

Siste nytt innen kirurgisk behandling av Crohns sykdom i ileocøkalovergangen



Johannes Kurt Schultz, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Akershus universitetssykehus

Lisbeth Hårklau, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Oslo universitetssykehus

Trond Gjengstø, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, St. Olavs Hospital Trondheim

Arne Færden, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Akershus universitetssykehus

Jørgen Jahnsen, Gastromedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus og Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

Tom Øresland, Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

Ileocøkal reseksjon kan være et godt alternativ til behandling med biologiske legemidler hos pasienter med isolert Crohns sykdom i terminale ileum. I det følgende presenteres siste nytt innen kirurgisk behandling av Crohns sykdom i ileocøkalovergangen. Videre diskuteres prehabilitering før kirurgi, pre- og postoperativ behandling, samt oppfølging etter kirurgi.

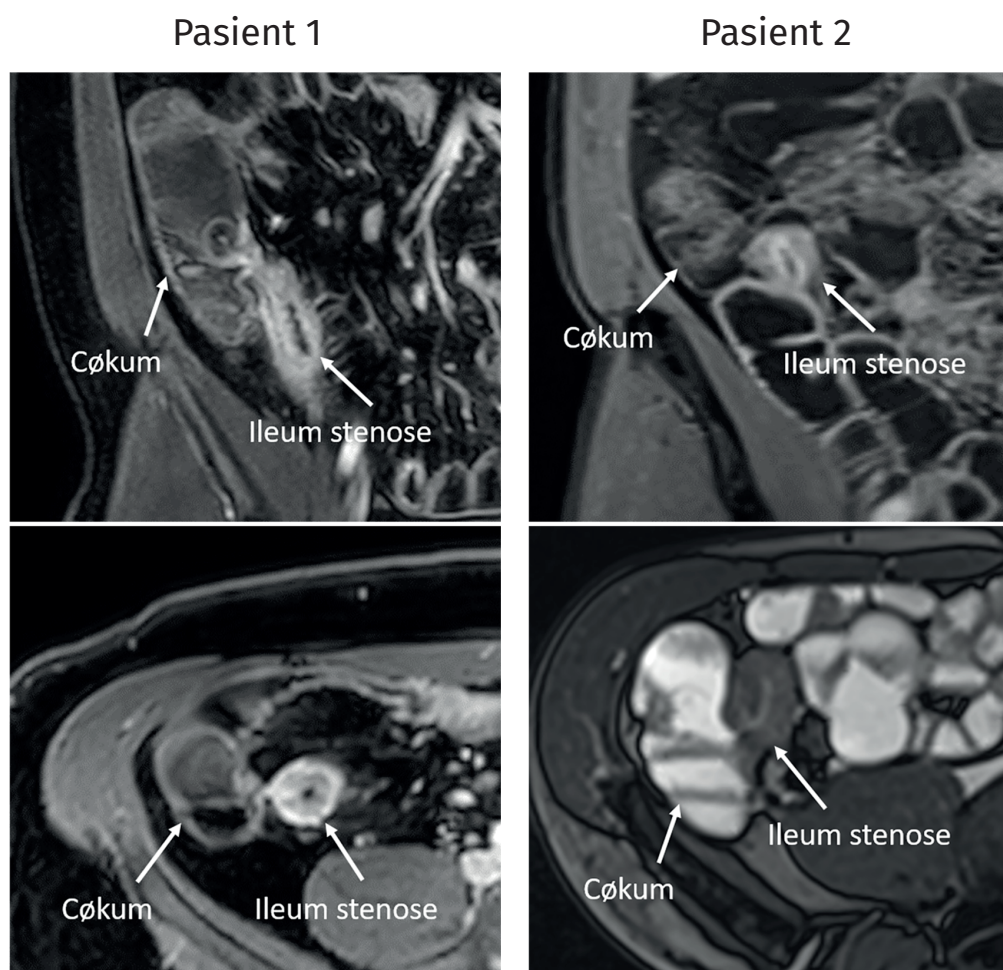
Introduksjon

Fjorten tilfeller av terminal ileitt eller «regional ileitis» ble beskrevet i «landmark» publikasjonen av Crohn, Ginzburg og Oppenheimer i 1932, som ga navnet til sykdommen (1). Det var nok den renommerte kirurgen Albert Berg som observerte sykdommen først. Om det var slik at Berg stimulerte sine yngre kollegaer Ginzburg og Oppenheimer til å studere og beskrive flere tilfeller av granulomatøs betennelse i terminale ileum, slik Ginzburg hevder, eller om Crohn, slik han hevder, studerte disse tilfellene sammen med Berg, får vi nok aldri vite (2). Det var imidlertid Crohn som presenterte funnene for første gang på kongressen til American Medical Association i New Orleans 1932. Ifølge Ginzburg gjorde han dette uten å nevne kirurgene (3). Sannsynligvis er det på grunn av datidens bruk av alfabetisk forfatterrekkefølge i tidsskrifter at vi nå bruker eponymet Crohns sykdom (4). Hadde Berg insistert på medforfatterskap hadde vi nok snakket om Berg's sykdom i dag. Det er verdt å nevne at sykdommen ble «oppdaget» av flere før 1932, blant annet av anatomen Giovanni Battista Morgagni i 1769. I Polen er sykdommen kjent som Leśniowski-Crohns sykdom

etter den polske kirurgen Antoni Leśniowski som allerede i 1903 i en artikkel beskrev flere pasienter med strikturerende tynntarmslesjoner, hvorav en med fistel til kolon (5).

Medisinsk eller kirurgisk lidelse

Norge er blant de landene i verden med høyest forekomst av inflammatoriske tarmsykdommer (IBD). Insidensen har holdt seg relativt konstant over de siste årene. I 2017 var prevalensen for Crohns sykdom 0,27% (95% CI: 0,26–0,27), hvilket tilsvarer 14.352 pasienter i Norge (6). Hos om lag en tredjedel av Crohn pasientene er sykdommen begrenset til terminale ileum (L1 etter Montreal Klassifikasjonen, *Figur 1*) (7, 8). I Norge blir omtrent 30% av pasientene med Crohns sykdom behandlet med anti-TNF medikamenter i løpet av de første tre årene etter at diagnosen er stilt og i samme tidsrom blir nærmere 15% av pasientene behandlet med større kirurgi. Det er tydelige regionale forskjeller (9). Studier i andre land har vist at omtrent 30% av Crohn pasienter på biologisk behandling trenger tarmkirurgi innen 5 år og livstidsrisikoen er sannsynlig høyere (10).

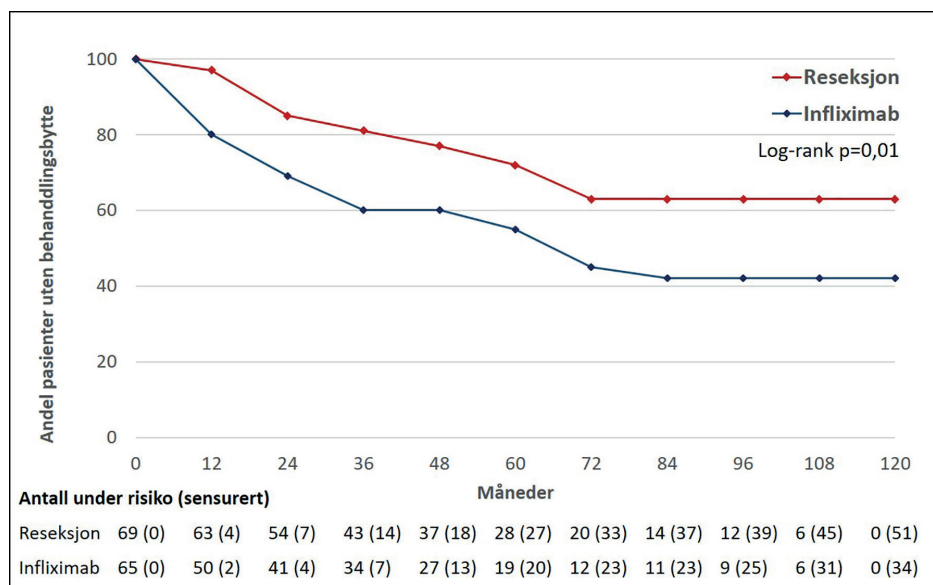


Figur 1: MR ved primær terminal ileitt og ved tilbakefall i ileokolisk anastomose. Pasient 1 har stått på infliximab i ca 10 år og måtte nå opereres p.g.a terapiresistent stenose. Pasient 2 ble operert med ileocøkal reseksjon for ca 16 år siden og har i omtrent 15 år vært nærmest symptomfri uten behandling, før han nå fikk et subileus anfall som gled over.

Crohn, Ginzburg og Oppenheimer skrev om behandlingen i 1932: «Medisinsk behandling er rent palliativt og støttende.» og videre «Men, generelt er den riktige tilnærmingen til en komplet helbredelse en kirurgisk reseksjon av det syke tynntarms segmentet med ileocøkal klaffen og tilhørende cøcum.» Forfatterne argumenterer videre at den fullstendige restitusjonen av 13 av 14 pasienter støtter en komplett reseksjon med frie marginer (1). Vi vet nå at kirurgi ikke kan helbrede Crohns sykdom. Flere historier om pasienter med kort tarm som følge av kirurgiske komplikasjoner har trolig bidratt til at kirurgisk behandling har kommet i miskreditt og at man etter hvert har gått over til kun å operere Crohn-pasienter med komplikasjoner eller terapivikt. Samtidig vet vi også at en ileocøkal reseksjon hos mange pasienter kan føre til langvarig symptomfrihet uten behov for immunhemmende medikasjon (11). På denne bakgrunn bør man diskutere hvilke pasienter som bør tilbys primær kirurgisk behandling og i tillegg hvilken kirurgisk teknikk som bør velges.

Biologisk behandling eller operasjon?

Langtidsresultatene av LIRIC studien ble i fjor publisert i *Lancet Gastroenterology and Hepatology* (12). Dette er den eneste randomiserte studien som har sammenlignet primær tarmreseksjon med anti-TNF terapi hos pasienter med *ikke-strukturerende og ikke-penetrerende* Crohns sykdom i terminale ileum. LIRIC er en multisenter studie som inkluderte pasienter som hadde feilet på minst tre måneders konvensjonell behandling (steroider og/eller immunhemmere). I alt 143 pasienter ble randomisert til enten kirurgisk behandling med laparoskopisk ileocøkal reseksjon (n=73) eller behandling med infliximab (n=70). Det ble ikke funnet signifikant forskjell i det primære endepunktet som var *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)* etter 12 måneder. Hos 21 (32%) av 65 pasienter som ble behandlet med infliximab per protokoll sviktet behandlingen i løpet av de 12 månedene. Av disse ble 13 pasienter operert med ileocøkal reseksjon. Til sammenligning var det bare 3 (4%) av de 70 pasientene som ble tarmresesert som hadde behov for anti-TNF behandling i samme tidsrom (13).



Figur 2: Tid til bytte av behandling i LIRIK studien (12). Forenklet fremstilling av sannsynlighet for overlevelse uten bytte til behandling i den andre behandlingsarmen over tid. Adaptert fra Figur 2 i Stevens et. al (12).

Langtidsoppfølgingen inkluderte 134/143 pasienter (alle 134 mottok den behandlingen de var randomisert til). Etter en median oppfølging av 63.5 måneder hadde 31 (48%) av 65 pasienter i infliximab-gruppen blitt operert for Crohns sykdom med en tarmreseksjon mens kun 18 (26%) av 69 pasienter i reseksjonsgruppen startet på anti-TNF behandling. Ingen i kirurgigruppen trengte en ny reseksjon. Sannsynligheten for å bytte til behandlingen i den andre armen var signifikant høyere i infliximab-gruppen (Figur 2). I begge gruppene var det en høy andel pasienter som ble behandlet med en immunhemmer. I infliximab-gruppen fortsatte 59% av pasientene med en immunhemmer etter oppstart av den biologiske behandlingen mens 38% i reseksjonsgruppen fortsatte med en immunhemmer for å forhindre residiv etter reseksjon (12).

LIRIK studien inkluderte bare pasienter med første sykdoms-episode med terminal ileitt dersom maksimal 40 cm av terminale ileum var involvert. Pasienter som samtidig hadde inflammasjon i cøcum (L3 etter Montreal klassifikasjonen) ble ikke inkludert. Det er mulig at risikoen for tilbakefall etter reseksjon vil være større blant pasienter med inflammasjon i cøcum. Studien viser imidlertid at ileocøkal reseksjon er et bra alternativ til anti-TNF behandling for pasienter med terminal ileitt. De siste ECCO guidelines anbefaler derfor at pasienter bør tilbys dette alternativet i en interdisiplinær setting (14). Hverken kirurgi eller medikamentell behandling kan helbrede pasientene, og målet må være å velge behandlingen som gir lengst mulig symptomfrihet med minst risiko for uønskede hendelser. Tidlig kirurgi ser ut til å være mer kosteffektiv enn tidlig behandling med anti-TNF (15).

Hos pasienter med terapieresistent symptomgivende strikturerende eller fistulerende sykdom er valget enklere. Disse skal som regel opereres. Ved stenoser vurderes grad av fibrose. Stenoser som har overveiende fibrose og begrenset aktiv inflammasjon behøver som

regel kirurgi. Stenoser som har liten grad av fibrose og overveiende grad av aktiv inflammasjon kan profitere på medikamentell behandling. Blokking av korte fibrotiske stenoser (<5 cm) kan være et alternativ til kirurgi, men rask rebløkking er ofte nødvendig og etter 5 år trenger om lag 75 % operasjon (14, 16). Strikturoplastikker er et alternativ til reseksjon spesielt ved kortere strikturer, men kan være utfordrende ved lesjoner i nær relasjon til ileocøkal-klaffen. Tverrfaglig tilnærming har stor betydning for denne pasientgruppen. Viktige problemstillinger er først og fremst timingen av operasjonen, behov for prehabilitering, peroperativ medikamentell behandling og om man skal legge en anastomose eller ei.

Kirurgisk teknikk: omfang av reseksjonen og valg av anastomose

De seinere årene er det rettet mye fokus på hvor mye tarm man skal fjerne (mikroskopisk fri reseksjonskant eller ei) og om reseksjonen skal gjøres tarmnært eller om man i tillegg skal fjerne en del av mesenteriet (17). Det er påfallende at inflammasjonen ved Crohns sykdom vanligvis er mest utpreget på mesenteriesiden av tarmen. «Krypende fett» på utsiden av tarmen er nærmest patognomonisk for Crohn-lesjoner. Spørsmålet er bare om denne fettproliferasjonen er en del av årsaken eller om det er en beskyttende mekanisme (18). Det er hittil kun en studie som tyder på at utvidet reseksjon av mesenteriet ved ileocøkal reseksjon kan redusere tilbakefallsraten (19). Det faktum at man kan oppnå meget gode resultater helt uten reseksjon ved bruk av en langstrakt modifisert side til side strikturoplastikk over ileocolic lesjoner (20) eller med tarmnær reseksjon kombinert med en Kono-S-anastomose (21) taler imot utvidet reseksjon av mesenteriet. En pragmatisk tilnærming er å fjerne så mye av mesenteriet man kan uten å påvirke sirkulasjonen av tarmene (Figur 3). Det er studier som tyder på at en mikroskopisk fri reseksjonsrand på ileumsiden kan føre til færre tilbakefall (22).



Figur 3: Tarmnær versus sentral reseksjon. Venstre bilde viser et resektat etter tarmnær reseksjon, høyre bilde viser en sentral reseksjon med fjerning av større deler av mesenteriet.

Når det gjelder anastomosen så anbefaler ECCO en staplet side-til-side anastomose fremfor håndsydd ende-til-ende anastomose (14). Man bør være klar over at metaanalysene som er grunnlaget for denne anbefalingen først og fremst er basert på de samme dårlige observasjonsstudier med lav evidensgrad. Når man fjerner ikke-randomiserte studier fra analysen viste en metaanalyse at forskjell i komplikasjons- og tilbakefallsrate forsvant. Det er flere «real-world» studier som har vist høyere komplikasjonsrisiko ved staplet side-til-side ileokolisk anastomose enn ved håndsydd ende-til-ende anastomose (23, 24). Et aspekt er også at en ende-til-ende anastomose er lettere tilgjengelig for endoskopisk blokkering om det skulle oppstå residiv i anastomosen. Det finnes flere studier som har vist lave komplikasjons- og tilbakefallsrater etter Kono-S-anastomose (21). En nylig liten randomisert studie fant mindre endoskopisk tilbakefall etter Kono-S anastomose sammenlignet med staplet side-til-side anastomose (25). Det er foreløpig for tidlig å dra sterke konklusjoner. Det viktigste er at operatøren behersker teknikken som anvendes godt. Laparoskopisk tilgang, som er vanligst ved illeocøkal reseksjon i Norge, gjør det nødvendig at pasientene er preoperativt godt utredet med tanke på annen tarmaffeksjon (MR tynntarm, endoskopi) siden peroperativ palpasjon av hele tarmen ikke er mulig. For å sikre makroskopisk fri reseksjonsrand i tynntarm vil de fleste anlegge anastomosen ekstrakorporalt (dvs. tarmen trekkes ut gjennom en liten incisjon og sys utenfor).

Perioperativ behandling

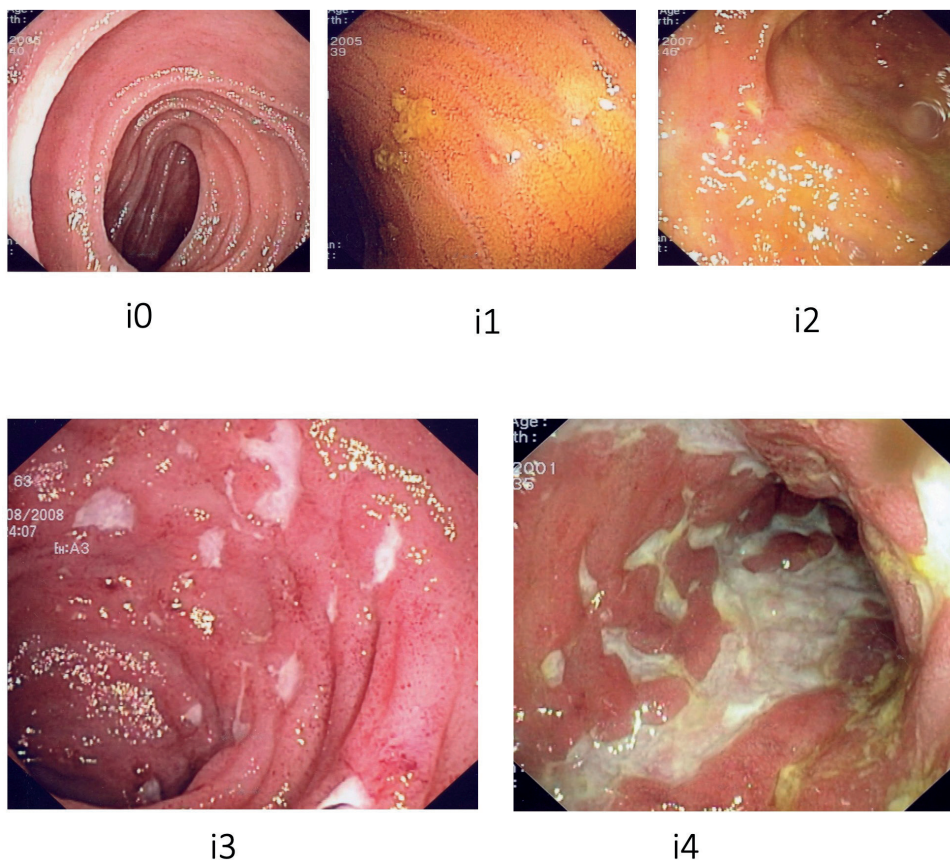
De viktigste risikofaktorer for komplikasjoner ved kirurgi er pågående intraabdominal sepsis, røyking, steroidbruk tilsvarende 20 mg prednisolon per dag eller mer de seneste seks ukene, hypoalbuminemi, stort vektuttap og hemoglobin under 11g/dl. Prehabilitering av pasienter før en operasjon tar sikte på å redusere påvirkelige risikofaktorer. Hovedmålet må være å få pasienten sikkert gjennom operasjonsforløpet. Anastomoser bør unngås

hos pasienter med mer enn en av de nevnte risikofaktorene. Vi har sett for mange pasienter som ender opp med unødvendige reoperasjoner og påfølgende komplikasjoner med tap av frisk tarm og i verste fall årelangt sykehusopphold med åpen buk.

Mange pasienter med aktiv Crohns sykdom har en dårlig ernæringsstatus. Før operasjonen bør man gjøre alt for å få pasientene over fra en katabol til en anabol tilstand. Vektuttap og BMI er de mest pålitelige parameterne for å vurdere ernæringsstatus, blodprøver som albumin alene er upålitelige (26). Et større vektuttap over tid eller vektuttap > 5 % siste måned indikerer at en bedring av ernæringsstatus er nødvendig preoperativt hos pasienter som ikke må opereres som ø-hjelp. Dette medfører adekvat ernæringstilskudd i form av TPN, alternativt TPN og enteral ernæring i minst to uker for å redusere komplikasjonsfaren (14). Bedret ernæringsstatus kan hos mange pasienter muliggjøre en direkte anastomose fremfor en toløpet stomi. Ved omfattende inflammasjon kan det være utfordrende å få pasienten over i en anabol situasjon. Spesielt slike pasienter bør derfor håndteres på avdelinger med bred erfaring innen IBD-kirurgi.

Ved intraabdominale veldefinerte abscesser > 3 cm er førstevalget perkutan drainasje. Mindre abscesser kan vanligvis behandles med antibiotika. Anleggelse av anastomoser ved peroperativ funn av abscess frarådes. Preoperativ adekvat drainasje vil kunne hindre behov for akutt kirurgi, bidra til redusert reseksjon av tarm, muliggjøre direkte anastomose og redusere postoperative komplikasjoner. Selekterte pasienter vil med optimal perkutan drainasje kunne unngå kirurgi, men disse pasientene må følges tett interdisiplinært (14).

Operasjoner på pasienter med høydose steroider er assosiert med høy komplikasjonsrisiko. Steroidforbruket bør derfor reduseres til 10 mg prednisolon per døgn, hvis dette ikke medfører



Figur 4: Rutgeerts score (11). Endoskopisk residiv i neoterminal ileum, Rutgeerts skår: i0: normal slimhinne, i1: ≤ 5 aftøse lesjoner, i2: > 5 aftøse lesjoner med normal mellomliggende slimhinne, i3: utbredt aftøse ileitt med diffust inflammet slimhinne, i4: diffust utbredt inflammet slimhinne med store ulcerasjoner og eventuelt strikturdannelse

betydelig plager for pasienten (14). Det anlegges i prinsippet ikke anastomoser hvis pasienten står på steroiddoser tilsvarende 20 mg prednisolon eller mer. Perioperativ hemoglobin mot 10 g/dl bør tilstrebes. Jernmangel er den hyppigste årsaken til anemi hos disse pasientene, og jerninfusjon noen uker før operasjon er å foretrekke framfor blodtransfusjoner for å korrigere anemien (27).

Mange pasienter får biologisk behandling når de søkes til operasjon. Det finnes ingen randomiserte studier som viser at de biologiske legemidlene som vi i dag benytter i behandlingen av Crohns sykdom medfører noen økt risiko i forbindelse med tarmkirurgi. Den generelle oppfatningen er at biologisk behandling i forkant av en operasjon er trygt (14). Likevel er det tilrådelig at operasjonen legges til et tidspunkt der medikamentspeilet er lavt, dvs. mot slutten av et behandlingsintervall hos de pasientene som får legemiddelet som en infusjon. I tillegg bør pasientene vente 2-4 uker etter operasjonen før de gjenopptar den biologiske behandlingen hvis det er indisert å fortsette den. Ofte vil det være individuelle forhold som gjør seg gjeldende og det er derfor viktig at plan for postoperativ oppfølging blir dokumentert på tverrfaglig IBD-møte preoperativt.

Det er noen studier som tyder på at postoperativ behandling med metronidazol kan redusere forekomst av endoskopisk residiv (28-30). Behandling med metronidazoltablett 400 mg x 2 tolereres vanligvis bra og er i enkelte avdelinger anbefalt i tre måneder postoperativt. Crohn-pasienter har økt fare for tromboseutvikling sammenlignet med cancerpasienter. Postoperativ tromboseprofylakse (Fragmin 5000 IE x1 postoperativt) så lenge pasienten er immobilisert anbefales for alle pasienter. Noen anbefaler forlenget tromboseprofylakse i 4 uker postoperativt til alle Crohn-pasienter (31), men kost-nytte effekten av denne praksisen er uklar (32, 33). Det blir praktisert ulikt ved forskjellige avdelinger.

Crohn-pasienter som er operert med tarmreseksjon skal kontrolleres med endoskopi helst seks måneder postoperativt. Unntaket er pasienter med lav fekal kalprotektin verdi (< 100 mg/kg) (34). Ved endoskopien gjøres en bestemmelse av Rutgeerts skår som beskriver alvorlighetsgraden av endoskopisk residiv (Figur 4). Det er en klar sammenheng mellom Rutgeerts skår og risikoen for klinisk tilbakefall (11). Endoskopifunnet gir derfor klare føringer for å starte opp eller ev. endre den pågående medikamentelle behandling.

Resyme

Ileocøkal reseksjon er et godt alternativ til behandling med anti-TNF av pasienter med isolert Crohns sykdom i terminale ileum. Pasientene bør informeres av både gastroenterolog og gastrokirurg om mulig, i en interdisiplinær setting med begge tilstede. Behov for prehabilitering før kirurgi, pre- og postoperativ

behandling, og videre kontrollopplegg bør avklares for alle Crohns-pasienter på multidisiplinært IBD-møte. Dette er vesentlig for å redusere komplikasjonsfare. Ved valg av teknikk er det foreløpig lite gode data. Det viktigste er at den som utfører prosedyren er godt fortrolig med teknikken som anvendes.

Referanser:

- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American medical association*. 1932;99(16):1323-9.
- Bornstein JE, Steinhagen RM. The Story Behind Crohn and Ginzburg and Oppenheimer(CGO) Collaboration 2015 [Available from: www.health.am/digestive/more/crohn-and-ginzburg-and-oppenheimercgo-collaboration/].
- Ginzburg L. Regional enteritis: Historical perspective. *Gastroenterology*. 1986;90(5):1310-1.
- Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(5):341-8.
- Van Hooitegem P, Travis S. Is Crohn's Disease a Rightly Used Eponym? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(6):867-71.
- Lirhus SS, Høivik ML, Moum B, Anisdahl K, Melberg HO. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Norway and the Impact of Different Case Definitions: A Nationwide Registry Study. *Clin Epidemiol*. 2021;13:287-94.
- de Groof EJ, Rossen NG, van Rhijn BD, Karregat EP, Boonstra K, Hageman I, et al. Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1065-72.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
- Lirhus SS, Høivik ML, Moum B, Melberg HO. Regional differences in anti-TNF- α therapy and surgery in the treatment of inflammatory bowel disease patients: a Norwegian nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(8):952-7.
- Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut*. 2011;60(9):1178-81.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beys J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
- Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIRIC trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(10):900-7.
- Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multi-centre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(11):785-92.
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(2):155-68.
- Broide E, Eindor-Abarbanel A, Naftali T, Shirin H, Shalem T, Richter V, et al. Early Surgery Versus Biologic Therapy in Limited Nonstricturing Ileocecal Crohn's Disease—A Decision-making Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(11):1648-57.
- Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1137-48.
- Coffey JC, O'Leary DP, Kiernan MG, Faul P. The mesentery in Crohn's disease: friend or foe? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(4):267-73.
- Li Y, Zhu W, Zuo L, Shen B. 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.
- Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, Jarrar A, Burke JP, Kiely PA, 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.
- de Buck van Overstraeten A, Vermeire S, Vanbeckevoort D, Rimola J, Ferrante M, Van Assche G, et al. Modified Side-To-Side Isoperistaltic Strictureplasty over the Ileocaecal Valve: An Alternative to Ileocaecal Resection in Extensive Terminal Ileal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):437-42.
- Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, et al. Kono-S Anastomosis for Surgical Prophylaxis of Anastomotic Recurrence in Crohn's Disease: an International Multicenter Study. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):783-90.
- Hammoudi N, Cazals-Hatem D, Auzolle C, Gardair C, Ngollo M, Bottois H, et al. Association Between Microscopic Lesions at Ileal Resection Margin and Recurrence After Surgery in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1):141-9.e2.
- The relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Colorectal Dis*. 2017.
- Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup PM. Increased Leak Rates Following Stapled Versus Handsewn Ileocolic Anastomosis in Patients with Right-Sided Colon Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):542-8.
- Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A, Tropeano FP, et al. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2020;272(2):210-7.
- Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, Zmora O, de Buck van Overstraeten A, Campmans-Kuijpers M, et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):431-44.
- Patel KV, Darakhshan AA, Griffen N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(12):707-19.
- Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, Cohen RD, Hyman NH, Hurst RD, et al. Low-Dose Metronidazole is Associated With a Decreased Rate of Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease After Ileal Resection: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(9):1158-62.
- Mañosa M, Cabré E, Bernal I, Esteve M, Garcia-Planella E, Ricart E, et al. Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1889-95.
- Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1617-21.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2272-80.
- Chandra R, Melino G, Thomas M, Lawrence MJ, Hunter RA, Moore J. Is extended thromboprophylaxis necessary in elective colorectal cancer surgery? *ANZ J Surg*. 2013;83(12):968-72.
- Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Grönroos J. Thromboprophylaxis following surgery for colorectal cancer - is it worthwhile after hospital discharge? *Scand J Surg*. 2009;98(1):58-61.
- Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, 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.