Svensk Gastroenterologisk Förening
Swedish Society of Gastroenterology

Nationell riktlinje

2020

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Kirurgisk behandling av abdominell Crohns sjukdom

Datum för fastställande: 2020-09-28
Datum för översyn: Datum
Datum för revidering: Datum

Arbetsgruppens ordförande:

Thordis Disa Kalman. Kolorektalsektionen Kir.Klin, Universitetssjukhuset, Linköping.
disa.kalman@regionostergotland.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Pär Myrelid. Kolorektalsektionen Kir.klin. Universitetssjukhuset, Linköping.

Caroline Nordenvall. Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet.

Kalle Landerholm. Kolorektalsektionen, Kir klin Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

Pontus Karling, Medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus.

Eric Borgström. Kir.klin, Blekingsjukhuset Karlskrona.

Jonas Bengtsson. Kolorektalsektionen, Kir klin, Sahlgrenska sjukhuset Göteborg.

Innehåll

Sammanfattning 3

Introduktion 6

Epidemiologi 6

Indikationer för kirurgi 9

Inflammatorisk sjukdom (icke striktur erande och icke penetrerande) – B1 ..... *9*

Strikturerande sjukdom – B2 ..... *9*

Penetrerande sjukdom – B3 ..... *10*

Dysplasi och kolorektal cancer vid Crohns sjukdom *11*

Preoperativ utredning/ riskvärdering 12

Multidisciplinär konferens (MDK) *12*

Preoperativ kartläggning *13*

Radiologi och endoskopi 13

Preoperativ optimering och riskreducering *14*

Infektionskontroll 14

Läkemedel 14

Nutrition 18

Rökning 20

Anemi 21

Binjurebarkfunktion 21

Checklista IBD-MDK 22

Perioperativ vård 23

Trombosprofylax *23*

Smärtlindring *23*

Avvikande laboratoriesvar postoperativt *23*

Laparoskopisk kirurgi 24
Kirurgi vid tunntarmssjukdom 24
Endoskopisk behandling *24*
Resektionsmarginaler *25*
Anastomos eller stomi? *26*
Anastomosteknik *26*
Strikturplastik *27*
Kirurgi vid kolonsjukdom 27
Akut kolit *27*
Dilatation och strikturoplastik i kolon och rektum *28*
Segmentell kolonresektion eller kolektomi? *28*
Avlastande stomi *29*
Proktektomi *30*
Bäckenreservoar och Kock *30*
Komplikationer *31*
Postoperativ behandling 31
Riskfaktorer för postoperativt recidiv *32*
Läkemedelsbehandling postoperativt *32*
Flödesschema för postoperativ vård vid Crohns sjukdom *33*
Referenser 34

Sammanfattning

- Elektiv kirurgi ska eftersträvas hos patienter med Crohns sjukdom
- Patienter med abdominella manifestationer av Crohns sjukdom som är aktuella för kirurgisk behandling ska diskuteras på en IBD-MDK.
- Giltiga indikationer för undantagsfall av akut kirurgi på patienter med Crohns sjukdom:
  - Fri perforation
  - Misstanke om ischemi
  - Profus GI-blödning
  - Akut kolit som är terapiresistent
  - Fulminant ileus som inte svarar på avlastning
- Elektiv kirurgi ska eftersträvas hos Crohn-patienter som utvecklat ett kroniskt tunntarmshinder / stenos utan tecken till ischemi eller generell peritonit.
- Intra-abdominell abscess vid Crohns sjukdom ska i första hand dräneras perkutant när så är möjligt.
- Vid framgångsrik perkutant dränage kan enbart medicinsk behandling övervägas i enstaka fall men i normalfallet bör patienten genomgå elektiv kirurgi efter att ha optimerats. Vid otillräcklig effekt av dränering bör dock kirurgisk behandling utföras.
- Steroider ska trappas ut inför abdominell kirurgi för Crohns sjukdom och om möjligt vara helt utsatta tre till fyra veckor före operationsdatum och detta gäller särskilt när primär anastomos planeras.
- Immunmodulerande läkemedel behöver inte sättas ut inför abdominell kirurgi.
- Biologiska läkemedel behöver inte sättas ut inför abdominell kirurgi. Lämplig tidpunkt för operation för en patient på biologisk behandling är strax före nästa planerade dos. Behandlingen kan sedan återupptas när risken för postoperativ komplikation bedöms vara över vilket vanligen är två till tre veckor efter genomförd åtgärd om det postoperativa förloppet varit normalt.
- Inför en operation bör man kontrollera om ofrivillig viktnedgång förelegat. Om möjligt bör flera parametrar kombineras och viktnedgång ≥ 5% på tre månader av kroppsvikten, respektive ≥ 10% under sex månader, BMI <18,5 kg/ m2 samt S-albumin <30 g/l är alla tydliga varningssignaler för malnutrition. Preoperativ optimering av nutritionen görs då i första hand genom kosttillägg och kontakt med dietist. Vid eventuell otillräcklig effekt av dessa åtgärder ges enteral nutrition. Vid oförmåga att dricka sondmat eller oförmåga att tolerera nutritionsond ges parenteralt nutritionsstöd.
- Stor vikt ska läggas vid rökstopp.
- Järninfusion bör ges preoperativt vid järnbristanemi.

- Risk för utveckling av beroende och ett sämre utfall av kirurgisk åtgärd när preoperativ användning av opiater föreligger. Stark rekommendation om uttrappning preoperativt i kombination med planering för postoperativ smärtlindring.
- Crohn-patienter löper generellt sett en två till tre gånger ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Vid abdominell kirurgi rekommenderas trombosprofylax i 28 dagar med start dagen före operationen.
- Kirurgi för Crohns sjukdom bör genomföras med laparoskopisk teknik om inte särskilda kontraindikationer föreligger.
- Endoskopisk dilatation är lämpligt vid Crohn-strikturer kortare än 4–5 cm i tunntarm och ileokoliskt. Detta gäller särskilt vid anastomos-recidiv, men även vid de novo strikturer.
- Vid resektion på tunntarmen rekommenderas 2 cm longitudinell marginal till makroskopiskt sjuk tarm.
- Om patienten har hög dos steroider och/eller flera andra riskfaktorer rekommenderas stomi.
- Staplad anastomos sida-till-sida rekommenderas på tunntarmen och ileokoliskt.
- Strikturplastik är en säker kirurgisk metod som kan spara tarmlängd, inte minst vid upprepad kirurgi, multipla korta strikturer eller längre segment med flera korta strikturer.
- Akut svår Crohn-kolit som kräver kirurgi handläggs på samma sätt som vid ulcerös kolit, dvs kolektomi och ändileostomi. Vid mer utbredd kroniskt terapirefraktär Crohnkolit kan avlastande loopileostomi vara ett alternativ i väntan på effekt av ändrad läkemedelsregim.
- Alternativen vid elektiv kirurgi för Crohn-kolit utgörs av kolektomi, med eller utan anastomos till ändtarm (IRA), eller segmentell resektion när upp till två isolerade segment är drabbade. Segmentell resektion bör göras när detta är möjligt.
- Strikturoplastik bör inte göras i kolon då det är svårt att med säkerhet utesluta dysplasi eller cancer i strikturen.
- Proktokolektomi är förstahandsmetod vid kolorektal cancer hos patienter med Crohns sjukdom. Ålder, allmäntillstånd och eventuell frånvaro av dysplasi i rektum ska vägas in hos sköra patienter.
- Rekonstruktion med bäckenreservoar eller kontinent ileostomi (Kock) efter proktokolektomi kan vara ett alternativ för en hårt selekterad patientgrupp.

Checklista IBD-MDK

Anamnes bakgrund	Tidigare op? Op-journaler tillgängliga? Info om bevarad tarmlängd?
Anamnes aktuellt	Subileus symtom? Viktnedgång? Misstanke om abscess/ fistel?
Montreal klassifikation	Utbredning och sjukdomsbeteende.
Senaste MR och endoskopi	Längd på strikturer? Prestenotisk dilatation? Abscesser / fistlar? Är undersökningarna aktuella?
Aktuella läkemedel	Steroider? Immunmodulerare? Biologisk behandling? Opiater?
Behov av preoperativ optimering	Behandling av infektion? Rökstopp? Dietistkontakt? Nedtrappning av steroider? Anemi – behov av järninfusion?
Perioperativa aspekter	Räcker sedvanlig smärtlindring?
Ansvarsfördelning	Vem har ansvar för vad i väntan på operation?

Introduktion

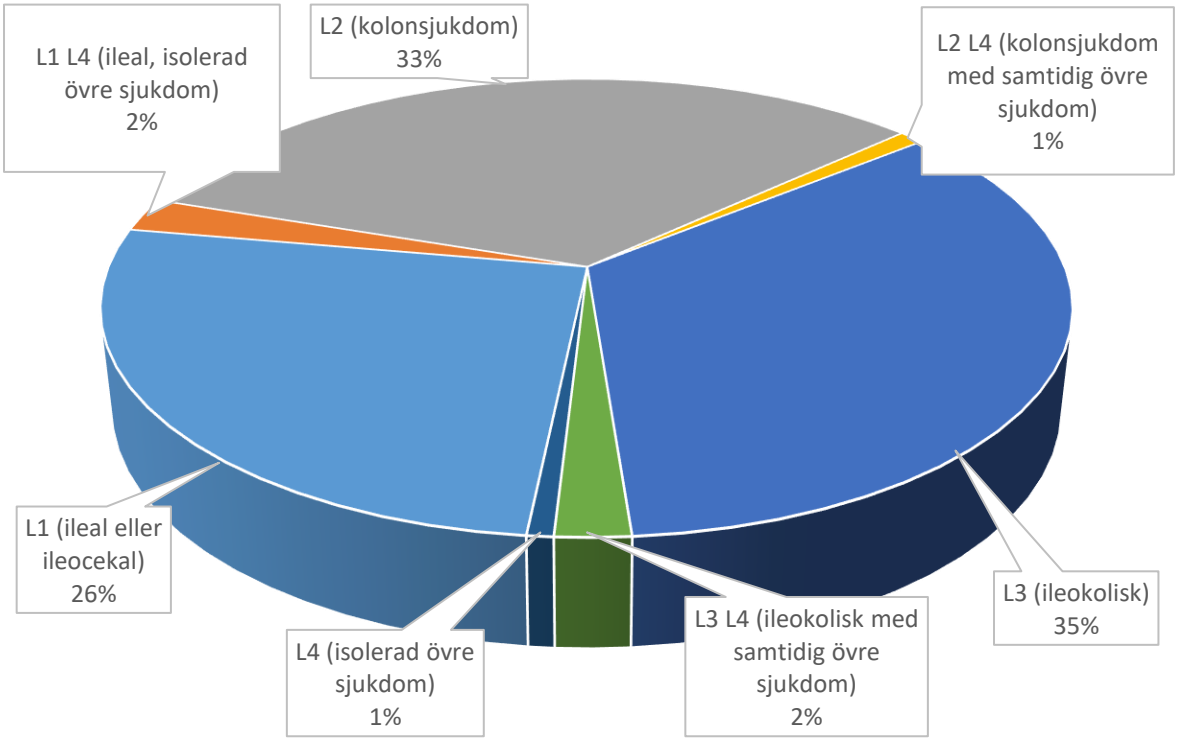
Under 2019 och 2020 har en arbetsgrupp bestående av kirurger och gastroenterologer arbetat med att ta fram nationella riktlinjer för kirurgisk behandling av abdominella komplikationer till Crohns sjukdom. Dessa riktlinjer överensstämmer med riktlinjer framtagna av European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) och British Society of Gastroenterology, men har anpassats för att passa i svensk sjukvård.

Epidemiologi

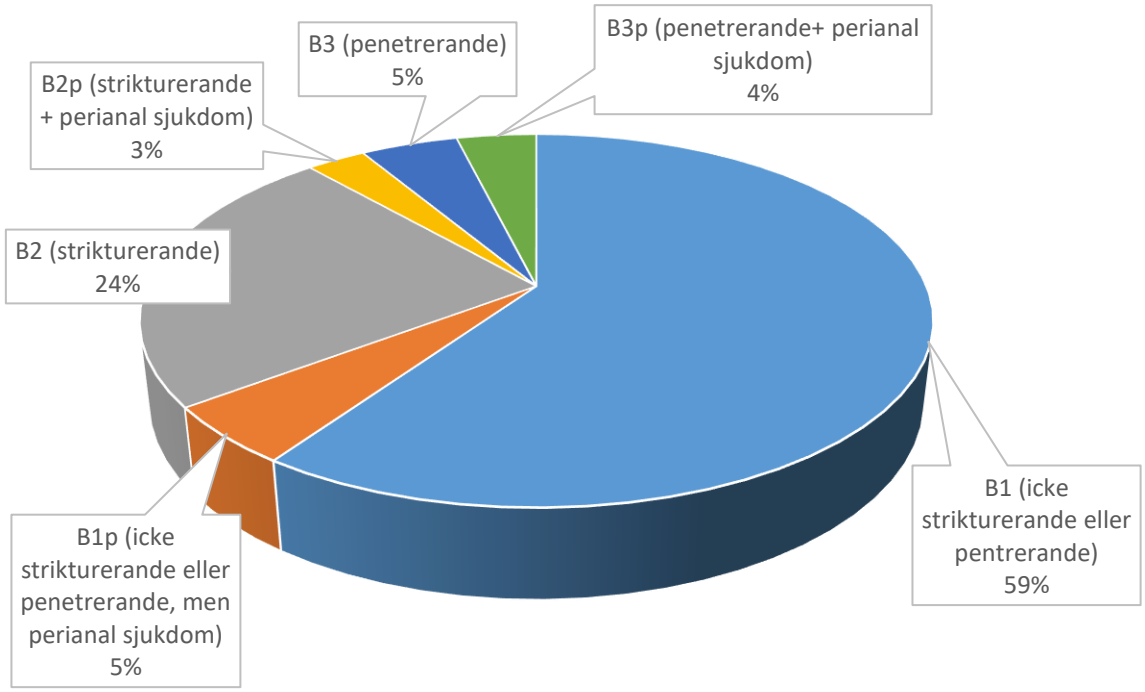
Crohns sjukdom är vanligare i västvärlden och drabbar ungefär en av 500 vuxna i Sverige[1]. Det har varit svårt att klargöra vilka faktorer som ökar risken för Crohns sjukdom men ärftlighet, mikrobiota i tarmen, kost och rökning tros påverka. Ungefär 30% av Crohn-patienterna har första- eller andragradssläktingar med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och komplicerad Crohns sjukdom är vanligare hos de som har förstagradssläktingar med IBD[2].

Crohns sjukdom kan drabba alla delar av magtarmkanalen och buksmärtor är det vanligaste symtomet. Crohns sjukdom klassificeras enligt Montrealklassifikationen och fördelningen av 13 590 patienter utifrån data från det nationella kvalitetsregistret för IBD (SWIBREG) under 2018 såg ut enligt följande:

Montrealklassifikation av Crohns sjukdom, sjukdomsutbredning (L) vid diagnos

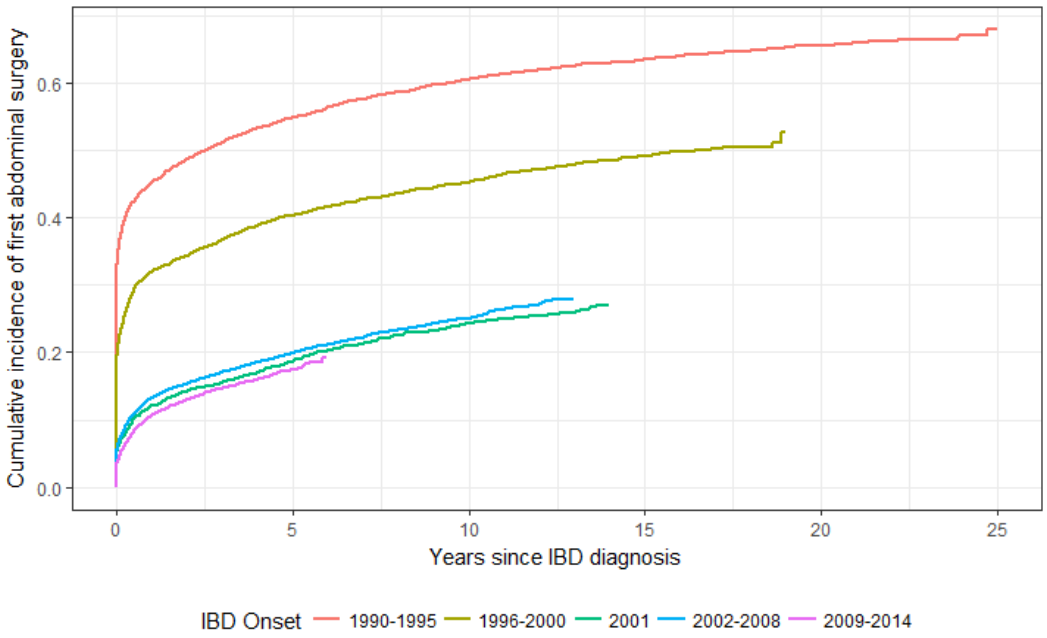


Montrealklassifikation av Crohns sjukdom, sjukdomsuttryck (B) vid diagnos



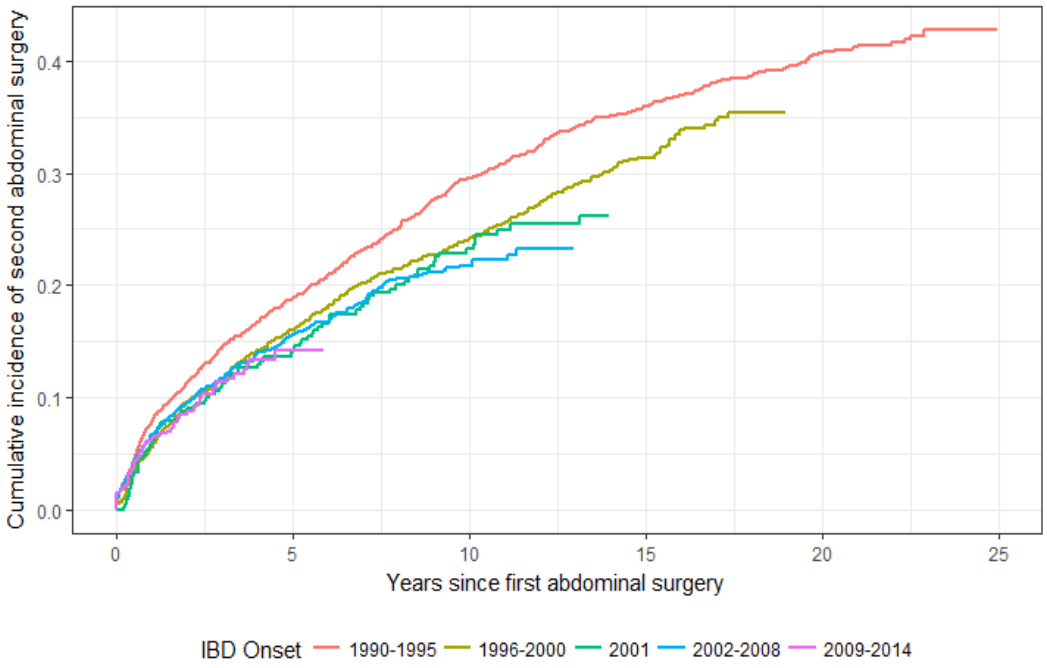
SWIBREG årsrapport 2018 (http://www.swibreg.se/personal/wpcontent/uploads/sites/3/2019/09/SWIBREG_Arsrapport_2018.pdf)

Under de senaste decennierna har man blivit allt mer restriktiv med kirurgi för att undvika att patienten ska hamna i en situation med för kort tarm. Samtidigt har nya läkemedel resulterat i andra behandlingsmöjligheter. Andelen patienter som opererats inom fem år från diagnos har minskat från 55% i början av 90-talet till 17% på 2000-talet. Det vanligaste kirurgiska ingreppet är ileocekalresektion och 12% har genomgått detta ingrepp under de första fem åren efter diagnos[3].



Kalman et al. BR J Surg 2020.Grafen illustrerar den kumulativa incidensen av abdominell kirurgi hos nydiagnostiserade Crohn-patienter (observera att före 2001 basear sig den kumulativa incidensen på alla Crohnpatienter som vårdats i slutenvård. Efter 2001 är även de som skötts endast i öppenvård inkluderade.)

Däremot har andelen patienter som behöver opereras mer än en gång inte minskat, utan risken för re-resektion ligger på 16% inom fem år[3]. Det vanligaste primära ingreppet för Crohns sjukdom är ileocekalresektion och här visar aktuella data att vi kan uppnå långvarig remission hos många patienter genom en ileocekal-resektion och att endast 9% måste genomgå en ileokolisk re-resektion inom tio år efter den initiala operationen[3].



Kalman et al. BR J Surg 2020. Grafen illustrerar den kumulativa incidensen av ytterligare abdominell kirurgi (dvs patienten följs från det första abdominella ingreppet för sin Crohnsjukdom).

Indikationer för kirurgi

Inflammatorisk sjukdom (icke strikturerande och icke penetrerande) – B1

Kirurgi har tidigare inte haft någon plats vid icke-strikturerande, icke-penetrerande Crohns sjukdom, istället har inflammatorisk Crohn behandlats medicinskt.

I en aktuell europeisk randomiserad multicenterstudie (LIR!C) jämfördes *infliximab* med laparoskopisk ileocekalresektion för patienter med aktiv inflammation i terminala ileum som inte hade svarat på konventionell medicinsk behandling. Studien visade likvärdiga ettårs-resultat efter behandling med elektiv laparoskopisk ileocekalresektion eller infliximab vid begränsad ileocekal sjukdom[4]. Man har dessutom nyligen rapporterat femårs-resultaten där ingen av de opererade har behövt förnyad kirurgisk åtgärd trots att en femtedel varit helt utan medicinsk behandling och bara en fjärdedel behövt sättas in på biologisk behandling [5]. Resultaten pekar på att kirurgi kan vara ett fullgott alternativ till medicinsk behandling vid begränsad inflammatorisk sjukdom.

Patienter med långvarig terapiresistent B1-sjukdom på annan lokalisation än ileocekalt kan i vissa fall också vara aktuella för resektionskirurgi.

Vid ett akut skov påbörjas medicinsk behandling, men kontakt med kirurg ska ske tidigt i förloppet vid komplicerad sjukdom eller akut kolit. Patienter som inte svarar på medicinsk behandling kan bli aktuella för kirurgi och beslut ska tas i samråd mellan gastroenterologer och kirurger (se avsnitt om multidisciplinär IBD-konferens, IBD-MDK). Akutkirurgi ska generellt undvikas vid Crohns sjukdom.

Indikation för AKUT kirurgi av Crohn-patienter

1. *Fri perforation*
2. *Misstanke om ischemi*
3. *Profus GI-blödning*
4. *Akut kolit som är terapiresistent*
5. *Fulminant ileus som inte svarar på avlastning*

Strikturerande sjukdom – B2

Kirurgi är mer etablerat som behandlingsalternativ hos patienter med obstruktionssymtom utan påtaglig inflammatorisk aktivitet. Vanligast är att Crohn-patienter lider av tilltagande, mer eller mindre kroniska symptom på obstruktion och ofta tvingas anpassa kosten. Svårare obstruktionsattacker som kräver sjukhusvård kan uppstå, men dessa går ofta över spontant efter något dygns konservativ handläggning med fasta och ventrikelsond. Flertalet patienter

med striktureranде sjukdom kan därför opereras i ett elektivt skede. Indikationerna för kirurgisk behandling är i dessa fall individbaserade. Det är viktigt att man verifierar obstruktion objektivt med bilddiagnostik (främst MR tunntarm), eftersom smärta av annan genes är vanligt hos Crohn-patienter och ofta inte förbättras av kirurgi. Radiologiska kännetecken är förträngning av lumen, förtjockning av tarmväggen och prestenotisk dilatation. Graden av bakomliggande inflammation respektive fibros har betydelse i valet om medicinsk behandling eller kirurgisk intervention ska väljas.

Fullt utvecklad ileus som inte löser sig med konservativa medel är en absolut operationsindikation.

Elektiv kirurgi ska eftersträvas hos patienter som utvecklat ett kroniskt tunntarmshinder / stenos utan tecken till ischemi eller generell peritonit.

Penetrerande sjukdom – B3

Aktiv sjukdom med intra-abdominell abscess eller fistulering

Intra-abdominell abscess vid aktiv inflammation bör i första läget om möjligt dräneras perkutant med hjälp av ultraljud eller datortomografi. Behandling med perkutant dränage kan skjuta på operationen så att den kan göras med färre riskfaktorer 6. Vid jämförelse mellan patienter som opereras akut för abscess och de som får perkutant dränage (vilket lyckas i 65–100%) med efterföljande operation; har man funnit att den senare behandlingen har fördelar inklusive lägre risk för komplikationer6-8. Skäl för tidigt kirurgiskt dränage är att abscessen inte är åtkomlig för radiologiskt dränage, ofullständigt dränage eller peritonit7.

Det är av stor vikt att det akuta tillståndet omvandlas genom rätt åtgärder och optimering till en säker elektiv situation**,** var god se avsnittet nedan om preoperativ utredning och riskvärdering. Som minnesregel används SNAP – *sepsis*, *nutrition*, *anatomy* och *planned procedure*.

Intra-abdominell abscess vid Crohns sjukdom ska i första hand dräneras perkutant när så är möjligt.

Flera författare beskriver att en del av patienterna som behandlats med dränage och antibiotika inte behöver kirurgi efteråt[9-11] medan andra opererar alla patienter elektivt[7]. Om man väljer en konservativ behandling skall man ha en låg tröskel för att operera patienten vid ett bakslag.

> *Vid framgångsrik perkutant dränage kan enbart medicinsk behandling övervägas i enstaka fall men i normalfallet bör patienten genomgå elektiv kirurgi efter att ha optimerats.*

Genom denna konservativa regim kan man se till att patienten är optimerad inför kirurgi, att radiologisk utredning är gjord med eventuella fistelsystem kartlagda, patienten är dragen på IBD-MDK, man har rätt kirurgisk kompetens på plats och på så sätt större chans att lyckas med ingreppet. Denna typ av kirurgi kan vara komplicerad och bör därför utföras på enheter med erfarenhet och ett specialintresse för denna patientgrupp, framför allt vid förekomst av komplexa fistelsystem i buken.

Hos patienter med symptomgivande fistlar mellan tarmsegment eller mellan tarm och andra organ som till exempel urinblåsa, vagina eller bukvägg är kirurgisk behandling i regel indicerad. Angående planering av kirurgi var god se avsnittet om riskvärdering och preoperativ optimering. Vid ingreppet reseceras det sjuka tarmsegment där fisteln bedöms ha sitt ursprung medan ett mottagande tarmsegment endast behöver åtgärdas med en kilresektion av afficierat område under förutsättning att segmentet för övrigt inte uppvisar tecken på aktiv sjukdom.

Dysplasi och kolorektal cancer vid Crohns sjukdom

Dysplasi, och särskilt då höggradig dysplasi, kan vara en indikation för kirurgi hos patienter med Crohns sjukdom. Om en polypoid eller icke-polypoid dysplastisk lesion kan radikalt avlägsnas endoskopiskt rekommenderas i första hand fortsatt övervakning med koloskopi[12 13]. För patienter med dysplasi som slumpmässigt fynd vid en koloskopi, dvs en icke makroskopiskt synlig dysplastisk lesion, bör man överväga remiss till en endoskopist med stor erfarenhet av IBD-endoskopi för kompletterande bedömning[12 13]. Man bör även begära sekundärgranskning av ytterligare en patolog då det är svårt att bedöma dysplasi på preparaten vid samtidig inflammation[12]. Om dysplastiska lesioner inte kan åtgärdas radikalt endoskopiskt på grund av antal och/eller utbredning bör patienten diskuteras på en multidisciplinär konferens för ställningstagande till proktokolektomi.

Risken för kolorektal cancer är särskilt förhöjd hos Crohn-patienter med hereditet för kolorektal cancer, samtidig PSC, samt för de med utbredd, allvarlig och långvarig kolit[14-16].

Kolorektala tumörer hos patienter med IBD är oftare mucinösa, synkrona och höggradiga (lägre differentierade) än vid sporadisk kolorektalcancer[17]. Därutöver är tumören oftast mer avancerad vid diagnos med sämre prognos än vid sporadiska tumör[15] och med sämre överlevnad för patienterna[18].

Angående val av operationsmetod vid dysplasi som inte kan hanteras endoskopiskt och vid kolorektal cancer; var god se avsnittet om kirurgi vid Crohns sjukdom i kolon.

Risken för tunntarmscancer är förhöjd hos patienter med tunntarms-Crohn men den faktiska risken låg och övervakning rekommenderas inte[14 19].

Om den konservativa behandlingen med antibiotika och perkutan dränering av intra-abdominell abscess fungerar kan det vara tillräckligt med endast fortsatt medicinsk behandling. Vid otillräcklig effekt bör dock kirurgisk behandling utföras.

Preoperativ utredning/ riskvärdering

Multidisciplinär konferens (MDK)

Patienter med abdominell Crohns sjukdom som kan vara aktuella för kirurgisk behandling ska diskuteras på en IBD-MDK. Sjukdomens breda kliniska spektrum och utvecklingen av flera olika medicinska och kirurgiska alternativ gör behandlingsbesluten komplexa. Crohns sjukdom innebär dessutom högre risk för att drabbas av tarmsvikt/short bowel syndrome[20]. Vid en IBD-MDK bör gastroenterolog, kirurg, radiolog och IBD-ansvarig sjuksköterska närvara samt i vissa fall patolog.

Datum för operation bör planeras med framförhållning så att tillräcklig tid ska finnas för att åtgärda riskfaktorer och utvärdera effekten av insatta åtgärder.

Patienter med komplicerad Crohns sjukdom som är aktuella för kirurgi ska behandlas på enhet med stor multidisciplinär erfarenhet av IBD-kirurgi. Detta kan gälla patienter med multipla och/eller långa strikturer, enterokutan fistulering, upprepade resektioner (och därmed hotande eller manifest tarmsvikt) eller rekonstruktiv kirurgi[21 22].

Patienter med abdominella manifestationer av Crohns sjukdom som kan vara aktuella för elektiv kirurgisk behandling; ska diskuteras på en IBD-MDK.

Patienter med Crohns sjukdom som utvecklat kolorektal malignitet skall diskuteras på MDK där såväl cancer- som IBD-kompetens finns tillgänglig, vilket i många fall innebär diskussion på både kolorektal cancer-MDK och IBD-MDK. I samband med behandlingsbeslut bör den medicinska postoperativa IBD-behandlingen beaktas.

Vid beslut om operation är det viktigt att man vid konferensen **tydligt planerar för vem som ansvarar för patienten fram till operationen** och detta alldeles särskilt när preoperativ behandling av infektion och/eller optimering av nutrition planeras.

Preoperativ kartläggning

Radiologi och endoskopi

För att kartlägga sjukdomens utbredning (L1-L4), typ av sjukdomsuttryck (B1-B3) och eventuella komplikationer av penetrerande manifestationer används ultraljud buk, CT buk/ tunntarm, MR tunntarm och endoskopi.

MR tunntarm är förstahandsvalet vid kartläggning av utbredning/läge av tunntarmssjukdom, bedömning av peristaltik och differentiering mellan väggförtjockning orsakad av ödem (potentiellt möjlig att behandla med läkemedel) alternativt fibros [23-25]. Prestenotisk dilatation är kliniskt signifikant när den är >3 cm[26 27]. Utöver strålhygieniska fördelar är MR jämfört med CT särskilt lämplig för att visualisera penetrerande komplikationer som sinusiteter extraluminalt, fistlar mellan tarmsegment (”star sign”), mesenteriellt flegmone och mesenteriella abscesser [23 28 29]

CT buk är av värde vid akuta tillstånd men belastar patienten med strålning vilket om möjligt bör undvikas med tanke på patienternas ofta relativt unga ålder och kroniska sjukdom. Vad gäller diagnostisk kvalitet sannolikt ofta likvärdigt resultat mellan CT tunntarm och MR tunntarm varför lokal tillgänglighet/vana får beaktas men stråldosen ska vägas in i beslutet om val av modalitet och MR tunntarm är definitivt förstahandsmetod[28 30]. En meta-analys har visat att den samlade prevalensen av patienter med IBD som erhållit potentiellt skadlig dos av strålning var 8.8% (definierat som ≥50 mSv, vilket innebär en ökad risk för senare cancerutveckling)[31 32]. Särskilt IBD-relaterad kirurgi innebar ökad risk för att hamna i riskzonen för hög ackumulerad stråldos med en odds ratio på 5,4 för de som har opererats[32]. I en svensk studie från början av 2000-talet hade 19% av Crohn-patienterna en potentiellt skadlig kumulativ stråldos på >50 mSv att jämföra med 3% av IBS-patienterna i samma studie[33].

Ultraljud buk är av värde för att lokalisera abscesser och möjliggöra dränering men är undersökarberoende, tidskrävande och svår att genomföra på patienter med högt BMI och på patienter med passagehinder då tarmen proximalt blir utspänd av skymmande gas.

Preoperativ koloskopi bör alltid göras före en ileokolisk eller kolisk resektion. Om patienten på grund av stenos inte klarar den laxering som en koloskopi kräver kan

koloningjutning räcka för att utesluta ytterligare distalt liggande hinder. Förnyad koloskopi är inte alltid nödvändigt före en planerad isolerad tunntarmsresektion, men man måste vara säker på att det inte föreligger något distalt passagehinder i GI-kanalen.

Oavsett väl genomförd kartläggning preoperativt bör man alltid ha beredskap för att det kan tillkomma fynd peroperativt som behöver åtgärdas. Särskilt vid re-resektion bör tröskeln för **peroperativ enteroskopi** vara låg så att inga korta strikturer i tunntarmen förbises[34-36].

Preoperativ optimering och riskreducering

Infektionskontroll

Obehandlad preoperativ intra-abdominell infektion som exempelvis ett flegmone eller en abscess ökar risken för att laparoskopisk åtgärd inte kan genomföras, för utvidgad tarmresektion samt för anastomosläckage om man går vidare med en primär anastomos[37 38].

Korrekt preoperativ optimering med perkutan dränering (odling!) om möjligt samt behandling med antibiotika minskar risken för postoperativa infektiösa komplikationer[39 40]. Hur länge patienten ska ha kvarliggande drän och behandlas med antibiotika beror på utvärdering av resultatet med bilddiagnostik (regress av abscess?) och nedgång av infektionsmarkörer i blodet. Vid mer utdragen problematik kan man överväga ingjutning via dränaget med vattenlöslig kontrast för att undersöka förekomst av eventuell kommunikation till tarm.

Läkemedel

Steroider

Behandling med steroider i nivån 10-40 mg prednisolon per dag under tre veckor eller mer resulterar i en ökad risk för komplikationer vid kirurgi[41]. Nedtrappning preoperativt rekommenderas starkt närhelst det är möjligt. Det finns inga randomiserade undersökningar som visar detta men flera studier inom såväl IBD-kirurgi, övrig kirurgi samt experimentella studier visar på ökad komplikationsrisk[42 43]. I två meta-analyser från 2008 och 2015 omfattande 1714 respektive 3807 steroidbehandlade patienter, var odds ratio för en postoperativ infektiös komplikation 1,68 respektive 1,99 i jämförelse med icke steroidbehandlade patienter[43 44].

Vår rekommendation är att steroider ska vara helt utsatta tre till fyra veckor före operationsdagen alternativt nedtrappade till lägsta möjliga dos. Evidensläget för denna tidsangivelse är dock svag. Pågående medicinering med steroider innebär ökad risk för temporär stomi[45 46].

Steroider ska trappas ut inför abdominell kirurgi för Crohns sjukdom och om möjligt vara helt utsatta tre till fyra veckor före operationsdatum och detta gäller särskilt när anastomos planeras.

För de patienter som står på prednisolon ska motsvarande dos hydrokortison ges intravenöst perioperativt till dess patienten kan återuppta sin perorala medicinering eller kortisonbehandlingen trappas ut. För att underlätta nedtrappning av steroider kan nedtrappning kombineras med enteral nutrition (var god se avsnittet om preoperativ nutrition).

Förslag till nedtrappningsschema för steroider [13]:

5-20 mg Prednisolon	Minska med 5 mg var tredje dag och avsluta.
>20 mg Prednisolon under mindre än tre veckor	Minska med 5 mg var tredje dag och avsluta.
>20 mg Prednisolon under mer än tre veckor	Minska med 10 mg per vecka ned till 20 mg och sen minska med 5 mg per vecka ned till 5 mg. Behandla sedan med 5 mg i två veckor följt av 2,5 mg i två veckor.

Immunmodulerare

När det gäller immunomodulerare, som exempelvis azatioprin, merkaptopurin och metotrexat, finns det studier som påvisar en oförändrad[43 47 48] såväl som ökad risk[49] för infektiösa komplikationer och anastomosinsufficiens. Problemet med flertalet av dessa studier är att de är heterogena i sina upplägg och gradering av komplikationer. Dessutom är risken för selektionsbias påtaglig. Patienter med mer aggressiv sjukdom tenderar att få tyngre medicinsk behandling och är troligen också mer benägna att drabbas av komplikationer i samband med kirurgi.

Vår tolkning är att immunomodulerare kan fortsätta att användas inför kirurgi och så länge som andra riskfaktorer inte föreligger behöver detta inte påverka valet av anastomos eller inte. Däremot finns en ökad risk för postoperativa infektioner vid kombinationsterapi med immunmodulerare och steroider eller anti-TNF[50].

Immunmodulerande läkemedel behöver inte sättas ut inför abdominell kirurgi.

*Biologiska läkemedel**

Det finns ett allt större antal biologiska läkemedel som har indikationen IBD. De vanligaste idag är infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab och ustekinumab. De fyra första är antikroppar mot TNF och den grupp som är bäst studerad. Vedolizumab hämmar α4β7 medan ustekinumab hämmar IL-12 och IL-23. Precis som när det gäller immunmodulerare finns ett stort antal studier och meta-analyser gällande biologiska läkemedel inför kirurgi med divergerande konklusioner. Initialt var oron stor att de biologiska läkemedlen kunde öka risken för infektioner och anastomosläckage postoperativt, men

i en nyligen publicerad meta-analys omfattande 18 icke-randomiserade studier av patienter behandlade med infliximab påvisades inga skillnader för vare sig allvarliga eller mindre allvarliga infektiösa komplikationer, risk för reoperation, återinläggning eller död [51]. Preliminära resultat från en ny stor prospektiv observationell studie på aTNF (PUCCINI) visade inte heller några skillnader i risken för postoperativ infektion eller anastomosläckage mellan patienter som behandlats eller inte behandlats med biologiska läkemedel.

När det gäller vedolizumab påvisade den första studien en ökad risk för infektiösa komplikationer postoperativt[52]. Efterföljande studier har inte påvisat någon ökad risk[53] och dessutom hade samtliga patienter i den första studien erhållit vedolizumab först efter att inte ha svarat på behandling med en eller flera andra biologiska läkemedel vilket kan ha medfört att de under denna tid hunnit försämras i sin grundsjukdom innan de opererats.

I nuläget finns det bara två retrospektiva kohortstudier på patienter med ustekinumab och då har man jämfört dem med patienter på anti-TNF preoperativt[54 55]. Ingen ökad risk ses för tidiga eller sena postoperativa komplikationer kunde ses.

Vår bedömning, baserat på tillgängliga data, är att biologisk behandling inte behöver sättas ut inför kirurgi och att lämplig tidpunkt för kirurgi för en patient på biologisk behandling är strax före nästa planerade dos som fördröjs till den initiala postoperativa tiden är förbi.

Biologiska läkemedel behöver inte sättas ut inför abdominell kirurgi. Lämplig tidpunkt för operation på en patient som står på biologisk behandling är strax före nästa planerade dos. Behandlingen kan sedan återupptas när risken för postoperativ komplikation bedöms vara över vilket vanligen är två till tre veckor efter genomförd åtgärd om det postoperativa förloppet varit normalt.

Opiater

Smärta är vanligt hos patienter med Crohns sjukdom. Den kan genereras av flera olika mekanismer som exempelvis inflammation, obstruktion samt neurobiologiska mekanismer som också förekommer vid andra smärttillstånd (visceral hypersensitivitet, central sensitisering).

I en studie omfattande åren 2009-2010 av amerikanska försäkringsregister och begäran om kostnadsersättning för läkemedel, fann man att prevalensen av läkemedelsanvändning var högre bland de drygt 104 000 patienter med diagnoskodning för IBD jämfört med matchade kontroller för nästan varje läkemedelsgrupp som undersöktes, och då särskilt narkotikaklassad smärtmedicinering och psykiatrisk medicinering såsom anxiolytika/sedativa/sömnmedel och antidepressiva preparat[56]. Det är också visat att IBD är oberoende riskfaktor för hög förbrukning av opiater[57]. Sammantaget således en förskrivning av läkemedel som innebär risk för interaktioner och utveckling av beroende.

I en studie baserad på mer än 6000 av dessa patienter följda under minst fem år, fann man vid multivariat analys att opiatanvändning och moderat till svår sjukdomsaktivitet, oberoende av varandra, resulterade i en dubblerad risk för allvarlig infektionsproblematik vilket var en större riskökning än vad behandling med steroider ledde till[58]. Som möjlig förklaring till ökad risk vid användning av opiater angavs förlångsammad intestinal transit-tid och därmed förlängd exponeringstid för patogener och opiatorsakad maskering av symtom och därmed ökad risk för att patienten försämras utan att ta kontakt med sjukvården[58].

I en engelsk studie fann man att det skett en ökning av förskrivningen av opiater för Crohn-patienter, från en förskrivning till 10% av patientpopulationen 1990-1993 till 30% under åren 2010-2013, och dessutom en ökad förtida dödlighet (av alla orsaker) i den opiatbehandlade gruppen [59].

Vid multivariatanalys av riskfaktorer för postoperativa komplikationer och förlängd vårdtid hos mer än 1300 Crohn-patienter opererade på Cleveland Clinic under åren 1998-2014 föll preoperativ användning av opiater ut som oberoende riskfaktor [60].

Djurförsök har dessutom kunnat visa att opioider leder till dysreglering av mikrobiomet i tarmen och därmed expansion av patogena bakteriestammar samt ökad translokation – det vill säga processer som kan bidra till ökad inflammatorisk aktivitet[61].

Utifrån detta är det rimligt att både pre- och postoperativt vara återhållsam med förskrivning av opiater samt att vid pågående bruk försöka trappa ut eller åtminstone minska dosen och detta alldeles särskilt preoperativt. Detta kan exempelvis genomföras genom att man övergår till enteral nutrition för att minska obstruktionsssmärtor. Om en patient har ett svårare beroende av opiater och/eller *narcotic bowel syndrome* bör smärtläkare konsulteras. Detta syndrom bedöms drabba cirka 6% av kroniska opiatbrukare och karaktäriseras av kronisk eller intermittent buksmärta som successivt tilltar trots ökad dos av smärtlindring[62].

Syndromet tros bero på dysfunktion centralt i nervsystemet och ska skiljas från perifera biverkningar av opiater som till.exempel förstoppning och uppspänd buk (”bloating”). Det finns exempel på nedtrappningscheman att använda sig av i dessa situationer[62].

> *Risk för utveckling av beroende och ett sämre utfall av kirurgisk åtgärd när preoperativ användning av opiater föreligger. Stark rekommendation om uttrappning preoperativt i kombination med planering för postoperativ smärtlindring.*

Många patienter med Crohns sjukdom har inte någon uttalad smärtproblematik preoperativt och kan erhålla postoperativ smärtbehandling helt enligt gängse rutiner. För de patienter som redan före operationen har en långvarig smärtproblematik är viktigt att preoperativt göra en plan för hur smärtlindringen postoperativt ska fungera. Otillräcklig smärtlindring leder till immobilisering och därtill relaterade risker för komplikationer.

Det är en viktig princip att även postoperativt att vara så restriktiv som möjligt med opiater. NSAID-preparat är kontraindicerade vid Crohns sjukdom på grund av ökad permeabilitet i tarmslemhinnan och eventuell ökad risk för aktivering av sjukdomen. Bred multimodal analgesi rekommenderas, som till exempel epiduralkateteter, sårkatetrar, blockader, lågdos ketamininfusion eller eventuell morfinspinal vid perineala ingrepp där epidural tar sämre. Patienterna behöver definitivt effektiv smärtbehandling men vid avvägning mot negativa effekter på tarmen, risken för komplikationer och för patienter med mer betungande problematik och därmed följande risk för kronisk smärta/beroende, särskilt viktigt att tänka multimodalt och bortom första postoperativa veckan. Postoperativ epidural kan behövas även vid mindre laparoskopiska operationer.

Överväg tunnelerad epidural för patienter med preoperativt opiatkrävande smärtproblematik. Kan användas i flera veckor och kan till och med användas i hemmet med rätt medicinsk uppbackning (lasarettsansluten hemsjukvård).

Nutrition

Det finns klar evidens för att preoperativ optimering av nutrition leder till lägre risk för postoperativa komplikationer vid gastrointestinal kirurgi[63].

Det är vanligt med malnutrition då Crohnpatienter aktualiseras för kirurgi eftersom patienten kan ha haft odiagnosticerad eller terapiresistent sjukdom under en längre tid. Inflammationen leder till ökat behov av energi samt kan, förutom malabsorption, leda till matleda eller att patienten undviker att äta för att undvika symtom som till exempel obstruktiv smärta, diarréer och fistelflöde[64 65].

Inför en operation bör man som allra minst efterhöra om patienten haft en ofrivillig viktnedgång. Flera parametrar bör kombineras och viktnedgång ≥ 5% på 3 månader av kroppsvikten, respektive ≥ 10% under 6 månader, BMI <18,5 kg/ m^2 samt S-albumin <30 g/l är alla tydliga varningssignaler för malnutrition[66 67].

Vikt och BMI är samtidigt inte helt säkra metoder för att bedöma förekomsten av malnutrition. Den systemiska inflammationen leder till ändrad fördelning av vikten med minskad muskelmassa och ökad andel fettvävnad varför patienten kan vara ordentligt kraftnedsatt trots endast en mindre viktförändring. Observera att även enbart sarkopeni är associerat med sämre postoperativt resultat[68 69].

Malnutrition med hypo-albuminemi är som ovan nämnts en påtaglig riskfaktor för postoperativa komplikationer[44 70 71]. Nivån av S-albumin är dock inte heller en helt tillförlitlig markör då bildningen av albumin minskar vid inflammation / infektion och nivån kommer inte kunna normaliseras trots optimal näringstillförsel så länge grundorsakerna inte åtgärdats[72].

Vid normalt BMI, lindrig viktnedgång och normalt S-albumin bör patienten i första hand få kontakt med dietist för dietrådgivning, kosttillägg i form av energidrycker och ”kalori-shots”.

Vid mer uttalad malnutrition bör man tidigt överväga exklusiv enteral nutrition i form av sondnäring under fyra till sex veckor preoperativt[73]. Denna kan antingen kan drickas i småklunkar av patienten under dagen alternativt ges via nutritionssond. Mängden sondnäring som behövs ska beräknas tillsammans med dietist.

Det vetenskapliga stödet för vad som är optimal tidslängd för preoperativ nutritionsstöd är svagt[74]. Det är därför särskilt viktigt att preoperativt följa och utvärdera effekten av insatt behandling så att tiden för optimering är till nytta för patienten.

Om patienten inte kan dricka sondnäring kan den istället ges via kvarliggande nutritionssond. Läget måste kontrolleras med röntgen innan man börjar använda sonden och en dietist ska ordinera ett schema för successiv upptrappning av tillförsel då för snabb ökning kan ge upphov till diarréer och obstruktionssymtom[75]. Man landar ofta på en takt på tillförseln på 125-250 ml/timme vilket innebär att patienten är bunden till sondpumpen 6-12 timmar per dygn. Enteral nutrition med sondpump kan dessutom vara ett värdefullt hjälpmedel för preoperativ successiv utsättning av steroider och opiater då symtom av obstruktion blir mindre framträdande vid mycket långsam tillförsel av näring i gastrointestinalkanalen.

Det finns inga prospektiva randomiserade studier som jämför enteral och parenteral nutrition för preoperativt näringsstöd. Till fördelarna med enteral nutrition hör att man undviker risken för portinfektion, CVK-relaterad trombos och leverpåverkan samt att man

minskar för så kallat *refeeding*-syndrom[76]. Patienten kan dessutom sköta sondmaten helt självständigt.

Vissa patienter kan dock inte fördra nutritionssond överhuvudtaget varvid man vid malnutrition tidigt behöver ge parenteralt nutritionsstöd. Andra situationer när detta kan övervägas är vid höga stomi- eller fistelflöden och kort tarm. Med tanke på risken för leverpåverkan bör man inte ge parenteralt nutritionsstöd innehållande lipider dagligen.

Sammanfattningsvis bör man därför i möjligaste mån sträva efter enteral nutritionstillförsel alternativt en kombination av enteral och parenteral nutrition och i sista hand enbart TPN.

Oavsett val av nutritionsstöd är det av stor vikt att uppföljning och utvärdering sker, förslagsvis via dietist på kirurgklinik när beslut om operation har fattats. Om insatt stöd inte resulterat i någon förbättring efter de två första veckorna måste nutritionsplanen göras om och patienten bör inte gå vidare till kirurgi förrän tydliga tecken på stabilisering ses i form av stigande vikt och S-albumin.

Inför en operation bör man efterhöra om patienten haft ofrivillig viktnedgång. Om möjligt bör flera parametrar kombineras och viktnedgång ≥ 5% på 3 månader av kroppsvikten, respektive ≥ 10% under 6 månader, BMI <18,5 kg/ m2 samt S-albumin <30 g/l är alla tydliga varningssignaler för malnutrition. När detta föreligger i första hand kosttillägg och kontakt med dietist. Vid otillräcklig effekt ges enteral nutrition. Vid oförmåga att dricka sondmat eller tolerera nutritionsond ges parenteralt nutritionsstöd.

Rökning

Det finns tydlig evidens för att både aktiv och passiv rökning är en riskfaktor för komplikationer i samband med kirurgiska ingrepp överhuvudtaget. Rökstopp, eller åtminstone en ordentlig minskning av antalet rökta cigaretter per dag, minst sex till åtta veckor före planerad kirurgi minskar risken för bland annat problem med sårläkning, kardiovaskulära komplikationer och risk för reoperation[77]. Risken för symtomgivande sjukdomsrecidiv samt kirurgiskt recidiv efter operationen halveras om patienten slutar röka[78]. Stor möda bör därför läggas på att motivera patienten till rökstopp preoperativt då patienten därmed hamnar i samma riskgrupp för recidiv som de patienter som aldrig har vanerökt[78].

Stor vikt ska läggas vid rökstopp.

Anemi

Preoperativ anemi är associerat till en ökad risk för postoperativ sepsis (från buken) och andra komplikationer[79]. Anemi ska identifieras tidigt och behandlas i första hand med intravenöst järn i god tid före operationsdagen[80 81].

Järninfusion bör ges preoperativt vid järnbristanemi.

Binjurebarkfunktion

Påverkan på hypothalamus-hypofys-binjurebarken (HPA-axeln) är vanligt förekommande vid behandling med steroider vid IBD. Efter en peroral steroidkur har upp till 65% ett suboptimalt ACTH[82 83] omedelbart efter steroidkuren och hos vissa patienter kan påverkan på HPA axeln kvarstå upp till flera år efter steroidkuren[82].

Det finns inte någon evidens för tillägg av så kallad stressdos av steroider periop[13 84]. Man bör dock överväga endokrinmedicinsk konsult för patient som stått på steroider en lång period.

Sammanfattningsvis bör samtliga dessa preoperativa faktorer lyftas och optimeras/åtgärdas i samband med den preoperativa IBD-MDK, se tabell nedan som stöd.

Checklista IBD-MDK

Anamnes bakgrund	Tidigare op? Op-journaler tillgängliga? Info om bevarad tarmlängd?
Anamnes aktuellt	Subileus symtom? Viktnedgång? Misstanke om abscess/ fistel?
Montreal klassifikation	Utbredning och sjukdomsbeteende.
Senaste MR och endoskopi	Längd på strikturer? Prestenotisk dilatation? Abscesser / fistlar? Är undersökningarna aktuella?
Aktuella läkemedel	Steroider? Immunmodulerare? Biologisk behandling? Opiater?
Behov av preoperativ optimering	Behandling av infektion? Rökstopp? Dietistkontakt? Nedtrappning av steroider? Anemi – behov av järninfusion?
Perioperativa aspekter	Räcker sedvanlig smärtlindring?
Ansvarsfördelning	Vem har ansvar för vad i väntan på operation?

Perioperativ vård

Trombosprofylax

IBD-patienter löper två till tre gånger ökad risk för tromboemboliska komplikationer generellt där viss evidens talar för att riskökningen framför allt utgörs av patienter i aktivt skov av sjukdomen eller som genomgår kirurgisk behandling av sjukdomen[85 86].

Patienter som planeras för IBD-kirurgi bör erhålla trombosprofylax preoperativt, och postoperativt. Det saknas dock tydlig evidens för hur lång period postoperativt som patienten bör fortsätta sin behandling. Jämförelser har gjorts med kirurgi vid kolorektal cancer och om risken för postoperativ tromboembolisk komplikation är högre för IBD-patienter eller om risken mer beror på operationens storlek är omtvistat[87 88].

Rekommendationen vid kirurgi för kolorektal cancer är 28 dagars trombosprofylax, och rekommendationen är därför motsvarande till IBD-gruppen inklusive gruppen yngre vuxna patienter. Perioperativ vård enligt ERAS-konceptet extra angeläget för minimering av risk.

> *Crohn-patienter löper generellt sett en två till tre gånger ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Vid abdominell kirurgi rekommenderas trombosprofylax i 28 dagar med start dagen före operationen.*

Smärtlindring

Var god se avsnittet om smärtlindring postoperativt i avsnittet om preoperativ optimering/opiater.

Avvikande laboratoriesvar postoperativt

En vanlig observation efter ett abdominellt ingrepp på en patient med Crohns sjukdom är att de reagerar med en högre stegring av inflammationsparametrar jämfört med andra icke-IBD patienter opererade på samma sätt. Laparoskopiskt ileocekal-resecerade Crohn-patienter har i snitt en nästan trettio procent högre CRP-stegring jämfört med laparoskopiskt högersidigt hemikolektomerade patienter med kolorektal cancer[89]. Sannolikt multifaktoriell samverkande genes till detta är bakteriell translokation till mesenteriella lymfkörtlar[90], skadad mukosal barriär samt bakteriell överväxt sekundärt till obstruktion[91], vilket alla delvis leder till högre nivå på CRP redan preoperativt.

Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopisk kirurgi har blivit normen vid kolorektal kirurgi inklusive flertalet ingrepp vid Crohns sjukdom. Det finns teoretiska och empiriska fördelar och även ett begränsat vetenskapligt stöd. Det finns endast ett par små randomiserade kontrollerade studier som jämfört laparoskopisk och öppen ileokolisk resektion [92 93 94] som båda visade på fördel för laparoskopi vad gäller den postoperativa återhämtningen och risken för komplikationer. Men senare meta-analyser har endast påvisat icke-signifikant trend till mindre postoperativ morbiditet[95 96].

Observationsstudier bekräftar att laparoskopi är associerat med färre postoperativa komplikationer och lägre risk för ärrbråck [97 98]. Laparoskopi är ofta möjlig och säker även vid upprepad kirurgi för ileokolisk Crohns sjukdom[99].

Inte heller när det gäller kolektomi finns någon stark evidens men ett visst vetenskapligt stöd för laparoskopisk kirurgi framför öppen[100 101]. Robotassisterad laparoskopi är ett alternativ men det saknas tillräckligt underlag för att dra några slutsatser från jämförelser[102].

Kirurgi för Crohns sjukdom bör genomföras med laparoskopisk teknik om inte särskilda kontraindikationer föreligger.

Kirurgi vid tunntarmssjukdom

Endoskopisk behandling

Endoskopisk ballongdilatation kan vara ett bra alternativ till kirurgisk resektion både vid primär striktur i tunntarm och vid striktur i anastomosen hos patienter som tidigare genomgått ileocekal/tunntarms-resektion[103-109]. I omkring 90% lyckas man dilatera så att endoskopet kan passera genom stenosen och 70–80% av patienterna förbättras kliniskt av åtgärden[103 104] . Metoden rekommenderas för strikturer upp till 4–5 cm längd, vid längre strikturer och vid multipla strikturer är ballongdilatation mindre ofta framgångsrikt[41 110 111 111].

Endoskopisk dilatation är lämpligt vid Crohn-strikturer kortare än fyra till fem cm i tunntarm och ileokoliskt, särskilt vid anastomos-recidiv, men också vid de novo strikturer.

Resultaten för milt till måttligt stenoserade recidiv är goda och upprepade dilatationer skjuter upp behovet av kirurgi med i genomsnitt tre år[105], men majoriteten av patienterna

opereras ändå slutligen inom en femårsperiod[104]. Meningarna går isär när det gäller om radiologiskt eller endoskopiskt påvisade strikturer utan symptom bör åtgärdas eller ej[110] .

Endoskopisk ballongdilatation är en elektiv åtgärd och har ingen plats i ett akut läge [110]. Komplikationer som blödning och perforation är ganska ovanliga (3–6%) men motiverar att dilatation endast bör ske på sjukhus med tillgång till kirurgi dygnet runt[103 104 111].

Resektionsmarginaler

Eftersom Crohns sjukdom aldrig helt botas av kirurgi och eftersom upprepade operationer medför risk för kort tarm är den allmänna principen att minimera längd av tarm som avlägsnas vid operation. En viktig fråga blir därför om resektionsmarginalerna påverkar risken för återfall. I den enda randomiserade studien fann man ingen skillnad i frekvens av kliniskt eller kirurgiskt recidiv när patienter opererades med antingen två eller tolv cm longitudinell marginal till makroskopiskt sjuk tarm[112]. Det är fortfarande oklart om mikroskopiska tecken till Crohn i resektionsranden påverkar risken för återfall[113]. Praxis tillsvidare får anses vara 2 cm marginal gentemot makroskopiskt sjuk tunntarm.

> *Vid resektion på tunntarmen rekommenderas 2 cm longitudinell marginal till makroskopiskt sjuk tarm.*

Traditionellt har Crohns sjukdom betraktats som primärt luminal med sekundär påverkan på intilliggande mesenterium, och någon central resektionsmarginal har därför inte ansetts nödvändig. Forskning under senare år tyder dock på att mesenteriet ändå spelar en mer aktiv roll i sjukdomsprocessen[114], vilket också har väckt frågan om resektion av mesenteriet trots allt är av värde. Coffey *et al*. jämförde i en studie utfallet efter tarmnära resektion respektive resektion medtagande mesenteriet och fann kraftigt sänkt risk för recidiv i den senare gruppen[115]. Man fann också ett samband mellan graden av mesenteriellt engagemang och risken för recidiv. Mot dessa resultat kan man invända att sjukdomen sällan recidiverar på platsen för en strikturoplastik (där inget mesenterium resecerats). Mer forskning behövs innan man kan anföra att evidens för ändrad kirurgisk strategi med utvidgad resektion av mesenteriet föreligger.

Förutom intra-abdominell utbredning av sjukdomen bör man vid större områden med inflammatorisk reaktion vara medveten om risk för att detta griper över på retroperitoneal vävnad och därmed ökad risk för perioperativ uretärskada. Ökad risk för uretärskada föreligger även vid re-resektioner. Således kan uretärstent vara indicerat i samband med kirurgi.

Anastomos eller stomi?

Efter utförd tarmresektion står valet mellan anastomos och stomi. Avgörande är förekomsten av riskfaktorer för anastomosläckage samt konsekvensen av en stomi respektive ett läckage. Riskfaktorer inkluderar rökning, malnutrition, behandling med steroider, akut operation med påverkad patient (sepsis) eller tarm (mekanisk ileus), samt fler anastomoser eller strikturoplastiker nedströms. Dessa riskfaktorer talar för stomi, särskilt om flera föreligger samtidigt. Stomin kan i många fall vara temporär och senare läggas ned med säkrare anastomos sedan patienten optimerats (se *Preoperativ optimering*).

> *Om patienten har hög dos steroider och/eller flera andra riskfaktorer rekommenderas stomi.*

Vad gäller risken för infektiösa komplikationer och anastomosläckage var god se tidigare textavsnitt om preoperativ optimering/utsättning av steroider. Azatioprin och andra immunmodulerare påverkar läkningen och risken för anastomosläckage mindre eller kanske inte alls[44 116]. Behandling med biologiska läkemedel verkar inte vara en riskfaktor i sig själv för anastomosläckage, det vetenskapliga stödet är starkare för anti-TNF men finns även för vedolizumab och ustekinumab[41] .

Anastomosteknik

Under det senaste decenniet har det gjorts en rad meta-analyser av studier som jämför utfallet efter tunntarms- och ileokoliska anastomoser sida-till-sida respektive ända-till ända[117-120] . Evidensläget är begränsat men befintliga studier visar entydigt på fördel med staplad sida-till-sida-anastomos eller ingen signifikant skillnad beroende på utfallsmått[121]. Den senaste meta-analysen visade statistiskt signifikant fördel med staplad sida-till-sida-anastomos vad gäller risken för någon postoperativ komplikation, risken för kliniskt recidiv och risken för ny operation på grund av recidiv[120]. Rekommendationen är därför att anastomoser på tunntarm eller ileokoliskt konstrueras som staplad sida-till sida.

Det saknas studier som jämför isoperistaltisk och anisoperistaltisk sida-till-sida-anastomos vid Crohns sjukdom och det är därmed upp till kirurgens preferens. Vissa endoskopister föredrar isoperistaltisk anastomos eftersom man slipper den hårnålskrök som uppstår med en anisoperistaltisk, men möjligen på bekostnad av en viss ökad frekvens anastomosläckage[122]

> *Staplad anastomos sida-till-sida rekommenderas på tunntarmen och ileokoliskt.*

Strikturplastik

Som redan nämnts är det särskilt viktigt vid Crohns sjukdom att vid operation bevara tarmlängd och därmed funktion. Strikturplastik kan som alternativ eller komplement till tunntarmresektion vid utbredd sjukdom spara tarm och minska risken för korta tarmens syndrom [123]. Recidiv på platsen för plastiken anges vara i storleksordningen 3%[124]. Den vanligaste strikturplastiken är longitudinell incision och transversell sutur enligt Heineke-Mikulicz, vilken är användbar vid korta strikturer (max 6-8 cm)[125] [41]. Vid något längre strikturer eller flera strikturer inom ett segment (upp till 25 cm) lämpar sig strikturplastik enligt Finney bättre. En mycket avancerad så kallad sida-till-sida isoperistaltisk strikturplastik enligt Michelassi kan övervägas då flera stenoser ligger i sekvens över 15 cm tarmlängd eller mer [126].

> *Strikturplastik är en säker kirurgisk metod som kan spara tarmlängd, inte minst vid upprepad kirurgi, multipla korta strikturer eller längre segment med flera korta strikturer.*

Relativa kontraindikationer mot strikturoplastik på tunntarmen är malnutrition, förekomst av flegmone eller fistel på platsen för tänkt plastik och minsta oro för malignitet[124]. En nackdel med de längre strikturplastikerna är att vid komplikation eller recidiv kan hela tarmavsnittet behöva resekeras. Fall av tunntarmscancer i strikturplastikområden är ovanligt men förekommer och bör beaktas vid långtidsuppföljning[127] [128].

Kirurgi vid kolonsjukdom

Akut kolit

Akut svårt inflammatoriskt skov av total Crohn-kolit handläggs enligt samma principer som akut svår ulcerös kolit. Om kirurgi är indicerad görs kolektomi med ändileostomi och rektum lämnas stängd (och dränerad via anus) intraabdominellt. Alternativt kan rektosigmoideum läggas ut som mukös fistel eller förankras försluten i bukväggen för att undvika en ”blow-out” av urkopplad rektum intraabdominellt. Om tarmen öppnar sig i såret kan detta dock medföra en hel del besvär för patienten i form av smärta och sekretion[129].

> *Akut Crohn-kolit som kräver kirurgi handläggs på samma sätt som vid ulcerös kolit, dvs kolektomi och ändileostomi.*

Dilatation och strikturoplastik i kolon och rektum

Det kanske potentiellt största problemet med ”icke-resektionskirurgi” i kolon/rektum är svårigheten med att utesluta dysplasi/cancer i strikturerade partier liksom i tarmen proximalt om strikturen. Detta faktum motiverar försiktighet med dilatation. Biopsier från strikturen som inte visar dysplasi och radiologi som talar för benign striktur krävs.

Litteraturen vad gäller endoskopisk dilatation av strikturer i kolon är begränsad. De resultat som presenteras indikerar dock att det är ett alternativ till resektion för strikturer upp till 5 cm som resultatmässigt är jämförbart med dilatation av ileokoliska och tunntarmsstenoser [130 131]. Dilatationer är vanligare i rektum, till stor del kopplat till den mer omfattande effekt en resektion har för patienten då det kan bli aktuellt med proktektomi eller sämre funktion till följd av en låg kolorektal anastomos.

Vad gäller strikturoplastik i kolon så avråder man från detta generellt främst på grund av risken att strikturen orsakas av en cancer samt att en begränsad resektion har en relativt liten effekt på patientens funktion[15 132 133].

> *Strikturoplastik bör inte göras vid kolonstrikturer då det kan vara mycket svårt att utesluta dysplasi eller cancer i stenosen.*

Segmentell kolonresektion eller kolektomi?

Den kirurgiska strategin vid elektiv operation påverkas av ett flertal faktorer till exempel sjukdomsutbredning, förekomst av komplikationer i form av fistlar och abscesser och patientens önskemål). Proktokolektomi eller kolektomi med ileostomi medför den lägsta recidivfrekvensen men innebär stomi[134]. Bevarande av tarmkontinuiteten förutsätter frånvaro av, eller endast mild, anorektal sjukdom och de kirurgiska alternativen är då kolektomi med ileorektal anastomos (IRA) eller segmentell kolonresektion då endast ett begränsat avsnitt av kolon är engagerat.

> *Alternativen vid elektiv kirurgi för Crohn-kolit utgörs av kolektomi med eller utan anastomos (IRA) eller segmentell resektion då upp till två isolerade segment är drabbade. Segmentell resektion bör göras när detta är möjligt.*

I en metaanalys från 2017 jämförs proktokolektomi, subtotal kolektomi och segmentell kolektomi. Samtliga procedurer var likvärdigt effektiva som behandling för kolon-Crohn. Dock hade proktokolektomigruppen en lägre recidivfrekvens jämfört med IRA och vid

segmentell resektion var komplikationsrisken något ökad men innebar samtidigt en lägre frekvens permanent stomi[135] .

Sammantaget överväger i de flesta fall den funktionella vinsten av att spara kolon och att undvika stomi nackdelen i form av ökad risk för recidiv[136]. För patienter med tidigare resektion av betydande tunntarmslängd och risk för en tarmsviktssituation är segmentell resektion av speciellt stor vikt. Den övergripande rekommendationen blir därför att välja segmentell resektion när detta är möjligt.

Vid den mindre vanliga situationen att två olika kolonsegment är involverade kan man överväga två separata resektioner, framför allt hos patienter som tidigare genomgått mer omfattande tunntarmsresektion[15 41].

Proktokolektomi rekommenderas vid höggradig dysplasi som inte kan hanteras endoskopiskt på grund av multifokal lokalisation eller kolorektal cancer. Dysplasi kan vara multifokal och även svårdetekterad eftersom den inte sällan utvecklas i flacka adenom som är svårare att visualisera. Evidensen för denna rekommendation är begränsad[15 17 18 137]. Dessutom föreligger hög risk för metakron cancer efter segmentell resektion[138]. Patientens hälsotillstånd för övrigt och förväntade livslängd bör vägas in. För äldre/skörare patienter om det inte föreligger dysplasi i rektum kan subtotal kolektomi med/utan ileorektal anastomos övervägas. För dessa patienter bör noggrann endoskopisk övervakning planeras.

Proktokolektomi är förstahandsmetod vid kolorektal cancer hos patienter med Crohns sjukdom men ålder, allmäntillstånd och eventuell frånvaro av dysplasi i rektum ska vägas in hos sköra patienter.

Avlastande stomi

Vid ett mer utbrett engagemang hos en patient med en refraktär Crohnkolit kan också avlastande ileostomi vara ett alternativ som leder till remission och möjlighet att optimera patienten, även om det i ett senare skede ofta blir aktuellt med kolonresektion/kolektomi[139-142]. När det föreligger tillväxthämning hos barn/ungdomar har en devierande stomi sämre effekt än resektion av det inflammationsbärande tarmsegmentet[15].

Vid mer utbredd kroniskt terapirefraktär Crohnkolit kan avlastande loopileostomi vara ett alternativ i väntan på effekt av ändrad läkemedelsregim.

Proktektomi

Proktektomi kan ses ur två aspekter; med eller utan samtidig perianal fistelsjukdom.

Vid frånvaro av fistelsjukdom är proktektomi framförallt indicerat vid terapirefraktärt rektalt engagemang och vid stenosering som omöjliggör surveillance. Intersfinkterisk resektion rekommenderas för att optimera sårläkningen analt/perinealt. Data från en aktuell studie indikerar också att total excision av mesorektum möjligen minskar risken för perianala komplikationer jämfört med ”close rectal” dissektion, d.v.s. då största delen av mesorektum lämnas som i sig möjligen fungerar pro-inflammatoriskt[143]. Mot detta måste vägas en något ökad risk för nervskada vid dissektion mer perifert från tarmväggen

Vid perianal fistelsjukdom där situationen inte gått att kontrollera kan rektumamputation bli oundvikligt. Risken för sårläkningsproblem är betydande med allt ifrån ytlig hudseparation till kvarvarande vätskande sinusiteter/kaviteter i månader till år som kan ge upphov till en mycket tung symtombörda för patienten. Preoperativ perineal sepsis är en känd riskfaktor[144]. För att öka chanserna till sårläkning bör den medicinska behandlingen ha optimerats i god tid preoperativt, fistlar ska vara dränerade med seton och man bör överväga att avlasta rektum med en stomi i flera månader före proktektomin[144]. Plastikkirurgisk kompetens för täckning med lambå kan bli nödvändig.

Bäckenreservoar och Kock

Rekonstruktion med bäckenreservoar kan vara ett alternativ för en mycket selekterad grupp patienter utan tunntarmsengagemang (en observationstid på minst fem år är rimligt även om evidens för specifikt tidsintervall saknas) och utan perianal sjukdom[145 146]. Komplikationsrisken och i slutändan reservoarfailure är dock klart större jämfört med vad som gäller för UC patienter[145-149]. Så kallad rescuekirurgi vid en dysfunktionell bäckenreservoar är inte ett alternativ vid Crohns sjukdom.

Kockreservoar (för samma selekterade grupp, frånsett perianal sjukdom) är möjligen ett mer tilltalande alternativ då revisions kirurgi, i det fall det är möjligt, är mer hanterligt jämfört med revison av bäckenreservoar[15 150].

Rekonstruktiv kirurgi bör enbart utföras på centra med mycket stor erfarenhet av reservoarkirurgi och handläggning av dess komplikationer.

Rekonstruktion med bäckenreservoar eller kontinent ileostomi (Kock) efter proktokolektomi kan vara ett alternativ för en hårt selekterad patientgrupp.

Komplikationer

Komplikationspanoramat i det ”tidiga” postoperativa förloppet efter Crohn-kirurgi skiljer sig i stort inte från annan kolorektal kirurgi. Det som snarast utgör ett problem för en betydande del av patienterna är en ökad komplikationsrisk beroende på en eller flera riskfaktorer: steroider, intra-abdominell fistel/abscess, kolonanastomos, malnutrition/viktförlust/hypo-albuminemi, anemi och akutkirurgi, [46 49 79 151 152].

0 riskfaktor	*0-5 %*
1 riskfaktor	*14-30 %*
2 riskfaktorer	*16-38 %*
3-4 riskfaktorer	*26-100 %*

Risken för postoperativa septiska komplikationer ökar med antalalet riskfaktorer:

På motsvarande sätt ökar också risken för anastomosinsufficiens med antalet riskfaktorer [153].

Risken för postoperativa komplikationer är påverkbar genom preoperativ optimering. I de fall där flera riskfaktorer kvarstår bör man vid resektionskirurgi allvarligt överväga temporär stomi [153].

Postoperativ behandling

Ett år efter genomförd ileocekalresektion har 20% av patienterna fått tillbaka symtom relaterade till Crohn-sjukdomen och efter fem år är andelen 47%. Efter ett år har 73% av patienterna tecken på inflammation i ileum[154].

Att aktivt utvärdera sjukdomen postoperativt är till nytta för patienten. I POCER-studien var endoskopisk läkning högre vid 18 månader om en patient undersöktes med ileokoloskopi sex månader postoperativt, med upptrappning av behandling om synlig inflammation, jämfört med ingen endoskopi och standardbehandling[155].

För att utvärdera en patient postoperativt är ileokoloskopi ”golden standard” men även MR tunntarm kan vara ett alternativ. MR tunntarm och ileokoloskopi stämmer överens till 78% i att hitta tecken på att sjukdomen åter är aktiv[156]. F-kalprotektin korrelerar väl med kliniska symtom men är sämre att fånga mildare klinisk sjukdom och subklinisk påvisad inflammation vid endoskopi. F-kalprotektin Buhlman >100 mikrog/g har sensitivitet på 89-95% och ett negativt prediktivt värde på 69-91%[157 158] för att diagnostisera endoskopiskt

återfall. Även dynamiken i F-kalprotektin har betydelse, där en ökning av F-kalprotektin med 100 mikrog/g ökade risken för kliniskt återfall[159].

Det är vanligt med andra orsaker än recidiv av Crohn-sjukdomen vid symtom som uppstår postoperativt. Vanliga orsaker är funktionella besvär, gallsaltsmalabsorbtion och bakteriell överväxt.

Riskfaktorer för postoperativt recidiv

Starka riskfaktorer för att Crohn ska recidivera postoperativt är sjukdomens svårighetsgrad och beteende före operationen[154]. Som tidigare har nämnts ökar risken för recidiv betydligt vid rökning varför hjälp med rökstopp ska erbjudas[78]. Andra riskfaktorer är penetrerande sjukdom, tidigare genomgången abdominell operation pga Crohnsjukdomen, perianal sjukdom, extensiv sjukdom (>50 cm utbredning), granulom och myenterisk plexit i proximala resektionsranden[160 161 162 163].

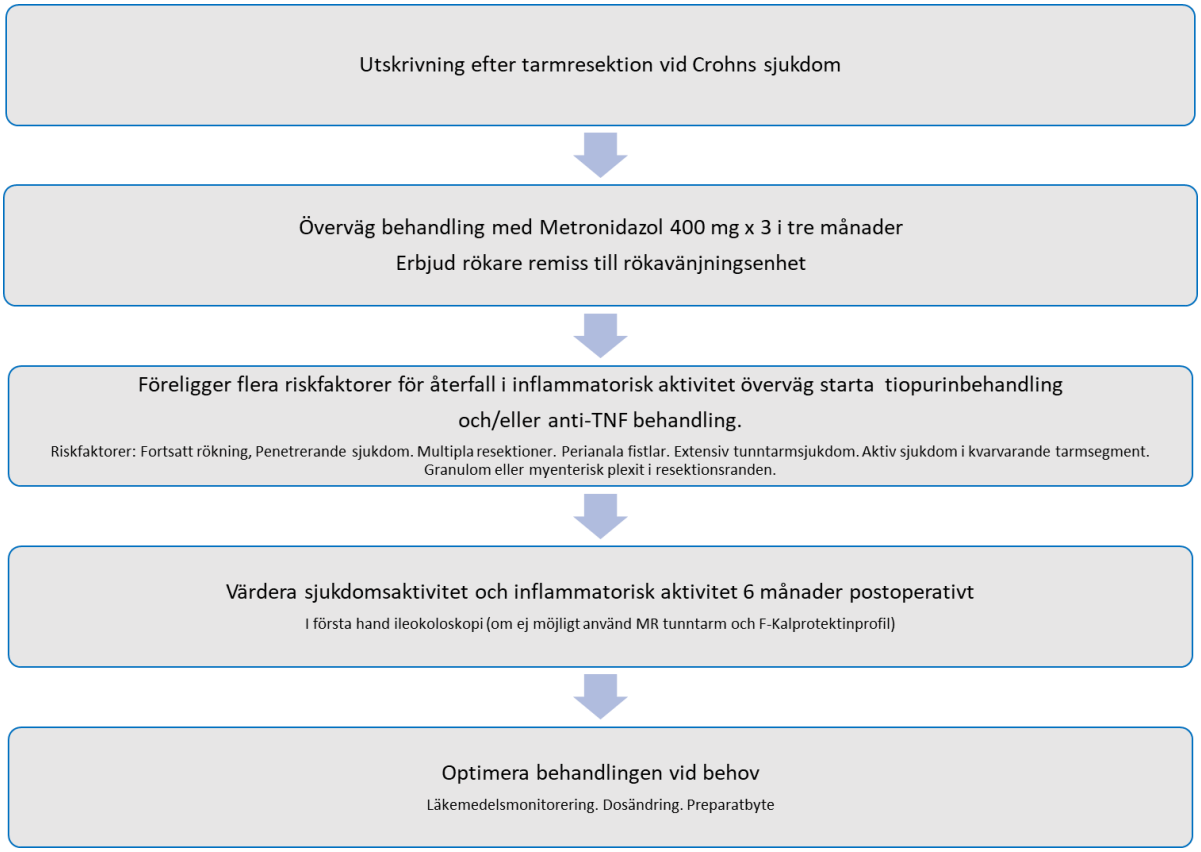
Läkemedelsbehandling postoperativt

Behandling med tiopuriner i monoterapi för att förhindra återfall har relativt låg evidens [164].

Biologisk behandling som sekundärprofylax efter kirurgi är bättre studerad och tycks ha effekt åtminstone vad som gäller endoskopisk inflammation. I en randomiserad studie uppvisade man en signifikant högre andel patienter i endoskopisk remission i gruppen som fått infliximab jämfört med placebo (60% vs 31%) efter två år, men ingen skillnad avseende bevarad klinisk remission (87% vs 80%)[165]. Patienter som preoperativt behandlats med flera anti-TNF hade större chans att få tillbaka sjukdomen postoperativt under anti-TNF behandling[166]. I en annan studie med två års uppföljning visade sig att behandling med adalimumab jämfört med azatioprin eller 5-ASA givet postoperativt bevarade endoskopisk remission (94% vs 35% vs 17%) och klinisk remission (87% vs 35% vs 50%) betydligt bättre[167]. Timingen att inleda biologisk behandling postoperativt är inte helt känt men det betraktas säkert att starta behandling 2 veckor efter operationen i okomplicerade fall[168].

Att ge antibiotika långvarigt som standardbehandling postoperativt kan tyckas kontroversiellt. Det finns dock data på att antibiotika givet under minst tre månader postoperativt minskar frekvensen recidiv[169 170]. Metronidazol används vanligen men begränsas av biverkningar och den dosrelaterade risken för neuropati bör beaktas.

Flödesschema för postoperativ vård vid Crohns sjukdom



Referenser

1. Busch K, Ludvigsson JF, Ekstrom-Smedby K, et al. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(1):57-68. doi: 10.1111/apt.12528 [published Online First: 2013/10/17]

2. Borren NZ, Conway G, Garber JJ, et al. Differences in Clinical Course, Genetics, and the Microbiome Between Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's & colitis* 2018;12(5):525-31. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx154 [published Online First: 2017/11/18]

3. Kalman TD, Everhov Å H, Nordenvall C, et al. Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg* 2020 doi: 10.1002/bjs.11659 [published Online First: 2020/05/27]

4. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 doi: 10.1016/S2468-1253(17)30248-0

5. Stevens T, Haasnoot L, D'Haens G, et al. OP03 Reduced need for surgery and medical therapy after early ileocaecal resection for Crohn's disease: Long-term follow-up of the LIR!C trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14(Supplement_1):S003-S04. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.002

6. He X, Lin X, Lian L, et al. Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology* 2015;49(9):e82-90. doi: 10.1097/mcg.0000000000000219 [published Online First: 2014/09/13]

7. da Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E, et al. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess. *Dis Colon Rectum* 2009;52(5):906-12. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819f27c300003453-200905000-00007 [pii] [published Online First: 2009/06/09]

8. de Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, et al. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis* 2014;32 Suppl 1:103-9. doi: 10.1159/000367859

9. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, et al. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *Journal of clinical gastroenterology* 2001;32(5):409-12. doi: 10.1097/00004836-200105000-00010 [published Online First: 2001/04/25]

10. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, et al. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222(3):645-51. doi: 10.1148/radiol.2223010554 [published Online First: 2002/02/28]

11. Clancy C, Boland T, Deasy J, et al. A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess. *Journal of Crohn's & colitis* 2016;10(2):202-8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv198 [published Online First: 2015/10/30]

12. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):489-501.e26. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.009 [published Online First: 2015/02/25]

13. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484 [published Online First: 2019/09/29]

14. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's & colitis* 2015;9(11):945-65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141 [published Online First: 2015/08/22]

15. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2017 doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061 [published Online First: 2017/05/13]

16. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020:S2468-1253(20)30005-4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30005-4

17. Keller DS, Windsor A, Cohen R, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Techniques in coloproctology* 2019;23(1):3-13. doi: 10.1007/s10151-019-1926-2 [published Online First: 2019/02/01]

18. Bogach J, Pond G, Eskicioglu C, et al. Age-Related Survival Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(12):1957-65. doi: 10.1093/ibd/izz088 [published Online First: 2019/05/09]

19. Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, et al. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol* 2014;20(33):11486-95. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11486 [published Online First: 2014/09/11]

20. Thompson JS. Inflammatory disease and outcome of short bowel syndrome. *American journal of surgery* 2000;180(6):551-4; discussion 54-5. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00496-7 [published Online First: 2001/02/22]

21. Nordenvall C, Ekbom A, Bottai M, et al. Mortality after total colectomy in 3084 patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(3):280-7. doi: 10.1111/apt.12844

22. Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2014;49(2):231-8. doi: 10.1007/s00535-013-0797-y [published Online First: 2013/04/09]

23. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17(8):1759-68. doi: 10.1002/ibd.21551 [published Online First: 2010/11/08]

24. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2016;10(8):873-85. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw055 [published Online First: 2016/02/29]

25. Qi F, Jun S, Qi QY, et al. Utility of the diffusion-weighted imaging for activity evaluation in Crohn's disease patients underwent magnetic resonance enterography. *BMC gastroenterology* 2015;15:12-12. doi: 10.1186/s12876-015-0235-0

26. Griffin N, Grant LA, Anderson S, et al. Small bowel MR enterography: problem solving in Crohn's disease. *Insights Imaging* 2012;3(3):251-63. doi: 10.1007/s13244-012-0154-3 [published Online First: 2012/03/17]

27. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018;67(1):53-60. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312581 [published Online First: 2017/01/26]

28. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2018;3(8):548-58. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4 [published Online First: 2018/06/18]

29. Greenup A-J, Bressler B, Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease-Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, and Ultrasound:

"Which One Is the Best for What?". *Inflammatory bowel diseases* 2016;22(5):1246-61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000727

30. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247(1):64-79. doi: 10.1148/radiol.2471070611

31. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100(24):13761-66. doi: 10.1073/pnas.2235592100 [published Online First: 2003/11/10]

32. Chatu S, Subramanian V, Pollok RCG. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;35(5):529-39. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04975.x [published Online First: 2012/01/13]

33. Englund H, Lidén K K, Lind T, et al. Radiation exposure in patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome in the years 2001-2011. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2017;52(3):300-05. doi: 10.1080/00365521.2016.1252945 [published Online First: 2016/11/10]

34. Seastedt KP, Trencheva K, Michelassi F, et al. Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum* 2014;57(12):1364-70. doi: 10.1097/DCR.0000000000000244

35. Smedh K, Olaison G, Nyström PO, et al. Intraoperative enteroscopy in Crohn's disease. *The British journal of surgery* 1993;80(7):897-900. doi: 10.1002/bjs.1800800732

36. Hotokezaka M, Jimi SI, Hidaka H, et al. Role of intraoperative enteroscopy for surgical decision making with Crohn's disease. *Surg Endosc* 2007;21(7):1238-42. doi: 10.1007/s00464-006-9154-z [published Online First: 2007/02/07]

37. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50(3):331-6. doi: 10.1007/s10350-006-0782-0 [published Online First: 2007/01/26]

38. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Diseases of the colon and rectum* 2012;55(5):558-62. doi: 10.1097/DCR.0b013e318247c433

39. Zerbib P, Koriche D, Truant S, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32(3):459-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04369.x [published Online First: 2010/05/22]

40. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Outcomes of initial medical compared with surgical strategies in the management of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2015;27(3):235-41. doi: 10.1097/MEG.0000000000000273

41. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis* 2020;14(2):155-68. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187 [published Online First: 2019/11/20]

42. Spinelli A, Allocca M, Jovani M, et al. Review article: optimal preparation for surgery in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014;40(9):1009-22. doi: 10.1111/apt.12947

43. Subramanian V, Saxena S, Kang J-Y, et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *The American journal of gastroenterology* 2008;103(9):2373-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01942.x [published Online First: 2008/07/04]

44. Huang W, Tang Y, Nong L, et al. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Crohn's & colitis* 2015;9(3):293-301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju028 [published Online First: 2015/01/08]

45. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, et al. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(12):2125-30. doi: 10.1002/ibd.21303 [published Online First: 2010/09/18]

46. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012;55(5):558-62. doi: 10.1097/DCR.0b013e318247c43300003453-201205000-00009 [pii] [published Online First: 2012/04/20]

47. Subramanian V, Pollok RCG, Kang JY, et al. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *The British journal of surgery* 2006;93(7):793-99. doi: 10.1002/bjs.5375

48. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, et al. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum* 2014;57(5):663-74. doi: 10.1097/DCR.0000000000000099

49. Myrelid P, Olaison G, Sjodahl R, et al. Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1387-94. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a7ba96 [published Online First: 2009/07/21]

50. Yu CS, Jung SW, Lee JL, et al. The Influence of Preoperative Medications on Postoperative Complications in Patients After Intestinal Surgery for Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2019;25(9):1559-68. doi: 10.1093/ibd/izz010

51. Xu Y, Yang L, An P, et al. Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2019;25(2):261-69. doi: 10.1093/ibd/izy246

52. Lightner AL, Mathis KL, Tse CS, et al. Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Major Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Multicenter Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases* 2018;24(4):871-76. doi: 10.1093/ibd/izx076

53. Law CCY, Narula A, Lightner AL, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab Treatment and Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2018;12(5):538-45. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy022

54. Shim HH, Ma C, Kotze PG, et al. Preoperative Ustekinumab Treatment Is Not Associated With Increased Postoperative Complications in Crohn's Disease: A Canadian Multi-Centre Observational Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1(3):115-23. doi: 10.1093/jcag/gwy013 [published Online First: 2018/05/10]

55. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2018;12(4):402-07. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx163

56. Buckley JP, Kappelman MD, Allen JK, et al. The burden of comedication among patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013;19(13):2725-36. doi: 10.1097/01.MIB.0000435442.07237.a4

57. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, et al. The prevalence and predictors of opioid use in inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1613-20. doi: 10.1038/ajg.2014.230 [published Online First: 2014/09/03]

58. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *The American*

journal of gastroenterology 2012;107(9):1409-22. doi: 10.1038/ajg.2012.218 [published Online First: 2012/08/14]

59. Burr NE, Smith C, West R, et al. Increasing Prescription of Opiates and Mortality in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in England. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(4):534-41.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.022 [published Online First: 2017/10/29]
60. Li Y, Stocchi L, Cherla D, et al. Association of Preoperative Narcotic Use With Postoperative Complications and Prolonged Length of Hospital Stay in Patients With Crohn Disease. *JAMA surgery* 2016;151(8):726-34. doi: 10.1001/jamasurg.2015.5558 [published Online First: 2016/02/26]
61. Sharma U, Olson RK, Erhart FN, et al. Prescription opioid induce gut dysbiosis and exacerbate colitis in a murine model of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2019 doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz188 [published Online First: 2019/11/28]
62. Drossman D, Szigethy E. The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2(1):22-30. doi: 10.1038/ajgsup.2014.6
63. Burden S, Todd C, Hill J, et al. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;11:CD008879-CD79. doi: 10.1002/14651858.CD008879.pub2
64. Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(3):231-42. doi: 10.1177/1756283X13477715
65. Sandall AM, Wall CL, Lomer MCE. Nutrition Assessment in Crohn's Disease using Anthropometric, Biochemical, and Dietary Indexes: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet* 2019 doi: 10.1016/j.jand.2019.04.013 [published Online First: 2019/06/30]
66. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2012;36(3):275-83. doi: 10.1177/0148607112440285
67. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34(3):335-40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001 [published Online First: 2015/03/24]
68. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38(3):213-25. doi: 10.1111/apt.12372 [published Online First: 2013/06/14]
69. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2017;23(10):1867-72. doi: 10.1097/MIB.0000000000001166
70. Maeda K, Nagahara H, Shibutani M, et al. A preoperative low nutritional prognostic index correlates with the incidence of incisional surgical site infections after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Surgery today* 2015;45(11):1366-72. doi: 10.1007/s00595-014-1044-8 [published Online First: 2014/10/16]
71. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134(1):36-42. doi: 10.1001/archsurg.134.1.36
72. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2019 doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz160 [published Online First: 2019/09/25]
73. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2020;14(4):431-44. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz160 [published Online First: 2019/09/25]

74. Brennan GT, Ha I, Hogan C, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(9):997-1002. doi: 10.1097/meg.0000000000001162 [published Online First: 2018/05/09]

75. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006;25(2):260-74. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.007 [published Online First: 2006/05/15]

76. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, et al. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2016;13(12):707-19. doi: 10.1038/nrgastro.2016.158 [published Online First: 2016/11/04]

77. Moller A, Tonnesen H. Risk reduction: perioperative smoking intervention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(2):237-48. doi: 10.1016/j.bpa.2005.10.008 [published Online First: 2006/07/21]

78. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1213-21.

79. Morar PS, Hodgkinson JD, Thalayasingam S, et al. Determining Predictors for Intra-abdominal Septic Complications Following Ileocolonic Resection for Crohn's Disease-Considerations in Pre-operative and Peri-operative Optimisation Techniques to Improve Outcome. *Journal of Crohn's & colitis* 2015;9(6):483-91. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv051 [published Online First: 2015/03/21]

80. Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient safety in surgery* 2010;4(1):5-5. doi: 10.1186/1754-9493-4-5

81. Yang SS, Yu CS, Yoon YS, et al. Risk factors for complications after bowel surgery in Korean patients with Crohn's disease. *J Korean Surg Soc* 2012;83(3):141-48. doi: 10.4174/jkss.2012.83.3.141 [published Online First: 2012/08/27]

82. Ibrahim A, Dahlqvist P, Olsson T, et al. The clinical course after glucocorticoid treatment in patients with inflammatory bowel disease is linked to suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a retrospective observational study. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10(11):829-36. doi: 10.1177/1756283x17730748 [published Online First: 2017/11/18]

83. Desramé J, Sabaté JM, Agher R, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1785-91. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05786.x [published Online First: 2002/07/24]

84. Groleau C, Morin SN, Vautour L, et al. Perioperative corticosteroid administration: a systematic review and descriptive analysis. *Perioper Med (Lond)* 2018;7:10. doi: 10.1186/s13741-018-0092-9 [published Online First: 2018/07/07]

85. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60(7):937-43. doi: 10.1136/gut.2010.228585 [published Online First: 2011/02/23]

86. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85(3):430-4. [published Online First: 2001/04/20]

87. Zangenberg MS, Horesh N, Kopylov U, et al. Preoperative optimization of patients with inflammatory bowel disease undergoing gastrointestinal surgery: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(12):1663-76. doi: 10.1007/s00384-017-2915-4

88. McKenna NP, Bews KA, Behm KT, et al. Do Patients With Inflammatory Bowel Disease Have a Higher Postoperative Risk of Venous Thromboembolism or Do They Undergo More High-risk Operations? *Ann Surg* 2020;271(2):325-31. doi: 10.1097/sla.0000000000003017 [published Online First: 2018/09/01]

89. de Buck van Overstraeten A, Van Hoef S, Vermeire S, et al. Postoperative Inflammatory Response in Crohn's Patients: A Comparative Study. *J Crohns Colitis* 2015;9(12):1127-31. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv161

90. Takesue Y, Ohge H, Uemura K, et al. Bacterial translocation in patients with Crohn's disease undergoing surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1665-71. doi: 10.1007/s10350-004-7256-z [published Online First: 2002/12/11]

91. Rana SV, Sharma S, Malik A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013;58(9):2594-8. doi: 10.1007/s10620-013-2694-x [published Online First: 2013/05/08]

92. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243(2):143-49.

93. Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, et al. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44(1):1-8; discussion 8-9.

94. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery* 2008;144(4):622-7; discussion 27-8.

95. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(5):576-85.

96. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(1):Cd006956. doi: 10.1002/14651858.CD006956.pub2 [published Online First: 2011/01/21]

97. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, et al. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009;13(7):1251-9. doi: 10.1007/s11605-009-0853-3 [published Online First: 2009/03/21]

98. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, et al. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg* 2013;13:14. doi: 10.1186/1471-2482-13-14 [published Online First: 2013/05/28]

99. Shigeta K, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Meta-analysis of laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease. *Surg Today* 2016;46(8):970-8. doi: 10.1007/s00595-015-1271-7 [published Online First: 2015/11/05]

100. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L, et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013;15(11):1392-8. doi: 10.1111/codi.12328 [published Online First: 2013/07/03]

101. Onder A, Benlice C, Church J, et al. Short-term outcomes of laparoscopic versus open total colectomy with ileorectal anastomosis: a case-matched analysis from a nationwide database. *Techniques in coloproctology* 2016;20(11):767-73. doi: 10.1007/s10151-016-1539-y [published Online First: 2016/11/01]

102. Renshaw S, Silva IL, Hotouras A, et al. Perioperative outcomes and adverse events of robotic colorectal resections for inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *Techniques in coloproctology* 2018;22(3):161-77. doi: 10.1007/s10151-018-1766-5 [published Online First: 2018/03/17]

103. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A Pooled Analysis of Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Endoscopic Balloon Dilation Therapy for Patients with Stricturing Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(1):133-42. doi: 10.1097/MIB.0000000000000988 [published Online First: 2016/12/22]

104. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(10):1137-48. doi: 10.1111/apt.13388

105. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(5):485-8. doi: 10.1097/01.meg.0000059110.41030.bc [published Online First: 2003/04/19]

106. Hirai F, Andoh A, Ueno F, et al. Efficacy of Endoscopic Balloon Dilation for Small Bowel Strictures in Patients With Crohn's Disease: A Nationwide, Multi-centre, Open-label, Prospective Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis* 2018;12(4):394-401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx159 [published Online First: 2017/12/02]

107. Lan N, Stocchi L, Ashburn JH, et al. Outcomes of Endoscopic Balloon Dilation vs Surgical Resection for Primary Ileocolic Strictures in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(8):1260-67. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.035 [published Online First: 2018/03/06]

108. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W, et al. Outcomes of Endoscopic Therapy for Luminal Strictures in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(7):1575-81. doi: 10.1093/ibd/izy049 [published Online First: 2018/05/03]

109. Lian L, Stocchi L, Remzi FH, et al. Comparison of Endoscopic Dilation vs Surgery for Anastomotic Stricture in Patients With Crohn's Disease Following Ileocolonic Resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(8):1226-31. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.030 [published Online First: 2016/11/07]

110. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020 doi: 10.1016/s2468-1253(19)30366-8

111. NICE Guideline: Crohn’s disease: management. National Institute for Health and Care Excellence, 2019.

112. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224(4):563-71.

113. Ryan JM, Rogers AC, O'Toole A, et al. Meta-analysis of Histological Margin Positivity in the Prediction of Recurrence After Crohn's Resection. *Dis Colon Rectum* 2019;62(7):882-92. doi: 10.1097/dcr.0000000000001407 [published Online First: 2019/06/13]

114. Li Y, Zhu W, Zuo L, et al. The Role of the Mesentery in Crohn's Disease: The Contributions of Nerves, Vessels, Lymphatics, and Fat to the Pathogenesis and Disease Course. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(6):1483-95. doi: 10.1097/mib.0000000000000791 [published Online First: 2016/05/12]

115. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, et al. Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1139-50. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx187

116. Landerholm K, Kalman D, Wallon C, et al. Immunomodulators: Friends or Enemies in Surgery for Crohn's Disease? *Curr Drug Targets* 2019;20(13):1384-98. doi: 10.2174/1389450120666190617163919 [published Online First: 2019/06/27]

117. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10):1674-87.

118. Guo Z, Li Y, Zhu W, et al. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Surg* 2013;37(4):893-901. doi: 10.1007/s00268-013-1928-6

119. He X, Chen Z, Huang J, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59(7):1544-51. doi: 10.1007/s10620-014-3039-0 [published Online First: 2014/02/07]

120. Feng JS, Li JY, Yang Z, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0315. doi: 10.1097/MD.0000000000010315

121. Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, et al. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology* 2003;50(53):1422-5.

122. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Isoperistaltic versus antiperistaltic stapled side-to-side anastomosis for colon cancer surgery: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2015;196(1):107-12. doi: 10.1016/j.jss.2015.02.059 [published Online First: 2015/03/31]

123. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1968-86.

124. Strong S, Steele SR, Boutrous M, et al. Clinical Practice Guideline for the Surgical Management of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2015;58(11):1021-36. doi: 10.1097/DCR.0000000000000450 [published Online First: 2015/10/09]

125. Roy P, Kumar D. Strictureplasty. *Br J Surg* 2004;91(11):1428-37. doi: 10.1002/bjs.4804 [published Online First: 2004/10/23]

126. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res* 2004;117(1):71-8. doi: 10.1016/j.jss.2003.11.008 [published Online First: 2004/03/12]

127. Marchetti F, Fazio VW, Ozuner G. Adenocarcinoma arising from a strictureplasty site in Crohn's disease. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1996;39(11):1315-21.

128. Jaskowiak NT, Michelassi F. Adenocarcinoma at a strictureplasty site in Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):284-7.

129. Landerholm K, Wood C, Bloemendaal A, et al. The rectal remnant after total colectomy for colitis - intra-operative,post-operative and longer-term considerations. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(12):1443-52. doi: 10.1080/00365521.2018.1529195 [published Online First: 2018/11/20]

130. de'Angelis N, Carra MC, Borrelli O, et al. Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilation in Crohn's disease strictures. *World J Gastroenterol* 2013;19(17):2660-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2660 [published Online First: 2013/05/16]

131. Stienecker K, Gleichmann D, Neumayer U, et al. Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15(21):2623-7. doi: 10.3748/wjg.15.2623 [published Online First: 2009/06/06]

132. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006;49(7):950-7. doi: 10.1007/s10350-006-0555-9 [published Online First: 2006/05/27]

133. Coviello LC, Stein SL. Surgical management of nonpolypoid colorectal lesions and strictures in colonic inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014;24(3):447-54. doi: 10.1016/j.giec.2014.04.002 [published Online First: 2014/07/01]

134. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44(5):647-54; discussion 54. doi: 10.1007/bf02234559 [published Online First: 2001/05/18]

135. Angriman I, Pirozzolo G, Bardini R, et al. A systematic review of segmental vs subtotal colectomy and subtotal colectomy vs total proctocolectomy for colonic Crohn's disease.

Colorectal Dis 2017;19(8):e279-e87. doi: 10.1111/codi.13769 [published Online First: 2017/06/15]

136. Andersson P, Olaison G, Bodemar G, et al. Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(1):68-73.

137. Kiran RP, Nisar PJ, Goldblum JR, et al. Dysplasia associated with Crohn's colitis: segmental colectomy or more extended resection? *Ann Surg* 2012;256(2):221-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825f0709 [published Online First: 2012/07/14]

138. Maser EA, Sachar DB, Kruse D, et al. High rates of metachronous colon cancer or dysplasia after segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(9):1827-32. doi: 10.1097/MIB.0b013e318289c166 [published Online First: 2013/05/15]

139. Harper PH, Truelove SC, Lee EC, et al. Split ileostomy and ileocolostomy for Crohn's disease of the colon and ulcerative colitis: a 20 year survey. *Gut* 1983;24(2):106-13. doi: 10.1136/gut.24.2.106 [published Online First: 1983/02/01]

140. Mennigen R, Heptner B, Senninger N, et al. Temporary fecal diversion in the management of colorectal and perianal Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:286315. doi: 10.1155/2015/286315

141. Bafford AC, Latushko A, Hansraj N, et al. The Use of Temporary Fecal Diversion in Colonic and Perianal Crohn's Disease Does Not Improve Outcomes. *Dig Dis Sci* 2017;62(8):2079-86. doi: 10.1007/s10620-017-4618-7 [published Online First: 2017/05/28]

142. Marti-Gallostra M, Myrelid P, Mortensen N, et al. The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(3):251-56. doi: 10.1080/00365521.2016.1205127

143. de Groof EJ, van der Meer JHM, Tanis PJ, et al. Persistent Mesorectal Inflammatory Activity is Associated With Complications After Proctectomy in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2019;13(3):285-93. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy131 [published Online First: 2018/09/12]

144. Li W, Stocchi L, Elagili F, et al. Healing of the perineal wound after proctectomy in Crohn's disease patients: only preoperative perineal sepsis predicts poor outcome. *Tech Coloproctol* 2017;21(9):715-20. doi: 10.1007/s10151-017-1695-8 [published Online First: 2017/10/13]

145. Panis Y, Poupard B, Nemeth J, et al. Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet* 1996;347(9005):854-7. [published Online First: 1996/03/30]

146. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):769-78. [published Online First: 2001/06/08]

147. Manilich E, Remzi FH, Fazio VW, et al. Prognostic modeling of preoperative risk factors of pouch failure. *Dis Colon Rectum* 2012;55(4):393-9. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182452594 [published Online First: 2012/03/20]

148. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013;257(4):679-85. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827d99a2 [published Online First: 2013/01/10]

149. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007;50(2):239-50.

150. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, et al. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2006;93(1):82-6. doi: 10.1002/bjs.5147 [published Online First: 2005/11/17]

151. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1141-5.

152. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, et al. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2012;55(9):957-62. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182617716

153. Neary PM, Aiello AC, Stocchi L, et al. High-Risk Ileocolic Anastomoses for Crohn's Disease: When Is Diversion Indicated? *Journal of Crohn's & colitis* 2019;13(7):856-63. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz004 [published Online First: 2019/07/23]

154. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956-63.

155. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385(9976):1406-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5

156. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, et al. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;18(11):2512-21. doi: 10.1007/s00330-008-1034-6 [published Online First: 2008/05/28]

157. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;148(5):938-47.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.026 [published Online First: 2015/01/27]

158. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):865-72. doi: 10.1038/ajg.2015.30 [published Online First: 2015/03/18]

159. Mowat C, Arnott I, Cahill A, et al. Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(4):273-82. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30078-4

160. Pascua M, Su C, Lewis JD, et al. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):545-56. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03774.x [published Online First: 2008/06/21]

161. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(6):625-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x [published Online First: 2012/02/09]

162. Milassin Á, Sejben A, Tiszlavicz L, et al. Analysis of risk factors - especially different types of plexitis - for postoperative relapse in Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg* 2017;9(7):167-73. doi: 10.4240/wjgs.v9.i7.167 [published Online First: 2017/08/22]

163. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, et al. Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum* 2010;53(2):177-85. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181b7bfb0*00003453-201002000-00011 [pii] [published Online First: 2010/01/21]

164. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014(8):Cd010233. doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub2 [published Online First: 2014/08/02]

165. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150(7):1568-78. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.072 [published Online First: 2016/03/08]

166. Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Previous Exposure to Multiple Anti-TNF Is Associated with Decreased Efficiency in Preventing Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Journal of Crohn's & colitis* 2017;11(3):281-88. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw151 [published Online First: 2016/09/01]

167. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1731-42. doi: 10.1038/ajg.2013.287

168. Schad CA, Haac BE, Cross RK, et al. Early Postoperative Anti-TNF Therapy Does Not Increase Complications Following Abdominal Surgery in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2019;64(7):1959-66. doi: 10.1007/s10620-019-5476-2 [published Online First: 2019/01/27]

169. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148(1):64-76.e2; quiz e14. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.031 [published Online First: 2014/09/30]

170. Scribano ML, Prantera C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013;19(5):648-53. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.648 [published Online First: 2013/02/23]