through the fistula tract [11,106]. Entero- and colo-cutaneous fistulae usually occur from a site of active disease. Surgical management with bowel resection, including the fistula, is the preferred method of treatment [79].

Fistulae arising from a bowel with radiation damage, cancer and/or associated with an intestinal obstruction distal to a fistula usually necessitate surgery for definitive therapy. Fistulae associated with the presence of peritonitis require prompt surgical intervention. Postoperative fistulae caused by anastomotic leaks in patients who do not have residual gastrointestinal disease or luminal obstruction usually close with conservative (medical and/or endoscopic) treatment and do not require surgery [50]. Diverticular fistulae do not generally close spontaneously, nevertheless, the presence of fistula is rarely an indication for urgent surgery. An elective one-stage procedure with resection and primary anastomosis should be feasible in the majority of cases [104].

### FACTORS AFFECTING PROGNOSIS

Several risk factors for postoperative fistula formation were identified, e.g.

advanced age, shock during operation, long operating time, high intraoperative blood loss, long duration of jaundice, previous surgery, malnutrition, immunocompromised state, renal insufficiency, liver cirrhosis, inflammatory bowel disease, mesenteric vascular disease, bacterial peritonitis and other infection, emergency surgery (vs elective), low patient volume per surgeon & low hospital volume [32,66].

Fistula closure is considered to be spontaneous if no surgical intervention is required although artificial nutrition and drug therapy may have been administered. Many factors may negatively affect spontaneous closure rates, such as a foreign body within the fistula tract, radiation enteritis within the affected bowel, infection/inflammation at the fistula origin, epitheliasation of the fistula tract, neoplasm at the fistula origin, distal obstruction of the intestine, discontinuity of bowel ends or complete disruption, poor bowel vascularisation, proximal fistulae (gastric, lateral duodenal), with a shorter tract (< 2 cm), larger defect (> 1 cm) and/or with drainage through a large abdominal wall defect with multiple orifices, high volume output and longer time gap between fistula formation and initiation of treatment [32,66]. It has also been suggested that complex, lateral, and internal fistulae are generally more resistant to healing.

Bacterial overgrowth syndrome may be an independent and unfavourable factor for fistula healing. Bacterial metabolic activity affect intestinal pH & luminal redox-potential, influence production of ammonia, and metabolism of bile salts and short-chain fatty acids. All these changes may impact intestinal secretion, motility of the small and large intestine, cause morphological changes of intestinal mucosa and/or stimulate epitheliasation of the fistula tract [14].

kace fibrinových lepidel nebo okluzí (želatinové tampony, kolagenové zátky). První výsledky malých studií jsou povzbudivé [17,47,56,60,66,69,72,90].

### Chirurgie

Chirurgie zůstává hlavní léčbou komplexních píštělí nemocných, kteří nejsou kandidáty konzervativní terapie nebo u kterých protrahovaná nechirurgická léčba (4-6 týdnů) nevedla k ovlivnění píštělí [66].

Potřeba chirurgické léčby píštělí u Crohnovy choroby je velmi variabilní. Někdy je potřebná u jednoduchých píštělí, ale téměř vždy u komplexních periproktálních píštělí. Zahrnuje drenáž abscesů, fistulotomii a setony. Odlehčovací stomie nebo proktotomie mohou být nezbytné u těžké formy onemocnění refrakterní na farmakologickou léčbu [15]. V britské studii [6] si polovina komplexních píštělí vyžádala stomii, resekci nebo proktotomii v průběhu dlouhodobého sledování (medián 5,5 roku). Fistulektomie a fistulotomie by neměly být prováděny vzhledem k riziku inkontinence a pozdější nutnosti operace [15]. Chirurgický zákrok pro periproktální píštěle by také neměl být prováděn ve snaze o definitivní řešení v případě anorektálního abscesu (pokud není píštěl povrchová a její průběh jasně patrný). V akutní fázi je prostá incize a drenáž abscesu postačující. Pouze u 7–40 % nemocných se vyvine chronická píštěl [106].

Zavedení setona (Setonova drénu) má kromě vizuální identifikace rozsahu zavzatých svěračů dva další důvody: 1. má zajistit drenáž a indukovat fibrózu a 2. postupně prořezávat píštěl. Setony mohou být ze silné hedvábné nitě, silastikového cévního markrovníku nebo gumové pásky, které jsou provlečeny píštělí [11,106]. Entero- a kolokutální píštěl zpravidla vznikají v místě aktivní choroby. Chirurgické řešení s resekci střeva

(včetně píštěle) je v takových případech metodou volby [79].

Píštěle, které vycházejí ze střeva poškozeného iradiací, z místa karcinomu a/nebo jsou lokalizovány nad stenózou střeva, zpravidla vyžadují chirurgickou léčbu k definitivnímu řešení. Píštěle spojené s peritonitidou vyžadují promptní chirurgickou intervenci. Pooperační píštěle, způsobené dehiscencí anastomózy u pacientů bez reziduální gastrointestinální choroby bez lumenální obstrukce, se většinou uzavřou konzervativně (farmakoterapií a/nebo endoskopicky) a zpravidla nevyžadují reoperaci [50]. Píštěle u divertikulózy se obvykle neuzavřou spontánně, nicméně jsou je zřídka indikací pro urgentní operaci. Elektivní operace v jedné době s resekci a primární anastomózou je možná ve většině případů [104].

### FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PROGNÓZU

Byla rozpoznána řada rizikových faktorů vzniku pooperační píštěle. Jsou to pokročilý věk, šok v průběhu operace, dlouhý čas operace, velká perioperační ztráta krve, dlouhotrvající ikterus, předchozí operace, malnutrice, imunokompromitovaný nemocný, renální insuficience, jaterní cirhóza, idiopatické střevní záněty, mezenterální ischemie, bakteriální peritonitida a další infekce, emergentní operace (oproti elektivní), malý počet operovaných (v přepočtu na jednoho chirurga) a malý počet hospitalizovaných [32,66].

Za spontánní uzavření píštěle se považuje situace, kdy není třeba chirurgická intervence, a to ani v případě že je podávána umělá výživa a farmakoterapie. Spontánní zhojení píštěle negativně ovlivňuje řada faktorů, jako jsou cizí těleso v traktu píštěle, postiradiační enteritida postiženého střeva, infekce nebo zánět v místě vzniku píštěle, epitelizace kanálu píštěle, neoplazie v místě vzniku píštěle, obstrukce distálně od píštěle, porušení kontinuity střeva, nedosta-

tečné cévní zásobení, proximální píštěle (gastrické nebo laterální duodenální), s krátkým kanálem (< 2 cm), širokým defektem (> 1 cm) a/nebo s drenáží defektem břišní stěny s mnohočetnými ústími, píštěle s velkým výdejem a delší časový úsek mezi vznikem píštěle a zahájením léčby [32,66]. Také komplexní, laterální a vnitřní píštěle mají nižší šanci na spontánní zhojení.

Syndrom bakteriálního přerůstání je nezávislým nepříznivým faktorem pro zhojení píštělí. Metabolická aktivita bakterií ovlivňuje střevní pH, mění intraluminální redox-potenciál, ovlivňuje produkci amoniaku a metabolismus solí žlučových kyselin a mastných kyselin s krátkým řetězcem. Všechny tyto změny mají vliv na střevní sekreci, motilitu tenkého a tlustého střeva, způsobují morfologické změny střevní sliznice a/nebo stimulují epitelizaci kanálu píštělí [14].

Až do konce 60. let byly gastrointestinální píštěle spojeny s vysokou letalitou (až 48 %). Zavedení umělé výživy a perioperační intenzivní péče v 70. letech významně zlepšilo prognózu, i když nemocní zůstávají v nemocnici týdny nebo dokonce měsíce, než se podaří píštěle definitivně zhojit [95]. Proto je léčba, která zkrátí čas nutný ke zhojení píštěle, vysoce cenná. Prognózu pacientů nezbytně ovlivňuje nejen léčba příčiny nebo základního onemocnění, ale také komplexní intenzivní péče (včetně péče o kůži a ránu). I v dnešní době mají píštěle s velkou sekrecí vysokou letalitu (až 35 %) [28]. Vyšší riziko fatálního konce mají také stavy spojené se sepsí, krvácením arodované velké cévy nebo s multiorgánovým selháním [32,40,66]. Celková letalita gastrointestinálních píštělí zůstává 10–30 % [31].

Metaanalýza Bartoliho et al [5] hodnotila vznik pankreatických píštělí po pankreatoduodenektomii (Whippleově operaci) u 2 684 nemocných (v období 1975–1989). Signifikantně méně píštělí vzniklo po operacích pro

Until the 1960s gastrointestinal fistulae were associated with considerable lethality (up to 48 %). The introduction of artificial nutrition and “parasurgical” intensive care in the 1970s improved prognosis substantially but patients still remain in hospital for weeks or even months before their fistulae finally close [95]. Therefore, a treatment that could shorten fistula closing time would be highly beneficial. Prognosis of the patient is influenced essentially not only by treatment of the cause and/or underlying disease but also by complex intensive care (including skin and wound care). To date, high output fistulae continue to have a high lethality rate (up to 35 %) [28]. Higher risk of fatal outcome is also associated with sepsis, bleeding due to erosion of a large blood vessel and multiple organ failure [32,40,66]. The overall lethality rate of gastrointestinal fistulae remains 10-30 % [31].

A meta-analysis by Bartoli et al [5] reviewed pancreatic fistula formation following pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure) in 2684 pa-

tients (from 1975 to 1989). Significantly fewer pancreatic fistulae form after surgery for chronic pancreatitis (5 %) than for cancer (14 %). The highest lethality rate associated with postoperative fistulae was identified in pancreaticoduodenectomy because of bile duct cancer (70 %), followed by ampullary (31 %) and pancreatic cancer (27 %) [5]. According to the Mayo Clinic review, surgical management of severe acute necrotizing pancreatitis (1985–1994) was associated with pancreatic and/or enterocutaneous fistulae in 41 % (25/61) of patients. Spontaneous closure occurred in 9/14 pancreatic, 2/2 gastric, 2/4 enteric, 2/8 colonic, and 4/5 duodenal fistulae. Fatal outcome of the group with fistulae developed in 24 % (6/25) that did not differ from those with operated acute necrotizing pancreatitis without subsequent fistulae [101].

It is necessary to consider chronic gastrointestinal fistulae (even in benign disease such as Crohn's disease) to be premalignant conditions [65]. Thus regular follow-up of these patients is mandatory.

## CONCLUSION

Despite all medical progress (diagnostics, surgical techniques, artificial nutrition, intensive care) the overall number of postoperative fistulae has not fallen. This may be influenced by a higher number of operated patients at higher risk (the elderly, malnourished, or catabolic persons with malignancy). Gastrointestinal fistulae remain a difficult problem and major challenge that require a multidisciplinary approach with artificial nutrition (including metabolic care), medical & surgical treatment, intensive care (in high risk patients), enterostomal therapy (including skin protection and wound care) and psychological support provided by gastroenterologists, surgeons, intensivists, oncologists, and invasive radiologists.

*The study was supported by research project MZO 00179906 from the Ministry of Health of the Czech Republic.*

## References

1. Alivizatos V, Felekis D, Zorbalas A. Evaluation of the effectiveness of octreotide in the conservative treatment of postoperative enterocutaneous fistulas. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1010-1012.
2. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1503-1507.
3. American Gastroenterological Association Institute. Technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987.
4. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(suppl 1): 1SA-138SA.
5. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991; 11: 1831-1848.
6. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145-1151.
7. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1009-1018.
8. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 2275-2285.
9. Bressler B, Sands BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1283-1293.
10. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based

chronickou pankreatitidu (5 %) než pro karcinom (14 %). Nejvyšší letalita byla u pooperačních píštěl po pankreatoduodenektomii pro cholangiogenní karcinom (70 %), ampulom (31 %) a karcinom pankreatu (27 %) [5]. Podle analýzy z Mayo Clinic byla chirurgická léčba těžké akutní nekrotizující pankreatitidy (v období 1985–1994) spojena se vznikem pankreatické a/nebo enterokutánní píštěle u 41 % (25/61) pacientů. Spontánně se zhojilo 9/14 pankreatických, 2/2 gastrických, 2/4 enterálních, 2/8 kolonických a 4/5 duodenálních píštěl. Ve skupině s píštělemi zemřelo 24 % (6/25) nemocných, tento počet se nelišil od operovaných pro akutní

nekrotizující pankreatitidu, u kterých píštěl po operaci nevznikla [101].

Chronické gastrointestinální píštěle (a to i u benigních chorob jako je Crohnova choroba) je třeba považovat za potenciální prekancerózy [65]. Proto je pravidelné sledování těchto pacientů nezbytné.

### ZÁVĚRY

Přes veškerý medicínský pokrok (v diagnostice, chirurgických technikách, umělé výživě, intenzivní péči) se celkový počet píštěl nesnížil. To může být způsobeno větším počtem operovaných rizikových pacientů (vysokého věku, v malnutrici, hyperkatabolizmu nebo s malignitami). Gastro-

intestinální píštěle zůstávají obtížným problémem a velkou výzvou, vyžadující multidisciplinární přístup s umělou výživou (včetně metabolické péče), farmakologickou a chirurgickou léčbou, intenzivní péčí (u vysoce rizikových nemocných), enterostomickou léčbou (včetně ochrany kůže a péči o rány) a psychologickou podporu, poskytované gastroenterology, chirurgy, intenzivisty, onkology a invazivními radiology.

*Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906 a byla z tohoto projektu podpořena.*

reference standard. Radiology 2004; 233: 674-681.

11. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J et al. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. Br J Surg 2004; 91: 476-480.

12. Bureš J. Non-surgical treatment of inflammatory bowel disease (p 173-182). In: Faltýn J (ed). 8th Biennial Congress of the European Council of Coloproctology (ECCP). Bologna: Moduzzi Editore 2001.

13. Bureš J, Kopáčková M, Rejchrt S. Refeeding syndrome. Metabolic changes associated with overzealous nutrition reinstating in severely malnourished patients. Folia Gastro-

enterol Hepatol 2006; 4: 157-167.

14. Bureš J, Rejchrt S, Kopáčková M. Parenteral and enteral nutrition in gastroenterology - the changing point of view (in Czech). Postgrad Med 2003; 5: 572-575.

15. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut 2006; 55(suppl 1): 36-58.

16. Chamberlain RS, Kaufman HL, Danforth DN. Enterocutaneous fistula in cancer patients: etiology, management, outcome, and impact on further treatment. Am Surg 1998; 64: 1204-1211.

17. Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M et al. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. Dis Colon Rectum 2006; 49: 1817-1821.

18. Cicek B, Parlak E, Oguz D et al. Endoscopic treatment of pancreatic fistulas. Surg Endosc 2006; 20: 1706-1712.

19. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004; 126: 19-31.

20. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's dis-

ease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.

21. Costamagna G, Mutignani M, Inghrosso M et al. Endoscopic treatment of postsurgical external pancreatic fistulas. *Endoscopy* 2001; 33: 317-322.

22. DeJaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-1120.

23. di Costanzo J, Cano N, Martin J et al. Treatment of external gastrointestinal fistulas by a combination of total parenteral nutrition and somatostatin. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 465-470.

24. Doglietto GB, Bellantone R, Pacelli F et al. Enterocutaneous fistulas: effect of nutritional management and surgery. *Ital J Surg Sci* 1989; 19: 375-380.

25. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 29. ed. Philadelphia: WB Saunders 2000.

26. Dorta G. Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae. *Digestion* 1999; 60(suppl 2): 53-56.

27. Draus JM Jr, Huss SA, Harty NJ et al. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery* 2006; 140: 570-576.

28. Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. Artificial nutritional support in patients with gastrointestinal fistulas. *World J Surg* 1999; 23: 570-576.

29. Duro D, Collier S, Duggan C. Overview of parenteral and enteral nutrition. *UpToDate* 2007; vol 15.1. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

30. Dwarkasing S, Hussain SM, Hop WC, Krestin GP. Anovaginal fistulas: evaluation with endoanal MR imaging. *Radiology* 2004; 231: 123-128.

31. Evenson AR, Fischer JE. Current management of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 455-464.

32. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001; 49(suppl 4): 2-10.

33. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 2004; 20: 346-350.

34. Farrell RJ, Peppercorn MA. Medical management of Crohn's disease. *UpToDate* 2007; vol 15.1. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

35. Foster CE 3rd, Lefor AT. General management of gastrointestinal fistulas. Recognition, stabilization, and correction of fluid and electrolyte imbalances. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1019-1033.

36. Garden OJ, Dykes EH, Carter DC. Surgical and nutritional management of postoperative duodenal fistulas. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 30-35.

37. Giovannini I, Giuliante F, Chiarla C et al. Non-surgical management of a lymphatic fistula, after laparoscopic colorectal surgery, with total parenteral nutrition, octreotide, and somatostatin. *Nutrition* 2005; 21: 1065-1067.

38. Gonzalez-Lama Y, Abreu L, Vera MI et al. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 8-15.

39. Gonzalez-Pinto I, Gonzalez EM. Optimising the treatment of upper gastrointestinal fistulae. *Gut* 2001; 49(suppl 4): 22-31.

40. Haffejee AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 309-316.

41. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.

42. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the

CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333.

43. Himel HS, Allard JR, Nadeau JE et al. The importance of adequate nutrition in closure of small intestinal fistulas. *Br J Surg* 1974; 61: 724-726.

44. Hollington P, Mawdsley J, Lim W et al. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 1646-1651.

45. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-932.

46. Jamil M, Ahmed U, Sobia H. Role of somatostatin analogues in the management of enterocutaneous fistulae. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 237-240.

47. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 371-376.

48. Kaminsky VM, Deitel M. Nutritional support in the management of external fistulas of the alimentary tract. *Br J Surg* 1975; 62: 100-103.

49. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G et al. The role of endoscopic treatment in postoperative bile leaks. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 166-170.

50. Klein S, Fleming CR. Enteral and parenteral nutrition (p 254-277). In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1998.

51. Lavy A, Yasin K. Octreotide for enterocutaneous fistulas of Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 555-558.

52. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K et al. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 303-306.

53. Levy E, Frileux P, Cugnenc PH et al. High-output external fistulae of the small bowel: management with con-

- tinuous enteral nutrition. *Br J Surg* 1989; 76: 676-679.
54. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630.
  55. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869.
  56. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C et al. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1608-1615.
  57. Ljung T, Karlen P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-853.
  58. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2006; 93: 1045-1055.
  59. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology*. *Clin Nutr* 2006; 25: 260-274.
  60. Loungnarath R, Dietz DW, Mutch MG et al. Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 432-436.
  61. Lukáš M et al. Standardy diagnostiky a léčby idiopatických střevních zánětů. Praha: Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČR 2005.
  62. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003-1008.
  63. Meguid MM, Campos AC. Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1035-1080.
  64. Meissner K. Late radiogenic small bowel damage: guidelines for the general surgeon. *Dig Surg* 1999; 16: 169-174.
  65. Melichar B, Bures J, Dedic K. Anorectal carcinoma after infliximab therapy in Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1228-1233.
  66. Minei JP, Champine JG. Abdominal abscesses and gastrointestinal fistulas (p 431-445). In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2002.
  67. National Collaborating Centre for Acute Care. Nutritional Support for Adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care 2006: 1-176.
  68. Noyer CM, Brandt LJ. Hyperbaric oxygen therapy for perineal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 318-321.
  69. O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA et al. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1569-1573.
  70. Ochsenkuhn T, Goke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2022-2025.
  71. Osterman MT, Lichtenstein GR. Infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 795-820.
  72. Park JJ, Cintron JR, Orsay CP et al. Repair of chronic anorectal fistulae using commercial fibrin sealant. *Arch Surg* 2000; 135: 166-169.
  73. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
  74. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000067.
  75. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
  76. Peppercorn MA. Clinical manifestation and diagnosis of Crohn's disease. *UpToDate* 2007; vol 15.1. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  77. Pfau PR, Ginsberg GG. Foreign bodies and bezoars (p 386-398). In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2002
  78. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567.
  79. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS et al. Surgical management of entero and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 481-485.
  80. Qin H-L, Su Z-D, Zou Y, Fan Y-B. Effect of parenteral and enteral nutrition combined with octreotide on pancreatic exocrine secretion of patients with pancreatic fistula. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2419-2422.
  81. Rose D, Yarborough MF, Canizaro PC, Lowry SF. One hundred and fourteen fistulas of the gastrointestinal tract treated with total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 345-350.
  82. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388.
  83. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
  84. Sands BE, Blank MA, Diamond RH et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease:

results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-1136.

85. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-920.

86. Schroder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 295-301.

87. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 953-967.

88. 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.

89. Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 727-732.

90. Sentovich SM. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 498-502.

91. Sikora SS, Khare R, Srikanth G et al. External pancreatic fistula as a sequel to management of acute severe necrotizing pancreatitis. *Dig Surg* 2005; 22: 446-451.

92. Simmang CL, Shires GT. Diver-

ticular disease of the colon (p 1788-1798). In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1998.

93. Sitges-Serra A, Guirao X, Pereira JA, Nubiola P. Treatment of gastrointestinal fistulas with Sandostatin. *Digestion* 1993; 54(suppl 1): 38-40.

94. Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. Management of postoperative enterocutaneous fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg* 1982; 69: 147-150.

95. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 1979; 190: 189-202.

96. Soon SY, Ansari A, Yaneza M et al. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 921-926.

97. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 441-466.

98. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 53(suppl 7): 1-12.

99. Szczygieł B, Pertkiewicz M. Nutrition support in GI fistulas (p 197-200). In: Sobotka L (ed). *Basics in Clinical Nutrition*. 2. ed. Praha: Galén 2000.

100. Tanaka T, Takahama K, Kimura T et al. Effect of concurrent elemental

diet on infliximab treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1143-1149.

101. Tsiotos GG, Smith CD, Sarr MG. Incidence and management of pancreatic and enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130: 48-52.

102. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW et al. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 427-434.

103. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-1336.

104. Young-Fadok T, Pemberton JH. Acute diverticulitis complicated by fistula formation. *UpToDate* 2007; vol 15.1. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

105. Zádák Z. *Výživa v intenzivní péči*. Praha: Grada Publishing 2002: 496.

106. Zagrodnik D. *Fistula-in-ano*. eMedicine.com, Inc, WebMD, Omaha, 2007. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)

Correspondence to:

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

Czech Republic

E-mail: [rejchrt@lfhk.cuni.cz](mailto:rejchrt@lfhk.cuni.cz)